

probamate metabolism. On the other hand, SKF 525 A and Lilly 18947 have a weak inducing action as recently reported by us, though they have a potent inhibitory action<sup>15</sup>.

These results suggest that most of the inducing drugs have an inhibitory action on the drug metabolism, but that there is no direct relation between the level of the immediate inhibition and that of the late induction of increased activity of the drug-metabolizing enzymes.

These results also suggest that the inducing and inhibitory drugs have some similar affinities to the liver microsomes and this inhibitory action of the inducing drugs might be the factor responsible for producing an increase of *de novo* biosynthesis of the microsomal drug-metabolizing enzymes. But further studies on the relationship between the inducing action and inhibitory action of numerous compounds are necessary to clear up the mechanism of the induction.

These results are also of practical importance in the case of an evaluation of combined effects of two drugs. For example, chlorcyclizine, glutethimide, and phenaglycocol et al. prolong pentobarbital action not only due to syner-

gisms by their action, but also by *in vivo* inhibition of pentobarbital metabolism<sup>16</sup>.

*Riassunto.* Gli autori hanno dimostrato che alcuni farmaci (p.e. la clorciclizina, la glutetimide, il fenaglicodolo, il fenobarbital, la clorpromazina, il cloretone ed altri), che posseggono una tardiva attività «inducente» di stimolo su enzimi microsomici epatici, attivi nel metabolismo di svariati farmaci, determinano invece una inibizione degli enzimi stessi quando vengano fatti agire direttamente.

R. KATO<sup>17</sup>, P. VASSANELLI, and E. CHIESARA

*Istituto di Farmacologia, Università di Milano (Italy), April 30, 1962.*

<sup>16</sup> R. KATO, E. CHIESARA, and P. VASSANELLI, in preparation.  
<sup>17</sup> Present address: Laboratory of Chemical Pharmacology, National Heart Institute, National Institute of Health, Bethesda (Md., U.S.A.); to whom requires concerning this paper should be addressed.

**Zur Pathogenese des Urämiesyndroms<sup>1</sup>.  
Brenztraubensäure, Acetoin und 2,3-Butylenglykol in Blut von Patienten mit Nieren- und Leberkrankheiten<sup>2</sup>**

Blut-Brenztraubensäurewerte werden bei hepatischen Bewusstseinsstörungen häufig, bei urämischen Bewusstseinsstörungen gelegentlich erhöht gefunden<sup>3,4</sup>. Vermutlich besteht bei diesen Patienten eine Störung des oxydativen Brenztraubensäureabbaus zu aktiver Essigsäure. Es interessierte uns deshalb, ob Brenztraubensäure (BTS) bei Patienten mit urämischen und hepatischen Bewusstseinsstörungen vermehrt in Acetoin (Acetylmethylcarbinol: AMC) und 2,3-Butylenglykol (Butandiol-(2,3): BD) umgewandelt wird. Beide Substanzen wirken am Tier narkotisch. Es wäre deshalb möglich, dass AMC und BD in der Pathogenese urämischer und hepatischer Bewusstseinsstörungen eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Bestimmung von BTS, AMC und BD im Blut von Gesunden und von Nieren- bzw. Leberpatienten mit und ohne Bewusstseins-

störung berichtet. Die Untersuchungen wurden an 65 gesunden Kontrollen, 90 Nieren- und 39 Leberkranken durchgeführt. BTS wurde 218mal, AMC 297mal und BD 287mal bestimmt. Ausserdem wurden bei 28 Patienten mit Nieren-, Leber- und andern Affektionen BTS, AMC und BD gleichzeitig in Blut und Liquor gemessen und miteinander verglichen. BTS wurde nach FRIEDEMANN und HAUGEN, AMC und BD nach einer Modifikation der Methoden von WESTERFELD und von HAPPOLD und SPENCER bestimmt. Der Bewusstseinszustand der Patienten wurde

<sup>1</sup> Mit Unterstützung des «Schweizerischen Nationalfonds» und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel.  
<sup>2</sup> 5. Mitteilung. – 1. Mitt.: H. THÖLEN, F. BIGLER und H. STAUB, Path. Microbiol. 24, 262 (1961). – 2. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Helv. physiol. Acta 19, C11 (1961). – 3. Mitt.: H. THÖLEN, F. BIGLER und H. STAUB, Exper. 17, 359 (1961). – 4. Mitt.: F. BIGLER, H. THÖLEN und H. STAUB, Schweiz. med. Wschr. 91, 1259 (1961).  
<sup>3</sup> D. S. AMATUZIO und S. NESBITT, J. clin. Invest. 29, 1486 (1950).  
<sup>4</sup> G. BISERTE und B. DASSONVILLE, Clin. chim. Acta 1, 49 (1956).

