

Zusammenfassung

Experimentell wird gezeigt, dass Heinzsche Körper durch niedere Konzentrationen von Natriumazid und 2:4-dichlorphenol gebildet werden. Diese Substanzen hemmen Katalase stark, und es wird angenommen, dass die Katalasehemmung die erste Stufe beim Abbau von Hämoglobin und anderer Zellbestandteile ist. Dies führt zur Bildung von Heinzschen Körpern.

Über einen muskelaktiven Wirkstoff aus der Adrenalinreihe (Adrenochrom)¹

Die Isolierung des ausserordentlich flüchtigen und im Gewebe – vor allem im quergestreiften Muskel – verbreiteten Wirkstoffes Adrenochrom (GREEN und RICHTER²) und die Darstellung eines stabilen Präparates Monosemikarbazonderivat des Adrenochroms (BRACONIER, LE BIHAN und BEAUDET³), nämlich das Adrenoxyl⁴, hat neuerdings unser Interesse erweckt und neue Gesichtspunkte für das Studium des Muskelstoffwechsels eröffnet.

Bekanntlich wird Adrenochrom aus dem Adrenalin über das entsprechende Chinon aufgebaut (Formel).

Das Adrenochrom ist als ein Oxydationsprodukt des Adrenalins und wirkt als hochaktiver Wasserstoffüberträger für bestimmte Oxydoreduktionsprozesse. Dies geht auch aus dem hohen Redoxpotential des Adrenalinchinons hervor, nämlich $E' + 380$. Es spielt also eine wesentliche Rolle bei katalytisch-fermentativen Prozessen im Organismus des Säugetieres.

Eine Analyse der biologischen Wirkung des Adrenochroms war erst mit Hilfe des stabileren Adrenoxyls, das im Körper zu Adrenochrom abgebaut und schliesslich durch die Nieren zum Teil als Indol (6%) ausgeschieden wird (FISCHER und LECOMTE⁵), möglich.

Diese Studien zeigten einige für die Physiologie des Muskelstoffwechsels sehr interessante Ergebnisse.

Methodik

1. Die indirekte Reizung des freipräparierten Musculus gastrocnemius führt beim Kaninchen (unter Urethranarkose) nach Adrenoxyl-Vorbehandlung - intraarterielle Injektion von $1 \times 50 \gamma$ Adrenoxyl/2 kg - zu einer deutlichen und signifikanten Kontraktionsverstärkung. Diese tritt schon nach 5 min ein und erreicht nach 15 min eine hohe, nach 40 min die höchste Wirkung. Nach etwa 60 min fällt die Kurve wieder langsam, nach einem Tetanusreiz sehr steil ab.

¹ Herrn Professor Dr. HANS VON EULER, Stockholm, zum 80. Geburtstag.

² D. E. GREEN und D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

³ F. BRACONIER, H. LE BIHAN et C. BEAUDET, Arch. internat. Pharm. Ther. 69, 181 (1943).

⁴ Für die freundliche Überlassung der Versuchsmengen des Präparates Adrenoxyl sei den Herstellern, Labaz AG. (Basel, Brüssel, den Haag, Paris), bestens gedankt.

⁵ P. FISCHER und J. LECOMTE, J. Rev. Med. Liège 6, [9], 224 (1951).

2. Einen analogen Effekt erzielt man bei Ratten (in Narkose). Nach intravenöser Injektion einer Adrenoxyl-lösung (1 mg/Tier), führt die indirekte Reizung des Musculus gastrocnemius zu einer rasch ansteigenden, langanhaltenden (über 60 min) Kontraktionsverstärkung, die wir graphisch (in Kurve Nr. 1b) festhielten.

