

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

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

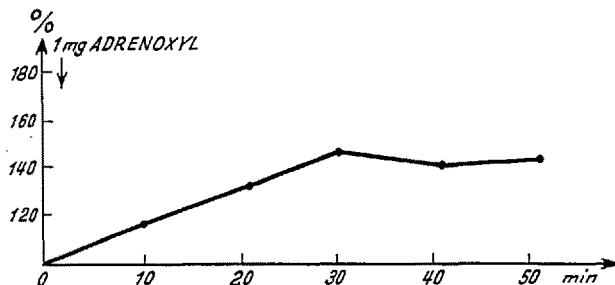


Abb. 1b. Kontraktionsverstärkung des Musculus gastrocnemius der Ratte (in Narkose) bei indirekter Reizung mit Induktoren. Je 2 min 3 Reize nach Injektion von 1 mg Adrenoxyd i.v.

5. Die Wirkung des *Adrenoxyds* auf den isolierten Darm (also glatte Muskulatur) ist nicht einheitlich und teilweise umstritten (JOCHUM und STANGL²; (KULSCHINSKY *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 Adrenalinoxydationsproduktes im quergestreiften Muskel (BACQ⁷, CALDEYRO-

BARCIA¹, ROSKAM und DEROUAUX²) und im Herzmuskel (OUTEVSKY⁸) 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 derivative of Adrenochrom (*Adrenoxyd*) 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, Osp. 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 wandten 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 (Auscheidungsprobe),
2. der Fetttransport (lipotrope Wirkung),
3. das quantitative Verhalten der Serumproteine, insbesondere der Albumine im elektrophoretischen Bild.

I. *Bromsulphaleintest*⁴ an CCl_4 -vergifteten Ratten. Es handelt sich in diesem Versuch um Tiere mit einer akuten CCl_4 -Intoxikation. 150–180 g schwere Ratten erhielten nach 12ständigem Fasten eine intraperitoneale Injektion von 0,3 cm³ einer 10%igen CCl_4 -Lösung in Arachisöl. Nach weiteren 14 h Fasten wurde die Bromsulphalein-Leberfunktionsprobe ausgeführt. Die behandelten Tiere hatten kurz vor der CCl_4 - 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 CCl_4 -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. KULSCHINSKY *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. CHARLET, E. PHILIPPOU 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).

Tabelle I
Bromsulphaleinretention in mg%

A		B		
Normaltiere	CCl ₄ -geschädigt	Kontrollen (Hepatektomierte Tiere ohne Lebertotalextrakt)	Behandelte (Hepatektomierte Tiere mit täglich 0,2 cm ³ Lebertotalextrakt)	
1,75	11,4	2,55	2,85	0,05
1,15	18,7	3,55	2,40	0,07
0,45	18,5	6,1	0,80	0,45
1,2	16,3	8,2	2,60	0,15
1,2	11,5	10,6	3,90	0,40
0,85		5,9	1,85	0,40
			5,80	0,30
			4,65	0,25
			6,15	0,30
			4,45	0,40
			5,20	0
			3,90	0
			6,10	0,30
			5,40	0,20
				0,35
1,1	15,28	6,15	3,87	0,24

des Lebergewebes entfernt wurden. Nach partieller Hepatektomie verfettet das übriggebliebene Lebergewebe sehr stark¹.

Wir haben die BS.-Probe an 29 Ratten 5 Tage nach der partiellen Hepatektomie durchgeführt; die Resultate sind aus Tabelle I B ersichtlich.

Die Werte der behandelten Tiere liegen bereits alle innerhalb des Normalbereiches (unter 2 mg %), während die der Kontrolltiere, bis auf 2, noch deutlich erhöht sind. Durchschnittswert 0,24 mit Streubreite 0–0,45 gegenüber 3,87 (Streubreite 0,8–6,15).

Aus diesen beiden Versuchen geht klar hervor, dass der Lebertotalextrakt die Bromsulphaleinausscheidung an der akut mit CCl₄ vergifteten und an der partiell hepatektomierten Ratte fördert.

