

se. Adding up for all regional flow areas,  $\Sigma \beta = 1$ . If we multiply  $\beta$  with  $C_R$  and denote the product by  $\beta'$ ,

$$\beta' = \beta C_R. \quad (11)$$

This index will enable one to compare the relative importance of the change of a regional resistance to that in cardiac output, since

$$\Sigma \beta' + C_I = 1. \quad (12)$$

*Examples of application.* The meaning of the above proposed indices,  $C_I$ ,  $C_R$ , and  $\beta'$ , will become clearer by examples of actual computation of them from experimental data.

Example 1. Bilateral carotid occlusion in a dog weighing 9.5 kg. Anesthesia with pentobarbital. Aortic flow and left renal flow were measured with electromagnetic flowmeters. Control values of pressure and flows and their changes during occlusion were:

$$\begin{array}{ll} P &= 112 \text{ mm Hg,} & \Delta P &= 63 \text{ mm Hg} \\ I &= 1500 \text{ ml/min} & \Delta I &= 54 \text{ ml/min} \\ i_{\text{Renal}} &= 97 \text{ ml/min,} & \Delta i_{\text{Renal}} &= 2 \text{ ml/min.} \end{array}$$

Substituting these values in equations (8), (9) and (11), we obtain

$$\begin{array}{ll} C_I &= 0.064 \\ C_R &= 0.936 \\ \beta'_{\text{Renal}} &= 0.062. \end{array}$$

Since the change in cardiac output was small, the reflex rise in blood pressure was for the most part (93.6%) contributed by the change in peripheral resistance. As a matter of fact, in this particular instance, the contribution of the cardiac output change to the reflex change in arterial pressure was so small that it was comparable

to that of the peripheral resistance change in the unilateral renal area.

Example 2. Electrical stimulation of the carotid sinus nerve in a dog weighing 9 kg. Other experimental conditions were the same as in Example 1.

$$\begin{array}{ll} P &= 135 \text{ mm Hg,} & \Delta P &= -60 \text{ mm Hg} \\ I &= 1170 \text{ ml/min,} & \Delta I &= -230 \text{ ml/min} \\ i_{\text{Renal}} &= 87 \text{ ml/min,} & \Delta i_{\text{Renal}} &= -15 \text{ ml/min.} \end{array}$$

These values yield:

$$\begin{array}{ll} C_I &= 0.443 \\ C_R &= 0.557 \\ \beta'_{\text{Renal}} &= 0.045. \end{array}$$

In this instance, in contrast to the previous one, the change in cardiac output played an important part. The decrease in arterial pressure consisted in the part due to a decrease in cardiac output and that due to a decrease in peripheral resistance at a ratio nearly 1:1.

*Zusammenfassung.* Es wird eine Methode zur quantitativen Bestimmung der relativen Grössen, der jede Blutdruckveränderung beeinflussenden beiden Teilprozesse (Minutenvolumen- und Widerstandsänderung) mitgeteilt.

J. IRIUCHIJIMA

*Institute for Medical Electronics, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo (Japan), 25 February 1969.*

<sup>1</sup> J. IRIUCHIJIMA, H. KOIKE and K. MATSUDA, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 307, 22 (1969).

## Die Wirkung von Benzpyren, Zigarettenrauchkondensat und passiver Berauchung auf die Bildung der Zoxazolaminhydroxylase

Die Möglichkeit, die Aktivität hydroxylierend wirkender Enzyme bei Säugetieren durch Belastung des Organismus mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und anderen körperfremden Substanzen zu steigern, ist in den letzten 10 Jahren intensiv untersucht worden<sup>1</sup>. Zoxazolaminhydroxylase ist ein Enzymsystem, das durch Fremdstoffe induzierbar ist und dessen Aktivität in vivo an Hand der Paralysedauer nach Gabe von Zoxazolamin (2-Amino-5-chlorbenzoxazol) leicht gemessen werden kann. Es wurde zur Bestimmung der enzym-induzierenden Wirkung zahlreicher Stoffe benutzt<sup>2-6</sup>.

BUU-HOI et al.<sup>7</sup> zeigten, dass auch komplexe Substanzgemische Hydroxylasenaktivitäten stark stimulieren können. Sie bestimmten die Enzyminduktion durch Messung der Veränderung der Zoxazolaminparalyse bei Ratten, die i.p. Injektionen von Zigarettenrauchkondensat oder «air pollutants» erhalten hatten.

