

The results of the present study seem at first sight to be disappointing. No evidence was found of how fibrinolytic inhibitors really potentiate the bradykinin and kallidin effects. But when considering all the steps in the series of events leading to myoplasmic activity, our results at least permit us to narrow the range of the possible roles of these inhibitors. Specific kininase inhibition could be excluded as a reason of potentiation, but also no proof of a sensitizing influence of the inhibitor on the excitability of the smooth muscle was revealed by the latent period evaluation. It remains, therefore, only to focus on the excitation-contraction coupling process. Current theories suggest that the coupling mechanism regulates the tension-generating process, whereby a soluble relaxing substance together with transphosphorylating enzymes plays a key function^{6,7}. This system is supposed to increase considerably the amount of calcium which must be released before actomyosin can be fully activated. It could be imagined that fibrinolytic inhibitors interfere even at low concentrations with this regulating mechanism and thereby enhance the activation of the contractile substances. However, this fact alone would not give a sufficient explanation for the potentiation phenomenon.

With fast-reacting bioactive substances reacting rapidly with the smooth muscle, the presence of fibrinolytic inhibitors cannot induce potentiation. Only through the

coincidence of the specific type of reaction, as it is triggered by slow-reacting kinins such as bradykinin and kallidin, and the suggested modification of the coupling process by the fibrinolytic inhibitor, can the conditions be created which result in the potentiation phenomenon^{8,9}.

Zusammenfassung. Die Potenzierung des Bradykinin- und Kallidin-Effektes durch Fibrinolyse-Hemmer ist nicht Folge spezifischer Kininasehemmung, sondern der Hemmkörperwirkung auf die besondere Muskelelektrophorese hervorgerufen durch «langsam-reagierende» Kinine.

W. DOLESCHEL and W. AUERSWALD

Department of Physiology, University of Vienna
School of Medicine, A 1090 Wien (Austria),
March 29, 1966.

⁶ F. N. BRIGGS, Fed. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 23, 903 (1964).

⁷ L. LORAND, Fed. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 23, 905 (1964).

⁸ This investigation was supported fully by Public Health Service Research Grant HE 07085-03 (HEM) from the National Heart Institute.

⁹ Technical cooperation of ELFRIEDE KOFFER and H. CRANZ is thankfully acknowledged.

Die therapeutische Wirkung von Adrenalin und Alupent nach letaler Röntgenganzkörperbestrahlung

In vorangegangenen Versuchen konnten wir über die Wirkung einer Reihe von Substanzen wie Compound 48/80¹, Anaphylatoxin², Endotoxin des *E. coli*³ berichten, die nach letaler Röntgenganzkörperbestrahlung (RGKB) zum Überleben eines erheblichen Teils der Versuchstiere führt. Wir bezeichnen diese Stoffe zur Vermeidung von sprachlichen Missverständnissen als «Strahlenschaden-gegenmittel»².

Auch durch die Auslösung einer Antigen-Antikörper-Reaktion (AAR) mit Kälberserum⁴, Rinderserum, humanen Gammaglobulinen⁴ und komplettem Freundschem Adjuvans⁵ konnten wir bei sensibilisierten letal bestrahlten Meerschweinchen, Mäusen und Ratten Überlebensraten von 20–66% erzielen.

Sowohl nach der AAR wie auch nach Verwendung von C 48/80¹, Anaphylatoxin² und Endotoxin³ entstand ein schockartiges Zustandsbild. Da solche Stoffe zum Teil zu toxischen Erscheinungen führten, wurden neue schock-auslösende Mittel untersucht, wie Adrenalin und Alupent, ein Adrenalin-Derivat.

Zu den nachfolgend beschriebenen Versuchen verwendeten wir 282 je 200–250 g schwere Albinoratten und 20 je 400–450 g schwere Meerschweinchen. Die Bestrahlung erfolgte im Zentralröntgeninstitut des Wilhelminenspitals in Wien (Vorstand Prof. R. PAPE), wofür wir auch an dieser Stelle danken. Meerschweinchen erhielten 550 R (180 kV, 15 mA, 0,5 Cu, Abstand 57 cm, Feld 20 · 24 cm, Zeit 10 min, 10 sec), Albinoratten 800 R (180 kV, 15 mA, 0,5 Cu, Abstand 60 cm, Feld 20 · 26 cm, Zeit 17 min). Mit 0,4 ml einer 1:1000 verdünnten Adrenalin-Bitartrat-lösung (Fa. Sanabo, Wien) überlebten von 15 Ratten 6 (39%), wenn das Mittel etwa 5 min nach einer RGKB

