

Zahl der Versuche	Zahl der phagozytierten Staphylokokken in Ringer-Lösung	Änderung der Phagozytose in %			Bemerkung
		Euglobulin-Fraktion («Necrosin»)			
		1:200	1:400	1:800	
10	383 (296-480)	- 35 [- 30-(- 43)]	- 25 [- 14-(- 34)]	- 18 [- 9-(- 26)]	Ratte. Euglobulin-Fraktion aus Exsudat
10	383 (296-480)	- 6 [- 3-(- 10)]	- 4 [- 2-(- 9)]	- 1 [- 5-(+ 3)]	Ratte. Euglobulin-Fraktion aus Serum
6	274 (244-356)	- 38 [- 32-(- 46)]	- 26 [- 18-(- 35)]	- 27 [- 12-(- 27)]	Hund. Euglobulin-Fraktion aus Exsudat
6	274 (244-356)	- 5 [- 3-(- 88)]	- 3 [- 1-(- 6)]	+ 1 [- 4-(+ 4)]	Hund. Euglobulin-Fraktion aus Serum

rende Wirkung des Exsudats wird durch Antihistamin vermindert. In der im Exsudat vorkommenden Konzentration wird die Fressfähigkeit der Leukozyten durch Histamin gesteigert². Das 5-Hydroxytryptamin steigert gleichfalls die Fressfähigkeit der Leukozyten, was durch Lysergsäure-diäthylamid (LSD) nicht aufgehoben werden kann³. Ähnlich wirkt das aus dem Exsudat gewonnene (MENKIN) Leukotaxin bzw. Exsudin, ferner das nach DEKANSKY hergestellte, leukotaxinartigen Effekt zeigende Proteinhydrolysat⁴. Eine ausgeprägt stimulierende Wirkung sowohl *in vitro* wie bei parenteraler Verabreichung hat auch der Menkische entzündliche «leukocytosis promoting factor» (LPF)⁵.

Gleichfalls aus den Untersuchungen MENKIN's wissen wir, dass saures Exsudat ein mit der Euglobulin-Fraktion zusammenhängendes Prinzip enthält, das auf Gewebs-elemente schädigend wirkt⁶. Dieses «Necrosin» lässt sich bei ausgedehnten Entzündungen auch im Blutserum nachweisen⁷.

In Kenntnis dieser Resultate untersuchten wir, wie die Leukozytenphagozytose von «Necrosin» beeinflusst wird.

Die Versuche wurden mit Ratten- und Hundeleukozyten (nach WRIGHT bzw. PLATONOW) vorgenommen, die wir aus den Bauchhöhlen von Ratten mit steriler Bouillonimpfung gewannen. Die Zellen wurden mit 7 mg% Heparin enthaltender Ringer-Lösung mehrmals gewaschen. Im Phagozytensystem gaben wir zu 0,7 ml Leukozytensuspension (1 mm³ = 10 000 Zellen) 0,1 ml Rattenserum und 0,1 ml der aus der Euglobulin-Fraktion hergestellten Lösungen verschiedener Konzentration. Nach 60 min Inkubation bei 37°C wurde dem Gemisch 0,1 ml Bakterien-suspension (*Staphylococcus pyogenes aureus*; 1 mm³ = 10 Millionen Keime) beigemischt. Bei der Phagozytose betrug die Inkubationsdauer 60 min. Nach dem Zentrifugieren wurde die Suspension nach GRAM gefärbt und festgestellt, wie viele Kokken von 400 Leukozyten phagozytiert worden waren. Die Veränderung wird im Prozentsatz des Ausgangswertes ausgedrückt. Fehlergrenze der Zählung: $\sigma < \pm 8\%$. Necrosin hatten wir nach MENKIN

aus dem Pleuraexsudat von Hunden hergestellt und seine Wirksamkeit in allen Fällen an Kaninchen nachgeprüft. Als Kontrolle diente die aus dem Blutserum von Hunden auf ähnliche Weise hergestellte Euglobulin-Fraktion. In 6 Fällen wurden die Untersuchungen auch mit aus dem Kreislauf entnommenem Hundeblut durchgeführt.

Die Ergebnisse sind auf der Tabelle zusammengefasst. Die Bakterieneinverleibung der Leukozyten wird von «Necrosin» ausgeprägt herabgesetzt: in den Konzentrationen 1:200 bzw. 1:400 im Mittelwert um 35–38 bzw. 25–26%. Selbst in der Verdünnung 1:800 tritt der Effekt noch deutlich (18–21%) in Erscheinung. Die aus Serum in ähnlicher Weise gewonnene Fraktion zeigt demgegenüber nur geringe Hemmungswirkung.