¹ R. EMMRICH und H. PETZOLD, Arch. Exp. Path. Pharmakol. 214, 333 (1952).

III. Prüfung der lipotropen Wirkung an Ratten nach partieller Hepatektomie. Mit den bei der Hepatektomie entnommenen Leberstückchen wurden Fettbestimmungen durchgeführt, um den Normalfettgehalt der Leber zu ermitteln. Der Totalfettgehalt¹ wurde gravimetrisch bestimmt und in % der Trockenleber ausgedrückt. Die Hälfte der hepatektomierten Tiere erhielt 0,5 cm³ Lebertotalextrakt täglich. Nach 2 bzw. 5, bzw. 10 Tagen wurden die Tiere getötet und wieder, auf die gleiche Art, Fettbestimmungen des übriggebliebenen Lebergewebes ausgeführt.

Nach 2 Tagen ist die Verfettung besonders ausgeprägt. In dieser Gruppe tritt auch die lipotrope Wirkung des Lebertotalextraktes am stärksten hervor: die Leber der Kontrolltiere enthalten über 30 % mehr Fett als die der behandelten Tiere (44,35 gegenüber 33,16 und 51,05 gegenüber 38,44). Nach 5 Tagen, zu einem Zeitpunkt, wo die Verfettung auch der Kontrolltiere bereits ziemlich abgenommen hat, ist die lipotrope Wirkung des Lebertotalextraktes weniger auffallend, aber noch deutlich positiv (19,78 gegenüber 17,35 und 33,23 gegenüber 27,91). Nach 10 Tagen ist die Verfettung auch ohne Behandlung weitgehend verschwunden. Die viel stärkere Leberverfettung bei den weiblichen Tieren steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Oestrogenstoffwechsel. Dahin deutende Beobachtungen wurden auch von SZEGO und ROBERTS² und von LONG und SIMMONS³ beschrieben.

Die Zahlen dieses dritten Versuches lassen den Schluss zu, dass der Lebertotalextrakt die nach partieller Hepatektomie auftretende Verfettung des übriggebliebenen Lebergewebes hemmt und den nachfolgenden Fettransport beschleunigt.

IV. Das Verhalten der Albumine bei CCl₄-vergifteten Ratten mit und ohne Lebertotalextrakt. Diese Untersuchungen wurden bei 5 Gruppen von Ratten wie folgt durchgeführt: die Tiere erhielten täglich 0,1 cm³ 10%iges CCl₄ in Arachisöl intraperitoneal 4 Wochen lang. Nach 4 Wochen wurden sie entblutet, zwecks Gewinnung von Serum zur papierelektrophoretischen Analyse. Eine zweite Gruppe der Versuchstiere erhielt

¹ D. KOCH-WESER, E. FARBER und H. POPPER, Arch. Path. 51, 498 (1951).

² C. M. SZEGO und S. ROBERTS, J. Biol. Chem. 178, 827 (1949).

³ R. S. LONG und E. E. SIMMONS, Arch. intern. Med. 88/6, 762 (1951).

Tabelle II
Leber-Fett-Bestimmung bei partieller Hepatektomie

Zahl der Tiere	Versuchsdauer	Geschlecht	Ko oder Behandelt	(1) % Fett am Tag der Hepatektomie	(2) % Fett bei der Tötung	Streubreite	Differenz von (1) und (2)
16	2 Tage	♂ ♀ +	Ko B Ko B	14,82 14,15 15,28 15,82	44,35 33,16 51,05 38,94	38,70–48,60 30,30–37,45 46,60–55,40 33,56–44,30	+ 29,71 + 19,46 + 35,77 + 23,12
50	5 Tage	♂ ♀ +	Ko B Ko B	15,33 15,51 17,61 14,35	19,78 17,35 33,23 27,91	14,48–24,80 14,50–19,20 24,50–42,30 19,30–30,10	+ 4,45 + 1,84 + 15,62 + 13,66
12	10 Tage	♂ ♀ +	Ko B Ko B	15,26 15,00 16,51 15,14	16,81 16,78 22,76 21,24	— — — —	+ 1,55 + 1,78 + 6,25 + 6,10