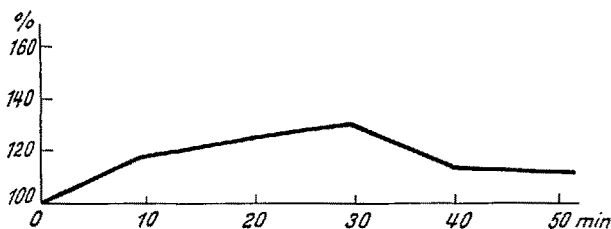


Abb. 1a. Mittelwertskurve (mittleres Summenpolygon) des Verhaltens vom Musculus gastrocnemius (Ratten) nach indirekter Reizung, je 3 Reize nach 2 min ohne Adrenoxylvorbehandlung.

3. Beim Menschen liess sich ein «muskeldynamischer Effekt» des Adrenochroms nach Verabreichung des Derivats Adrenoxyl ebenfalls feststellen. Die Wirkung trat schon am 3., deutlicher jedoch am 6. Tag nach täglicher Injektion von 0,5 mg Adrenoxyl (1 Ampulle) intramuskulär oder 3×1 bis 4×2 Adrenoxyltabletten zu 2,5 mg täglich ein. Beim Menschen lässt sich die Wirkung nicht am einzelnen Muskel, sondern nur in der Gesamtheit und bestenfalls an einem Muskelbündel studieren. Die Prüfung fand am 3. und am 6. Tag nach Adrenoxylverabreichung durch Messung und Registrierung der Arbeitsleistung des rechten oder linken Mittelfingers am Ergograph nach Mosso statt. Durch Fixierung des Unterarmes am Prüfungstisch wird nur eine Beugung-Hebung des gestreckten Mittelfingers ermöglicht. An seinem Endglied wird ein 2-kg-Gewicht mit einer Lederschlinge befestigt. Dieses Gewicht soll durch Beugung des Mittelfingers in der Zeiteinheit (je Sekunde) maximal gehoben werden. Die Hubhöhe sowie Hubzahl können durch Zeiger auf die rotierende Trommel übertragen und so registriert werden bis zur völligen Ermüdung des betreffenden Muskelbündels (Musculus flexor und extensor digiti III). STANGL¹; STANGL, JOCHUM, KWERCH²; STANGL³.

Zu analogen Ergebnissen kam GOFFART⁴, der die muskelaktive Wirkung des Adrenochroms in Form seines Monosemikarbazonderivates (Adrenoxyl) am Rattenzwerchfell nachwies, und CONTAMIN und PARROT⁵ am isolierten Froschmuskel. Sie berichten nicht nur über die deutliche Kontraktionsverstärkung des arbeitenden Muskels, sondern letztere wollen auch eine Sympathikus-erregung entsprechend der unter dem Namen Orbelli-Phänomen bekannten klassischen Adrenalinwirkung festgestellt haben.

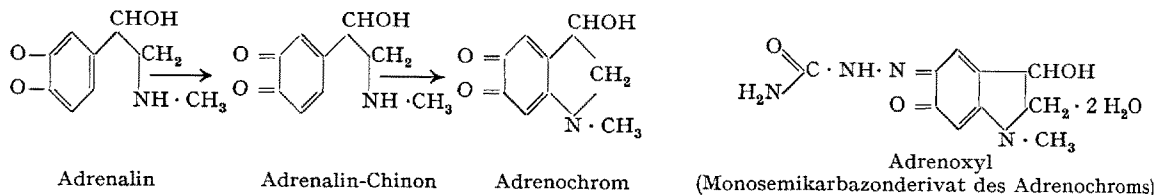
¹ E. STANGL, Praxis (Schweiz) 35, 713 (1951).

² E. STANGL, H. JOCHUM und H. KWERCH, Praxis (Schweiz) 3, 46 (1952).

³ E. STANGL, Ther. Umsch. 4/5, 64 (1953).

⁴ M. GOFFART, Soc. Belge Biol. 1020 (séance 30. avril 1949).

⁵ F. CONTAMIN und J. L. PARROT, C. r. Soc. Biol., 28. Mai 1949.