von 800 R s.c. verabfolgt wird. Mit 0,2 ml verendeten 8 von 10 Ratten, mit 0,3 ml 7 von 10 Tieren. Mit 0,5 ml starben von 15 Ratten 8 im Schock, von den restlichen 7 überlebten 4. Zwanzig Kontrolltiere verendeten zwischen dem 7. und 16. Tag nach der letalen Bestrahlung. Mit 0,3 ml L-Adrenalinlösung überwandten 6 von 10 Meerschweinchen den letalen Strahlenschaden, während 10 Kontrollmeerschweinchen nach 550 R RGKB zwischen dem 9. und 14. Tag zugrunde gingen.

Figur 1 zeigt die therapeutische Wirksamkeit von Alupent (Fa. C. H. Boehringer & Söhne, Ingelheim

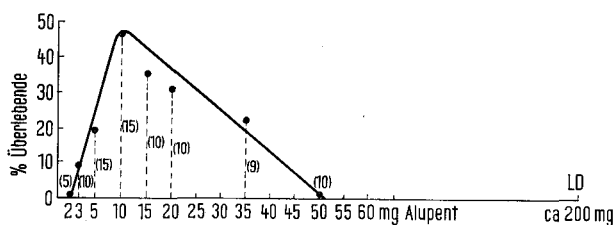


Fig. 1. Therapeutische Wirkung des Alupents bei Albinoratten. Überlebensraten in % bei den einzelnen Alupentgaben (s.c.) etwa 5 min nach letaler Röntgenganzkörperbestrahlung (800 R). LD_{100/30} d. In Klammer die Anzahl der Tiere pro Versuchsreihe.

¹ E. GABLER und W. STÖCKL, Gem. Tag. d. Ges. f. Biophysik d. österr. Ges. f. reine u. angew. Biophysik und der Schweiz. Ges. f. Strahlenbiol., Tagungsber. (Wien 1964), p. 445.

² E. GABLER und W. STÖCKL, Strahlentherapie 126, 590 (1965).

³ E. GABLER und W. STÖCKL, Strahlentherapie 127, 287 (1965).

⁴ E. GABLER, Wien. Z. inn. Med. 43, 105 (1962).

⁵ E. GABLER und W. STÖCKL, Z. Immun. Allergieforsch. 128, 333 (1965).

a. Rh.) (1-[3, 5-Dihydroxyphenyl]-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthansulfat) bei Albinoratten. Die Wirksamkeit beginnt mit 3,0 mg (in isotoner Kochsalzlösung s.c. verabreicht), erreicht ihren Höhepunkt mit 10,0 mg (46% Überlebensrate), nimmt mit höheren Dosen langsam ab und endet bei einer Dosis von 50,0 mg. Die Letaldosis liegt bei etwa 200 mg (s.c.), also etwa dem zwanzigfachen der optimalen Dosis. 43 Kontrollratten, die eine letale RGKB unter gleichen Bedingungen erhielten, verendeten alle innerhalb von 17 Tagen.

In Figur 2 werden die Ergebnisse je eines Versuches mit Adrenosan bzw. Alupent graphisch dargestellt. Hierbei werden die Absterbensraten tageweise bei behandelten sowie unbehandelten (Kontrollen) letal bestrahlten Ratten aufgezeigt.

Bei oraler Verabreichung von Alupent (mittels Magensonde) wurden höhere Dosen (50 mg) angewendet. Die

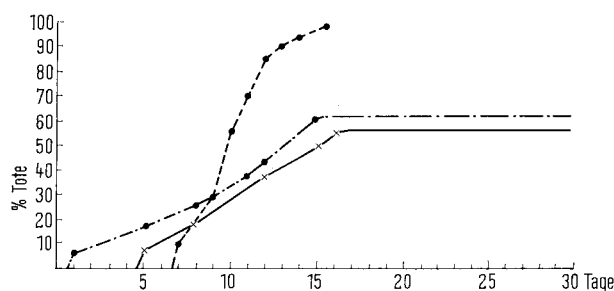


Fig. 2. — 15 Albinoratten, 800 R RGKB, etwa 5 min nachher 10 mg Alupent s.c. 7 Tiere überlebten (46%). - - 15 Albinoratten, 800 R RGKB, etwa 5 min nachher 0,4 ml Adrenosan s.c. 6 Tiere überlebten (39%). ---- 20 Albinoratten, 800 R RGKB, Kontrollen, 0% überlebten.

therapeutischen Erfolge waren bei den bisherigen Versuchen mit 4 überlebenden Ratten (22%) von 18 Versuchstieren geringer als bei subcutaner Gabe.