Tab. I. Brenztraubensäure, Acetoin und 2,3-Butylenglykol im Blut von Gesunden; Nieren- und Leberpatienten mit und ohne Bewusstseinsstörungen. (N): Anzahl der Bestimmungen. R1–R4, H1–H4: Stadium des Bewusstseins

	Brenztraubensäure				Acetoin				2,3-Butylenglykol		
	mg%	(N)	Signifikanz		γ%	(N)	Signifikanz		γ%	(N)	Signifikanz
	Mittelwert		C R1		Mittelwert		C R1		Mittelwert		C R1
Gesunde Kontrollen (C)	1,11	(51)			10	(75)			117	(73)	
Nierenpatienten (R)		(117)				(156)				(151)	
R1	1,01	(76)	p<0,10	—	12	(92)	p<0,05	—	228	(89)	p<0,001
R2	1,18	(32)	p<0,50	p<0,05	16	(47)	p<0,001	p<0,005	394	(46)	p<0,001
R3	1,09	(3)	p<0,95	p<0,70	31	(11)	p<0,001	p<0,001	335	(10)	p<0,001
R4	1,94	(6)	—	p<0,001	22	(6)	—	—	351	(6)	—
			Signifikanz				Signifikanz				Signifikanz
			C H1				C H1				C H1
Leberpatienten (H)		(50)				(66)				(63)	
H1	1,25	(29)	p<0,10	—	17	(37)	p<0,01	—	300	(36)	p<0,001
H2	2,06	(8)	p<0,001	p<0,005	21	(8)	p<0,001	p<0,60	266	(8)	p<0,001
H3	2,64	(10)	p<0,001	p<0,001	130	(11)	p<0,001	p<0,01	2500	(11)	p<0,001
H4	2,49	(3)	—	—	140	(10)	—	—	3240	(8)	—

Tab. II. Vergleich der Acetoin-, 2,3-Butylenglykol- und Brenztraubensäurewerte in Blut und Liquor von Nierenpatienten (R), Leberpatienten (H), Patienten mit *Diabetes mellitus* (D) und einer gemischten Krankheitsgruppe (M). C (Liquor): Konzentration im Liquor; C (Blut): Konzentration im Blut. N: Anzahl der Bestimmungen

	Bestimmung	N	C (Liquor) = C (Blut) N	C (Liquor) > C (Blut) N	C (Liquor) < C (Blut) N
Total (R, H, D, M)	Acetoin	41	10	18	13
	2,3-Butylenglykol	38	3	5	30
	Brenztraubensäure	39	5	19	15
Nierenpatienten (R)	Acetoin	12	5	4	3
	2,3-Butylenglykol	11	1	2	8
	Brenztraubensäure	11	0	10	1
Leberpatienten (H)	Acetoin	9	3	5	1
	2,3-Butylenglykol	9	1	2	6
	Brenztraubensäure	9	1	2	6

in 4 Stadien eingeteilt: I. Keine Bewusstseinsstörung, IV. Stärkste Bewusstseinsstörung.

*Resultate. BTS, AMC und BD in Blut von Nierenpatienten* (Tabelle I): Patienten mit Bewusstseinsstörungen haben durchschnittlich erhöhte BTS-, AMC- und BD-Werte. Die höchsten Konzentrationen von AMC wurden bei Patienten mit mittelschweren Bewusstseinsstörungen (Stadium III), die höchsten BD-Konzentrationen bei Patienten mit leichten Bewusstseinsstörungen (Stadium II) beobachtet.

*BTS, AMC und BD in Blut von Leberpatienten* (Tabelle I): BTS-Werte sind bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen erhöht. Die durchschnittlichen Acetoin-Konzentrationen nehmen parallel zum Grad der Bewusstseinsstörungen zu. Patienten mit mittelschweren und schweren Bewusstseinsstörungen haben im Durchschnitt sehr hohe BD-Konzentrationen.

*Vergleich der BTS-, AMC- und BD-Konzentrationen in Blut und Liquor von Nierenpatienten, Leberpatienten und Patienten mit verschiedenen Affektionen* (Tabelle II). Von 39 BTS-Bestimmungen zeigten 19 im Liquor höhere Werte als im Blut und 15 im Blut höhere Werte als im Liquor. 10 von 11 urämischen Patienten hatten im Liquor höhere BTS-Konzentrationen als im Blut. Die AMC-Werte waren im Liquor in 18 Fällen höher, in 13 Fällen niedriger als im Blut. 10mal wurden zwischen Blut und Liquor keine Unterschiede festgestellt. 30 von 38 Patienten wiesen im Liquor höhere BD-Werte auf. 3mal wurden keine Unterschiede gefunden.