gleichzeitig $0,5 \text{ cm}^3$ Lebertotalextrakt täglich intraperitoneal. Bei 2 weiteren Versuchsgruppen wurde an die chronische CCl_4 -Schädigung eine Erholung von 4 Wochen Dauer angeschlossen, worauf die Tiere entblutet und das gewonnene Serum papierelektrophoretisch untersucht wurde.

Tabelle III

Versuchsgruppen	Zahl d. Tiere	Mittelwert der Albumine in %	Streuungsbreite
1. Kontrolle (gesunde Tiere) . . .	9	$48,3 \pm 1,4$	40,1-53,1
2.* Geschädigt mit CCl_4 10%, $0,1 \text{ cm}^3/100 \text{ KG}$ täglich 4 Wochen lang	11	$41,1 \pm 0,9$	36,8-47,1
3.* geschädigt $+ 0,5 \text{ cm}^3 \text{ L}$ täglich	10	$45,5 \pm 1,3$	37,5-50,5
4. Geschädigt, anschlies- send 4 Wochen Erholung	8	$46,1 \pm 1,2$	41,1-50,0
5. Geschädigt, aber ohne L	7	$46,3 \pm 1,3$	41,3-49,5

Für die papierelektrophoretischen Untersuchungen der Sera sind wir dem Chemischen Laboratorium des Kantonsspitals Winterthur (Leiter: Dr. H. MÄRKI) sehr zu Dank verpflichtet.

* Die Albuminwerte der Gruppen 2 und 3 sind statistisch gesichert verschieden.

Es fällt zunächst auf, dass die Albuminwerte der Rattenserien normalerweise eine sehr grosse Streubreite aufweisen (Gruppe 1), welche Tatsache mit den Ergebnissen von SCHEIFFARTH und BERG¹ übereinstimmen. Ihr Mittelwert beträgt $48,3 \pm 1,4\%$ bei einer Streubreite von 40,1 bis 53,1 %. Der Mittelwert der Gruppe 2, der CCl_4 -geschädigten Tiere, ist auf $41,1 \pm 0,9\%$ gesunken, wobei die Streubreite der einzelnen Werte ebenfalls gross ist, die obere wie die tiefere Grenze derselben aber erheblich niedriger liegen ($36,8 \pm 47,1\%$).

Demgegenüber lassen die gleichzeitig mit Lebertotalextrakt behandelten Tiere (Gruppe 3) einen bedeutend geringeren Sturz der Albumine erkennen. Der Mittelwert aus 10 Versuchen beträgt $45,5 \pm 1,3\%$. In den Ergebnissen der Gruppen 4 und 5 offenbart sich das Streben des Organismus nach einer Normalisierung der Albuminwerte. Zwischen diesen beiden Gruppen bestehen keine nennenswerten Unterschiede. Damit darf die schützende Wirkung von Lebertotalextrakt auf die Leber auch auf dem Sektor des Eiweißstoffwechsels als bewiesen gelten.

MARIANNE BURRI

Versuchsanstalt der Robapharm, Laboratoriums-AG., Basel, den 20. Juli 1953.

Summary

The good therapeutic results obtained in the treatment of chronic liver diseases with the protein-free liver-total-extract "Ripason" led us to investigate the action of the extract in rats with experimental liver injury. Sulfovomophthalein clearance, total liver lipids and blood-serum proteins were determined in CCl_4 poisoned and in partially hepatectomised rats. It was shown that the extract improved the liver function, that it had a lipotropic action and that the fall in the blood serum albumin resulting from liver injury could be prevented to a considerable degree.