Im Gegensatz hierzu zeigt Adrenochrom bzw. dessen Derivat *Adrenoxyl* keine adrenalin- oder arterenolähnliche Wirkung. Die Applikation des *Adrenoxyls* führt weder zu Blutdruckerhöhung noch zu sekundärer Gefässerweiterung (TZANCK und SOULIER¹).

4. Bei der Katze (in Chloralnarkose) führt die intravenöse Injektion von 50 γ *Adrenoxyl* zu keinem Blutdruckanstieg, analog wie nach Kochsalzinjektion und im Gegensatz zu Adrenalin (30 γ i.v.).

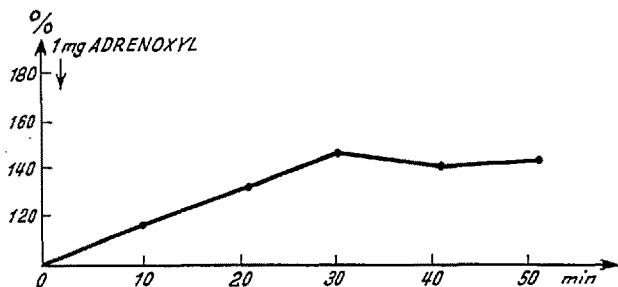


Abb. 1b. Kontraktionsverstärkung des Musculus gastrocnemius der Ratte (in Narkose) bei indirekter Reizung mit Induktoren. Je 2 min 3 Reize nach Injektion von 1 mg *Adrenoxyl* i.v.

5. Die Wirkung des *Adrenoxyls* auf den isolierten Darm (also glatte Muskulatur) ist nicht einheitlich und teilweise umstritten (JOCHUM und STANGL²; (KUSCHINSKY *et al.*³).

Diskussion

Wie schon LEHNARTZ seinerzeit die Ansicht äusserte, dass an den chemischen Vorgängen der Muskelkontraktion das Adrenalin, und zwar in Form des Oxydationsproduktes Adrenochrom bei den verschiedenen Oxydoreduktionsprozessen als Wasserstoffüberträger mitbeteiligt ist, haben in der Folgezeit eine Reihe von Forschern dies bestätigen und beweisen können (GREEN und RICHTER⁴; DESFONTAINES⁵). Vor allem hat WAJZER⁶ die Funktion und den Mechanismus der biochemischen Vorgänge im Muskelstoffwechsel eingehend studiert und die bei diesen komplizierten Vorgängen spielende Rolle des Adrenochroms in folgender Form zusammengefasst:

1. Adrenochrom hemmt die Glykolyse im Muskel in der Verdünnung 1:1 Million.
2. Dieselbe Konzentration verhindert die Bildung von Hexosediphosphat und ermöglicht die Glykogensynthese.
3. Diese vom Coriester ausgehende Glykogensynthese wird durch Adrenochrom deutlich beschleunigt, im Gegensatz zu Adrenalin.
4. Die Bildung des Phosphokreatins unter Adrenochromwirkung.

Das Vorkommen dieses Adrenalinoxidationsproduktes im quergestreiften Muskel (BACQ⁷, CALDEYRO-

BARCIA¹, ROSKAM und DEROUAUX²) und im Herzmuskel (OUTEVSKY³) spricht für gewisse Aufgaben des Adrenochroms im Muskelstoffwechsel. Diese näher zu erfassen war das Ziel meiner Studien.

E. STANGL⁴

Medizinische Universitätsklinik Innsbruck, den 8. März 1953.

Summary

The application of monosemicarbazone derivate of Adrenochrom (*Adrenoxyl*) indicates a muscle-active effect (decrease of contraction and retardation of muscle tiredness) in rats, in rabbits and in man.

¹ R. CALDEYRO-BARCIA, Arch. Soc. Biol. Montevideo 13, 186 (1946).

² J. ROSKAM und G. DEROUAUX, Arch. internat. Pharm. Ther. 69, 2 (1943); 69, 348 (1944).