G. LUDÁNY, GY. VAJDA, I. FEHÉR
und G. HORVÁTH

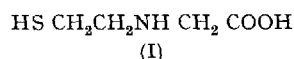
Pathophysiologisches Institut der Universität Budapest,
3. Juni 1958.

Summary

The euglobulin fraction 'necrosin', prepared according to MENKIN from pleural exudates of dogs, strongly inhibits *in vitro* bacterium phagocytosis by leucocytes obtained from the abdominal cavity of rats. Depending on the concentration, the average effect amounts to 18–35%. Necrosin has a similar effect (21–38%) on the circulating leucocytes of the dog. The euglobulin fraction prepared by the same method from the serum of untreated dogs has but a slight inhibitory effect on leucocyte activity.

Cysteamin-N-essigsäure, ein neuer Strahlenschutzstoff

Im Rahmen von Untersuchungen über Komplexbildner haben wir eine Reihe von Derivaten des Cysteamins¹ hergestellt, von denen einzelne auch auf Strahlenschutz-wirkung geprüft wurden². Dabei erwies sich die Cysteamin-N-essigsäure (I) als besonders wirksam und ver-träglich.



¹ E. FELDER und S. BIANCHI, *Il Farmaco* 9, 708 (1954).

² F. BONATI und U. NUVOLONE, *Radiobiologica latina* 1, 162 (1958).

² G. LUDÁNY und GY. VAJDA, *Arch. int. Pharmacodyn.* 85, 484 (1951).

³ G. LUDÁNY, GY. VAJDA, J. RIGÓ und HAN TU VU, *Acta physiol. hung.* 14, 371 (1958).

⁴ G. LUDÁNY, *Dtsch. Internistentag.*, Leipzig, 2.–5. XI. (1955). – G. LUDÁNY und GY. VAJDA, *Arch. int. Pharmacodyn.* 88, 442 (1952).

⁵ G. LUDÁNY und GY. VAJDA, *Arch. int. Pharmacodyn.* 100, 339 (1955).

⁶ V. MENKIN, *Arch. Pathol.* 36, 269 (1943).

⁷ V. MENKIN, *Biochemistry of Inflammation* (L. Thomas, Springfield 1956).

Für Dosen gleicher Toxizität ist die Strahlenschutz-wirkung von I mindestens gleich derjenigen des Cysteamins. Die DL_{50} (nach KAERBER), intraperitoneal an der Maus bestimmt, betrug für I = 3201 mg/kg ($\pm 2\sigma = 2923-3504$) gegenüber 230 mg/kg ($\pm 2\sigma = 217-245$) für Cysteamin.

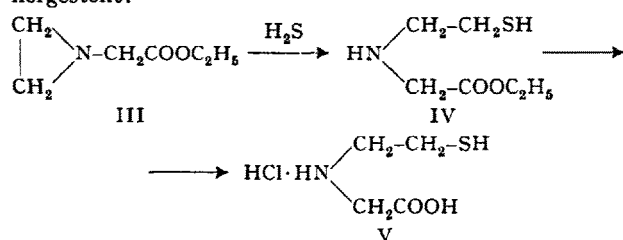
Die rasche intravenöse Injektion von Dosen über 500 mg/kg verursacht beim Kaninchen in Chloralose-narkose vorübergehenden Druckabfall und Hyperpnoe.

Die chronische Toxizität ist ebenfalls gering.

Die intraperitoneale Verabreichung von 1 g/kg/Tag während 5 Tagen pro Woche auf die Dauer von 6 Wochen bei der Maus verursachte weder Gewichtsabnahme noch Erhöhung der Mortalität.

Ein depressiver Effekt auf das hämopoietische System, wie er bei Cysteamin beobachtet wurde, trat nicht auf. Die histologische Untersuchung der Leber und der Nieren am Ende der Behandlung zeigte keine Schädigung dieser Organe.

Cysteaminessigsäure wurde nach folgendem Schema hergestellt:



Der Äthyleniminoessigsäureäthylester (III) wurde nach BESTIAN³ aus Äthylenimin und Chloroessigsäureäthylester in Gegenwart von Triäthylamin dargestellt. Hierauf wurde der Äthyleniminring durch Eintropfen in eine methanolische Lösung von Schwefelwasserstoff bei -60°C geöffnet. Durch Destillation wurde der Cysteamin-N-essigsäureäthylester (IV) (Siedepunkt $116-118^\circ\text{C}/4\text{ mm}$) erhalten. Nach Verseifen mit 2 N Salzsäure und Eindampfen zur Trockne wurde das Chlorhydrat der Cysteamin-N-essigsäure (V) erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei $158-160^\circ\text{C}$ schmolz.