Unsere experimentellen Untersuchungen sollten klären, ob auch eine passive Berauchung eine Enzyminduktion auslösen kann. Daneben interessierte uns die Frage, ob Ratten und syrische Goldhamster a priori hinsichtlich der Aktivität von Enzymen, die den Abbau von Fremdstoffen fördern, erhebliche Unterschiede zeigen und ob diese Enzyme durch induktiv wirkende Stoffe oder Stoff-

gemische unterschiedlich zu beeinflussen sind. Untersuchungen über die Verträglichkeit und den Abbau von Nikotin (RECKZEH et al.<sup>8</sup> und HARKE<sup>9</sup>) hatten erkennen lassen, dass der Hamster bzw. die Hamsterleber zu einem wesentlich stärkeren Abbau dieser Fremdstoffe fähig ist.

*Methode.* 240 männliche syrische Goldhamster mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 90 g (Zucht See-

<sup>1</sup> A. H. CONNEY, *Pharmac. Rev.* 19, 317 (1967).

<sup>2</sup> A. H. CONNEY, C. DAVISON, R. GASTEL und J. J. BURNS, *J. Pharmac. exp. Ther.* 130, 1 (1960).

<sup>3</sup> J. C. ARCOS, A. H. CONNEY und N. P. BUU-HOI, *J. biol. Chem.* 236, 1291 (1961).

<sup>4</sup> N. P. BUU-HOI, D. P. HIEN und C. JUTZ, *Naturwissenschaften* 54, 470 (1967).

<sup>5</sup> N. P. BUU-HOI und D. P. HIEN, *C. r. Acad. Sci., Paris* 264, Serie D, 153 (1967).

<sup>6</sup> N. P. BUU-HOI und D. P. HIEN, *Biochem. Pharmac.* 17, 1227 (1968).

<sup>7</sup> N. P. BUU-HOI, D. P. HIEN und H. T. HIEU, *C. r. Acad. Sci., Paris* 267, Serie D, 868 (1968).

<sup>8</sup> G. RECKZEH, K. RÜCKER, H.-P. HARKE und W. DONTENWILL, *Arzneimittelforschung* 23, 1271 (1968).

<sup>9</sup> H.-P. HARKE, im Druck (1969).

both) und 250 männliche Wistar-AF/Han-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 90 g wurden für den Versuch verwendet. Die Aktivität der Zoxazolaminhydroxylase wurde an Hand der Paralysezeit gemessen. Die Paralyse galt nach erfolgtem Wiederaufrichten der Tiere als beendet. Das Zoxazolamin wurde in 4%igem Lutrol 9 gelöst und in 2 Dosierungen (100 mg/kg bzw. 160 mg/kg) und 24 h bzw. bei Gruppe D 18 h nach der Vorbehandlung der Tiere i.p. gespritzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen zusammengestellt. Es wurden 4 Versuchsgruppen unterschieden: A. Vorbehandlung der Versuchstiere mit 10 mg/kg Benzpyren i.p. in Sesamöl (0,25%ig) gelöst und der Kontrolltiere mit einer entsprechenden Menge des Lösungsmittels Sesamöl. B. Vorbehandlung der Versuchstiere mit 40 mg/kg Zigarettenrauchkondensat gelöst in Lutrol (1,33 g/100 ml) i.p. und der Kontrolltiere mit einer entsprechenden Menge Lösungsmittel. C. Vorbehandlung der Versuchstiere mit 12maliger Berauchung von je 30 Zigaretten (Ratten) bzw. 3 × 30 Zigaretten (Hamster). Die Berauchung erfolgte nach der von uns früher beschriebenen Methodik (RECKZEH et al.<sup>8</sup>). Den Kontrolltieren

keine Beziehung zur Menge der im Rauch oder Rauchkondensat enthaltenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffe. 4. Wie erwartet vermindert sich die Hydroxylasenaktivität durch eine Resektion der Leber.

**Diskussion.** Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen kann geschlossen werden, dass die primäre Hydroxylasenaktivität, die unter anderem entscheidend für den Abbau aromatischer Kohlenwasserstoffe ist, erheblich differiert. Die Adaptationsleistung der beiden untersuchten Tierarten unterscheidet sich deutlich. Einige Tiere lassen eine starke Hydroxylasenaktivität und andere eine ausserordentlich geringe erkennen. Auf den Menschen übertragen könnte dieser Befund im Sinne von KOTIN, MITCHELL und FALK<sup>10</sup> gedeutet werden, die bei der unterschiedlichen Wirkung von bestimmten Kanzerogenen den unterschiedlichen Entgiftungsfunktionen der einzelnen Lebewesen eine grosse Bedeutung beimessen. Bei der Wirkung der aromatischen Kohlenwasserstoffe ist demnach offenbar nicht nur, wie wir früher gezeigt haben (DONTENWILL et al.<sup>11</sup>), die Verweildauer und die Löslichkeit entscheidend, sondern auch die Entgiftungsleistung des Organismus.