³ A. M. OUTEVSKY, Ousp. Sovr. Biol. Nr. 2, 145.

⁴ Jetzige Adresse: Falun, Schweden.

Zur tierexperimentellen Prüfung eines neuen Lebertotalextraktes¹

Klinische Untersuchungen ergaben gute therapeutische Resultate mit einem Lebertotalextrakt bei chronischen Lebererkrankungen (JASINSKI², KALK und WILDHIRT³). Die Leberfunktionsprüfungen normalisieren sich weitgehend.

Es lag uns daran, die Wirkung des Extraktes am lebergeschädigten Tier zu prüfen. Als leberschädigendes Agens wählten wir Tetrachlorkohlenstoff im akuten und im chronischen Versuch an, sowie die partielle Hepatektomie. Die Versuche wurden an Ratten durchgeführt. Kriterien der Wirksamkeit waren:

1. Die Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphalein (Ausscheidungsprobe),
2. der Fetttransport (lipotrope Wirkung),
3. das quantitative Verhalten der Serumweisze, insbesondere der Albumine im elektrophoretischen Bild.

I. Bromsulphaleintest⁴ an CCl₄-vergifteten Ratten. Es handelt sich in diesem Versuch um Tiere mit einer akuten CCl₄-Intoxikation. 150–180 g schwere Ratten erhielten nach 12stündigem Fasten eine intraperitoneale Injektion von 0,3 cm³ einer 10%igen CCl₄-Lösung in Arachisöl. Nach weiteren 14 h Fasten wurde die Bromsulphalein-Leberfunktionsprobe ausgeführt. Die behandelten Tiere hatten kurz vor der CCl₄- und kurz vor der BS.-Injektion 0,2 cm³ Leberextrakt s.c. erhalten (siehe Tabelle I A).

Die behandelten Tiere zeigen eine viel geringere Retention als die nur CCl₄-geschädigten: Durchschnittswert 6,15 (Streuungsbreite 2,55–10,6), gegenüber 15,28 (11,4–18,7). Eine Retention unter 2 mg% ist normal, was schon durch frühere Versuche gefunden wurde.

II. Bromsulphaleintest an Ratten mit partieller Hepatektomie. Ratten von 180 bis 200 g wurden in Äthernarkose partiell hepatektomiert⁵, wobei etwa 50–70%

¹ «Ripason» der Robapharm Laboratoriums-AG., Basel.

² B. JASINSKI, Schweiz. Med. Wschr. 83, 5, 112 (1953).

³ H. KALK und E. WILDHIRT, Helv. med. Acta 19, H. 4/5 (1952).

⁴ D. KOCH-WESER, E. FARBER und H. POPPER, Arch. Path. 51, 498 (1951).

⁵ G. H. HIGGINS und R. M. ANDERSON, Arch. Path. 12, 186 (1931).

¹ A. TZANCK und M. SOULIER, P. M. 3, 21 (1948).

² H. JOCHUM und E. STANGL, nicht publiziert.

³ H. KUSCHINSKY *et al.* (im Druck).

⁴ D. E. GREEN und D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

⁵ G. DESFONTAINES, Ann. Biol. Clin. März/April 1948.

⁶ J. WAJZER, Bull. Soc. Chim. Biol. 29, 237, 341, 347 (1947).

⁷ Z. M. BACQ, Bull. Acad. suisse Sci. med. 4, 2, 127 (1948); J. Pharm. exp. Ther. Part. II 95, 1 (1949). – Z. M. BACQ, R. CHARLIER, E. PHILIPPOT et G. DUNON, Arch. internat. Physiol. 57, 62 (1949). – Z. M. BACQ und G. DEROUAUX, Sem. Hôp. Paris 26, Nr. 65 (2. Sept. 1950). – Z. M. BACQ, J. LECOMTE und P. FISCHER, Bull. Soc. Chim. Biol. 31, 395 (1949).