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NSCl}$

berechnet	C 27,98	H 5,87	N 8,16	S 18,68	Cl 20,66
gefunden	C 28,15	H 5,98	N 8,11	S 18,86	Cl 20,71

Die Ausbeute betrug 80% bezogen auf (III).

E. FELDER, F. BONATI und S. BIANCHI

Forschungslaboratorien der Bracco Industria Chimica, Mailand, 3. Oktober 1958.

Summary

The preparation of cysteamine-N-acetic acid, a new X-ray protecting substance, is described and some pharmacological properties are given.

³ H. BESTIAN, Liebigs Ann. 566, 233 (1950).

The Effect of Triton and Diphenylethylacetic Acid on Cholesterol and Fatty Acid Biosynthesis in Isolated Perfused Liver

Diphenylethylacetic acid or biphenyl butyric acid (DFLEA), an inhibitor of coenzyme A¹ and of cholesterol

and fatty acid biosynthesis², is able to reduce partially the hypercholesterolemia and hyperlipemia in Triton treated rats³. This effect is confirmed also by experiments showing that DFLEA, added *in vitro* to liver slices or administered or *in vivo*⁴, antagonizes the increased hepatic cholesterol and fatty acid biosynthesis induced by Triton.

The significance of the increased hepatic lipid biosynthesis after Triton⁵ is still discussed since different hypothesis have been proposed in order to explain the Triton effect. One of these hypothesis stresses the importance of changes in plasma proteins as a causal effect able to raise cholesterolemia, decreasing the cholesterol catabolism⁶.

Thus we observed the action of Triton and DFLEA on isolated perfused liver: the simplest experimental condition for studying the balance of hepatic and serum cholesterol.

In our experiments we followed the technique of MILLER *et al.*⁷. We used rabbit liver weighting 75–80 g, perfused with 200 ml homologous heparinized (30 u.i./ml Heparin Vitrum) blood and adding as a radioactive substrate sodium acetate-1-C¹⁴ (0,06 $\mu\text{C}/\text{ml}$ – specific activity 2 mC/mM – from the Radio-chemical Centre, Amersham, U. K.). Triton and DFLEA were added at the concentrations reported below. During the perfusion time (4 hrs), samples of blood were taken up and, at the end of the experiment, samples of hepatic tissue were excised for analysis. In control experiments histological liver examination and electrophoretic determinations of serum proteins and lipoproteins were carried out.

The biosynthesized cholesterol was determined according to PIHL⁸, fatty acid biosynthesis and substrate oxidation according to POPJÁK⁹, hepatic and serum cholesterol according to GRIGAUT¹⁰.

Radioactivity measurements were carried out as previously described^{11,4} using a Geiger-Müller counter with a thin mica window.

Our results concerning cholesterol and fatty acid biosynthesis are summarized in the following Table.

Both Triton and DFLEA have no evident activity on substrate oxydation.

The blood and liver total cholesterol was unchanged at the end of the perfusion.

The effect of the used concentration of DFLEA in reducing cholesterol and fatty acid biosynthesis on isolated perfused liver is evident and similar to the effect we already observed *in vitro* and *in vivo*⁴.

In our experimental conditions, Triton increases cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver before any detectable variation of total cholesterol in perfusing blood

² S. GARATTINI, P. PAOLETTI, and R. PAOLETTI, G. Bioch. 6, 429 (1956). – P. A. TAVORMINA and M. GIBBS, J. Amer. chem. Soc. 79, 759 (1957).

³ S. GARATTINI, C. MORPURGO, and N. PASSERINI, Exper. 12, 347 (1956).

⁴ S. GARATTINI, P. PAOLETTI, and R. PAOLETTI, Arch. int. Pharmacodyn. (1958), in press.

⁵ I. D. FRANTZ and B. T. HINKELMAN, J. exp. Med. 101, 225 (1955).

⁶ M. FRIEDMAN and S. O. BYERS, J. exp. Med. 97, 117 (1953); Fed. Proc. 16, 41 (1957).

⁷ L. L. MILLER *et al.*, J. exp. Med. 94, 431 (1951).

⁸ A. PIHL, Scand. J. Lab. Invest. 4, 115 (1952).

⁹ G. POPJÁK and A. TIETZ, Biochem. J. 56, 46 (1954).

¹⁰ A. GRIGAUT, C. R. Soc. Biol. 68, 791 (1910).

¹¹ S. GARATTINI, P. PAOLETTI, and R. PAOLETTI, G. Biochim. 6, 429 (1956). – P. PAOLETTI and R. PAOLETTI, Atompraxis 3, 322 (1957).