Tabelle I. Hamster

Zoxazolamin Dosis	Vorbehandlung	Paralyse-dauer	Kontrollen	Signifikanz
100 mg/kg	12malige Berauchung mit je 3 × 30 Zigaretten/Tag	49 (16/20) <sup>a</sup>	67 (18/20) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
160 mg/kg		128 (15/20) <sup>a</sup>	163 (18/20) <sup>a</sup>	s <sup>c</sup>
100 mg/kg	Injektion von 40 mg/kg ZRK i.p.	48 (15/20) <sup>a</sup>	57 (13/20) <sup>a</sup>	n.s.
100 mg/kg	10 mg/kg	49 (14/20) <sup>a</sup>	57 (13/20) <sup>a</sup>	n.s.
125 mg/kg	Benzpyren	51 (8/10) <sup>a</sup>	73 (9/10) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
125 mg/kg	i.p.	51 (29/30) <sup>a</sup>	61 (28/30) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Anzahl der Tiere mit Paralyse/Anzahl der eingesetzten Tiere in Klammern.

Tabelle II. Ratten

Zoxazolamin Dosis	Vorbehandlung	Paralyse-dauer	Kontrollen	Signifikanz
100 mg/kg	12malige Berauchung	146 (4/4) <sup>a</sup>	177 (4/4) <sup>a</sup>	n.s.
160 mg/kg		234 (19/20) <sup>a</sup>	335 (18/20) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
160 mg/kg	mit je 30 Zigaretten/Tag	232 (18/26) <sup>a</sup>	388 (27/30) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
100 mg/kg	Injektion von 40 mg/kg ZRK i.p.	79 (13/15) <sup>a</sup>	140 (11/15) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
100 mg/kg	10 mg/kg	44 (15/30) <sup>a</sup>	143 (20/30) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
100 mg/kg	Benzpyren i.p.	23 (6/10) <sup>a</sup>	87 (8/10) <sup>a</sup>	s <sup>d</sup>
160 mg/kg	Teilresektion	262 (9/9) <sup>a</sup>	192 (8/9) <sup>a</sup>	s <sup>c</sup>
160 mg/kg	der Leber	700 (8/9) <sup>a</sup>	298 (9/9) <sup>b</sup>	s <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Anzahl der Tiere mit Paralyse/Anzahl der eingesetzten Tiere; <sup>b</sup> Scheinoperation – Öffnen der Bauchhöhle; n.s., nicht signifikant; <sup>c</sup>, signifikant ( $P < 0,05$ ); <sup>d</sup> signifikant ( $P < 0,01$  –  $> 0,01$ ).

wurde als Vorbehandlung in der Berauchungsapparatur anstatt von Zigarettenrauch eine entsprechende Menge Frischluft angeboten. D. Bei Ratten wurde eine Teilresektion der Leber vorgenommen (über 50%), während bei den Kontrolltieren nur die Bauchhöhle geöffnet wurde.

**Ergebnisse.** 1. Beim Vergleich der Paralysezeit der beiden Tierspezies ist bei gleichartiger Dosierung des Zoxazolamins die unterschiedliche Paralysezeit bei den Kontrolltieren eindeutig sichtbar. Die Paralysezeit ist bei Ratten länger als bei Hamstern. Der nicht adaptierte Hamster bringt also a priori eine höhere Zoxazolaminhydroxylasenaktivität auf. 2. Die Induktion von Zoxazolaminhydroxylase wird bei Ratten, die primär eine geringe Enzymaktivität zeigen, stärker sichtbar als bei Hamstern. Die relative Verkürzung der Paralysezeit ist bei vorbehandelten Ratten fast doppelt so hoch wie bei vorbehandelten Hamstern. 3. Rauchkondensat und Rauch wirken induzierend auf die Hydroxylasenaktivität. Die Stärke der Aktivierung der Hydroxylase zeigt

**Summary.** Treatment with Benzo(a) pyrene, cigarette smoke condensate and cigarette smoke on hamsters and rats is able to induce zoxazolaminhydroxylase. Enzyme activity in hamsters is a priori higher, whereas the enzyme system in rats is of higher inducibility.

W. DONTENWILL, H.-P. HARKE,  
U. LAFRENTZ und G. RECKZEH

*Institut der Wissenschaftlichen Forschungsstelle  
im Verband der Zigarettenindustrie Hamburg,  
2000 Hamburg 54 (Deutschland), 14. Februar 1969.*

<sup>10</sup> P. KOTIN, I. A. MITCHELL und H. L. FALK, *Krebs-Dokumentation und Statistik maligner Tumoren* (Ed. G. WAGNER; F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966), p. 171.

<sup>11</sup> W. DONTENWILL, H. ELMENHORST, G. RECKZEH, H.-P. HARKE und L. STADLER, *Z. Krebsforsch.* 71, 225 (1968).