*Diskussion.* Nieren- und Leberpatienten haben erhöhte AMC- und BD-Werte im Blut, wenn Bewusstseinsstörungen vorhanden sind. Diese Befunde können bei Leber- und Nierenpatienten auf die Intensivierung des anoxydativen BTS-Abbaus zurückgeführt werden. Bei der Erhöhung der AMC- und BD-Blutwerte bei Urämikern kommt ausserdem der Retention dieser beiden Substanzen eine gewisse Bedeutung zu. Ob die Intensivierung der AMC-Synthese die Folge einer vermehrten intermediären BTS-Bildung darstellt oder ob sie durch eine Störung des oxydativen BTS-Abbaus verursacht wird, bleibt abzuklären.

Aus unseren Befunden geht nicht hervor, ob AMC und BD in der Pathogenese hepatischer und urämischer Bewusstseinsstörungen eine Rolle spielen, da zwischen der Höhe der Blutkonzentrationen von AMC und BD einerseits und dem Grad der Bewusstseinsstörungen andererseits keine Korrelation besteht. Es ist zwar sehr fraglich, ob sich Störungen des Gehirnstoffwechsels auch im peripheren Blut manifestieren. Man muss wohl eher annehmen, dass in ihrer Wirkungsweise unbekannte Schrankenmechanismen zwischen Blut und Gehirn, Blut und Liquor, Liquor und Gehirn existieren, die die Erkennung metabolischer Veränderungen des Gehirns im peripheren Blut verunmöglichen. Von den erwähnten Schrankenmechanismen des Zentralnervensystems können bei Menschen nur die Beziehungen zwischen Blut- und Liquorraum untersucht werden. Unsere Untersuchungen ergaben in 85% Konzentrationsunterschiede für BTS, AMC und BD zwischen Blut und Liquor. Diese Befunde deuten möglicherweise auf ein Barrierenphänomen für die erwähnten Substanzen an der Blut-Liquorgrenze hin. D.h., Bildung und Abbau der BTS in Blut- und Liquorraum sind unter den untersuchten pathologischen Bedingungen verschieden. Obwohl Untersuchungen des Liquorraumes wahrscheinlich keine Aussage über den Hirnstoffwechsel gestatten, so lassen die vorliegenden Ergebnisse doch vermuten, dass Störungen des zerebralen BTS-Stoffwechsels nicht im peripheren Blut erkannt werden können.

*Summary.* Acetoin and 2,3-butylene glycol in blood of renal and hepatic patients are raised, when consciousness is disturbed. There is no correlation between blood levels of acetoin and 2,3-butylene glycol and the degree of impairment of consciousness. Simultaneous determinations of acetoin and 2,3-butylene glycol in blood and cerebrospinal fluid show that alterations of the cerebral pyruvic acid metabolism are difficult to detect in circulating blood.

H. THÖLEN, F. BIGLER, A. HEUSLER,  
W. STAUFFACHER und H. STAUB

*Medizinische Universitätsklinik, Basel (Schweiz), 5. Juli 1962.*

### Interferometric and Refractometric Determinations of the Dry Matter Concentration of the Mitochondria in a Cell

The use of interference microscope for a wide variety of special quantitative cytological studies on living cells, dependent on immersion refractometry, was first reported by BARER et al.<sup>1,2</sup> at Oxford. These studies were applied

by BARER et al. (BARER and ROSS<sup>3</sup>; BARER, ROSS, and TKACZYK<sup>4</sup>; BARER and JOSEPH<sup>5</sup>) to determine the refractive index of the cytoplasm of living cells by immersion

<sup>1</sup> R. BARER, *Nature* 169, 366 (1952).

<sup>2</sup> R. BARER, *J. Roy. Microscop. Soc.* 72, 10 (1952).

<sup>3</sup> R. BARER and K. F. A. ROSS, *J. Physiol.* 118, 38 (1952).

<sup>4</sup> R. BARER, K. F. A. ROSS, and S. TKACZYK, *Nature* 171, 720 (1953).

<sup>5</sup> R. BARER and S. JOSEPH, *Quart. J. Microscop. Sci.* 95, 399 (1954).