Nach unseren Versuchen ist Alupent ein schonendes und leicht anwendbares Strahlenschadengegenmittel. Es besitzt im Gegensatz zu den anderen, bisher erprobten Substanzen keine abrupte, sondern eine protrahierte Schockwirkung, und es kann durch Überdosierung, im Gegensatz zu Adrenosan, C 48/80 und Anaphylatoxin, mit therapeutischen Dosen kein irreversibler Schock erzeugt werden. Gegenüber Endotoxin des *E. coli* hat Alupent den Vorteil, beständiger zu sein und nicht im Lauf der Zeit seinen therapeutischen Effekt zu verlieren.

Ähnlich wie bei den eingangs erwähnten Strahlenschadengegenmitteln dürfte auch bei Adrenosan und Alupent die Auslösung eines schockartigen Zustandes knapp nach der letalen RGKB mit einigen hundert R entscheidende therapeutische Bedeutung haben. Man kann annehmen, dass es durch diesen Schock zur Freisetzung vasoaktiver Stoffe und zu Folgeaktionen kommt, die ein hypotonisches Zustandsbild und eine Hypoxämie herbeiführen. Hierbei dürften günstige Voraussetzungen zur Einleitung reparativer Vorgänge nach letaler Bestrahlung geschaffen werden.

Summary. After exposure to lethal whole-body X-irradiation the survival rate ranged from 39–60% in white rats and guinea-pigs given adrenalin and Alupent subcutaneously. The effect of the two substances is ascribed to a shock-like response and sequential reactions.

E. GABLER

Medizinisch-chemisches Institut der Tierärztlichen Hochschule in Wien (Österreich), 1. März 1966.

Giant Neurosecretory Cells in the Thoracic Ganglion of *Potamon magnum magnum* (Pretzman)

The occurrence of different types of neurosecretory cells and their products has hitherto been demonstrated in *Brachyura*¹⁻⁷. These neurosecretory cells are distributed as distinct groups in the nervous system of these crustaceans. The most significant and functional neurosecretory cells are the giant cells of thoracic ganglion which are thought to control many metabolic processes in *Brachyura*.

We have recently shown the presence of giant neurosecretory cells containing abundant granules that stain deeply with Gömöri's Chrome-alum hematoxylin and phloxine (CHP) in the thoracic ganglion of *Potamon magnum magnum* (Figure 1). The cells are 85–115 μ with or without axons. These are mainly found in the anterior, medial and posterior parts of the dorsal and ventral sides of the ganglion. The cytoplasm shows dense granular structure full of mitochondria and Nissl's bodies, but the outer region is sometimes vacuolated. These cells show extreme modification of nuclear shape which varies from flat to crescent shape. The nucleoli and other chromatin-like basophilic elements are present in the nuclei of these

nerve cells as in the ordinary somatic cells. Minute secretory granules which are stained dark blue with CHP appear on the nuclear membrane as well as in the cytoplasm. Most of the secretory granules are discharged from the perikaryon to the tissue fluid or into the axons. The initial cytoplasmic change in these cells is the appearance of a colloidal granular small spherule which is attached to the nucleus. The nucleus changes its shape to an ellipsoid and a crescent (Figures 1 and 2). This structural feature indicates that some intranuclear substance may be released from the nucleus to form the dark spot. This granule migrates to the periphery of the cell and is finally discharged into the surrounding fluid. Simultaneously, many dark blue granules are seen close around the nucleus. The cytoplasm becomes vacuolated in the peripheral region of the cell. It appears that the minute

¹ F. A. BROWN JR., *Collecting Net* 19, 8 (1949).

² M. ENAMI, *Biol. Bull.* 101, 241 (1951).

³ D. E. BLISS, J. B. DURAND, and J. H. WELSH, *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* 39, 520 (1954).

⁴ M. MIYAWAKI, *Annotnes zool. jap.* 28, 163 (1955).

⁵ H. INOUE, *Mem. Gakugei Fac. Akita Univ. Nat. Sci.* 7, 84 (1957).

⁶ K. MATSUMOTO, *Biol. J. Okayama Univ.* 4, 103 (1958).

⁷ M. MIYAWAKI, *Kumamoto J. Sci., ser. B*, 5, 1 (1960).