¹ F. SCHEIFFARTH und G. BERG, Z. ges. exp. Med. 119, 550 (1952).

DISPUTANDUM

Über das Wesen der optomotorischen Reaktionen (II)

Die Stellungnahme von W. v. BUDDENBROCK und INGRID MOLLER-RACKE¹ zu meinem ersten Aufsatz unter obigem Titel² veranlasst mich zu folgenden Bemerkungen.

Wenn die Autoren bezüglich des Problems der *Unterscheidung aktiv und passiv bedingter Sinnesreizung* darauf hinweisen, dass in vielen Fällen schon die Art des Reizes beweist (oder beweisen könnte), dass der eine Reiz aktiv, der andere passiv bedingt ist, und dass auch mein Beispiel der Seitenlinienreizung zu diesen Fällen gehört, so ist das gewiss richtig. Entscheidend aber ist, dass in anderen Fällen die aktiv und passiv bedingte Reizung völlig *identisch* ist und die Unterscheidung also *sicher nicht ermöglicht*. Auch davon habe ich ein Beispiel gegeben (Einwirkung hydrostatischer Druckschwankungen auf die Elritze), wobei sich zeigte, dass das Tier die Reize *dennnoch genau unterschied*. Weitere Beispiele bieten die optomotorischen Reaktionen. Ich möchte mich hier auf die drei Experimentalarbeiten aus der v. Buddenbrockschen Schule beschränken, die nach Ansicht meiner Opponenten Reaktionen auf aktiv erzeugte optische Reizung ergeben haben, während ich eine andere Deutung vorzog.

1. *Carcinus*. Bei Nachprüfung des Wolterschen Versuches sah ich, wie bereits in meiner ersten Mitteilung erwähnt wurde, deutliche optomotorische Augenstielbewegungen nur dann, wenn die Krabben an der Wand einer *runden* Schale entlang liefen, nicht dagegen beim Lauf entlang der *geraden* Wand eines Aquariums oder beim *freien* Lauf in der runden Schale (alles beim gleichen, ruhenden Streifenmuster). v. BUDDENBROCK und MOLLER-RACKE haben nun beobachtet, dass Krabben auch bei freier, spontaner Drehung nach rechts die Augenstile nach links bewegten und umgekehrt. Ich kann das auf Grund eigener Beobachtungen an Krabben und anderen Crustaceen durchaus bestätigen. Handelt es sich hierbei nachweislich um eine *Reaktion auf retinale Bildverschiebung*, so wäre damit zugleich ein Reagieren auf selbsterzeugte Reizung nachgewiesen. Einstweilen steht aber dieser Nachweis noch aus. Denn es ist denkbar, dass die Krabbe gleichzeitig mit den motorischen Impulsen zu den Beinen, die etwa zu einer spontanen Rechtsdrehung führen, ebenso spontane Impulse zu den Augenstieln schickt, die diese in entsprechendem Ausmass nach links drehen. Die Augenstielbewegung wäre somit ein spontaner Akt und nicht eine durch die Bildverschiebung reflektorisch ausgelöste Reaktion. Ob und inwiefern das eine oder das andere zutrifft, können selbstverständlich nur entsprechende Experimente lehren, deren Ergebnis abzuwarten ist. Es sei nur noch betont, dass dieses Ergebnis bloss die Augenstielbewegung bei freier, *aktiver* Drehung des Tieres betrifft; meine Deutung des Wolterschen Versuches bleibt davon insofern unberührt, als ich die durch die runde Schalenwand induzierte Kreisbahn als vorwiegend *passiv* bedingt betrachte, unter anderem auf Grund der Bewegungsweise der von mir beobachteten Tiere.

Theoretisch wenden v. BUDDENBROCK und MOLLER-RACKE gegen meine Auffassung ein: «Er unterscheidet

¹ W. v. BUDDENBROCK und INGRID MOLLER-RACKE, Exper. 9, 191 (1953).

² S. DIJKGRAAF, Exper. 9, 112 (1953).