

the tissue due to vasoconstriction. It has been shown that MAO inhibitors do not increase and may even decrease the sensitivity of the vascular system to norepinephrine¹⁰⁻¹³.

c) Release of stored, presumably biologically inactive monoamines by reserpine^{14,15} or by a benzoquinolizine derivative¹⁶⁻¹⁸ also increased lactic acid in rat blood (Fig. 2). Since monoamine releasers produce sedation, it seems unlikely that the increase of lactic acid in blood after administration of MAO inhibitors or monoamines is due to exaggerated activity in the skeletal muscles.

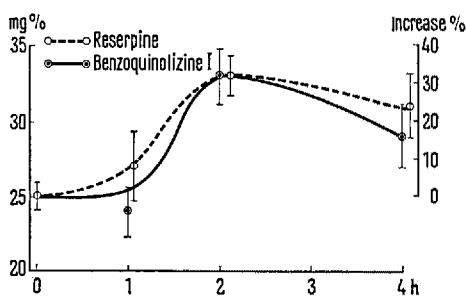


Fig. 2. Increase of lactic acid in rat blood after administration of monoamine releasers.

Ordinate: % increase of lactic acid in blood serum in comparison with untreated controls. *Abscissa:* h after i.p. injection of 5 mg/kg reserpine or 30 mg/kg benzoquinolizine I. Each point represents average values \pm standard error of 4 estimations. Lactic acid concentration of untreated controls: 25 ± 1 mg%.

d) Typical inhibitors of diamine oxidase had no effect on lactic or pyruvic acid of rat blood. Thus, 4 and 16 h after i.p. application of 0.56 mM/kg each of aminoguanidine hydrocarbonate or semicarbazide hydrochloride the concentration of lactic and pyruvic acid did not differ significantly from that of controls ($p > 0.05$).

In blood of guinea pigs, iproniazid also elevated lactic acid and enhanced the 5-hydroxytryptamine- and norepinephrine-induced rise of this acid. An increase of lactic and pyruvic acid has furthermore been described in blood of patients with angina pectoris after successful treatment with MAO inhibitors¹⁹.

MAO inhibitors exert a beneficial effect in angina pectoris. The mechanism of action has not been elucidated but might be related to the present findings. Lactic acid seems to be an important energy source of the heart²⁰. Continuous rise of this acid in blood as caused by MAO inhibitors might therefore improve the conditions of the ischemic myocardium. Pain relief in angina pectoris by a preparation containing lactic acid has recently been reported²¹.

Zusammenfassung. Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer verschiedener chemischer Klassen sowie Monoamin-Freisetzer erhöhen den Milch- und Brenztraubensäuregehalt im Rattenblut. Der zeitliche Verlauf dieser Vermehrung verhält sich ähnlich wie die 5-Hydroxytryptamin-Akkumulation bzw. -Freisetzung im Gehirn. Im weiteren verstärkt der MAO-Hemmer Iproniazid den durch 5-Hydroxytryptamin oder Noradrenalin bedingten Anstieg von Milch- und Brenztraubensäure im Blut.

K. F. GEY and A. PLETSCHER

Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, November 4, 1960.

- ¹¹ J. CATSGOUNIS, L. GOLDBERG, and W. G. WHITLOCK, Pharmacologist 1, 57 (1959).
- ¹² B. W. ZWEIFACH and J. CASCARANO, Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, 939 (1959).
- ¹³ H. P. BÄCHTOLD and A. PLETSCHER, Exper. 15, 265 (1959).
- ¹⁴ A. PLETSCHER, Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, C76 (1956).
- ¹⁵ A. PLETSCHER, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, J. Pharmacol. exp. Therap. 116, 84 (1956).
- ¹⁶ Benzoquinolizine I = tetrabenazine = 2-oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzo[a]quinolizine methan sulfonate = Nitoman®.
- ¹⁷ A. PLETSCHER, Science 126, 507 (1957).
- ¹⁸ A. PLETSCHER, H. BESENDORF, and H. P. BÄCHTOLD, Arch. exp. Path. Pharmak. 232, 499 (1958).
- ¹⁹ R. HEGGLIN, E. LÜTHY, U. ISLER, and A. FORSTER, Cardiologia 37, Suppl. 2, 74 (1960).
- ²⁰ R. J. BING, *Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels*, edit. von HAUSS und LOOSE, Thieme-Verlag, Stuttgart, p. 31.
- ²¹ G. ZIPPEL, Med. Klin. 54, 1211 (1959).

Abhängigkeit der Leukozytenwanderung und ihrer Steigerung durch Proteuslipopolysaccharide von der Glucosekonzentration des Milieus

Lipopolysaccharide aus den verschiedensten gramnegativen Keimen steigern die Auswanderung von buffy-coat-Leukozyten in einen Plasma-Embryonalextraktnährboden erheblich. Die Wirkung des Lipopolysaccharids aus Proteus OX₁₉ auf die Auswanderung von Hühnerleukozyten wurde in verschiedenen Arbeiten charakterisiert.

Die Stimulierung der Leukozytenwanderung durch eine Lipopolysaccharidfraktion aus Proteus OX₁₉ (PLPS) ist konzentrationsabhängig¹. Das Optimum der Wirksamkeit liegt für Leukozyten verschiedener Hähne bei den Konzentrationen 10^{-6} bis 10^{-7} ². Das Ausmass der Auswanderungssteigerung in diesem Konzentrationsbereich ist jedoch für die verschiedenen Leukozyten je nach Tier variabel. Massgebend für diese Stimulierbarkeit sind weitgehend die Granulozyten selbst. Die von Tier zu Tier unterschiedliche unbeeinflusste Auswanderung wird durch PLPS nicht um immer denselben Faktor gesteigert. Sowohl schlecht als auch gut auswandernde Leukozyten können unter dem Einfluss einer PLPS-Konzentration 10^{-7} ihr Auswanderungsareal um das 4- bis 5fache oder auch nur um das 2fache vergrössern³. Neben den die unbeeinflusste Auswanderung determinierenden Faktoren der Leukozyten können somit zusätzliche PLPS-empfindliche Systeme eine Rolle spielen.

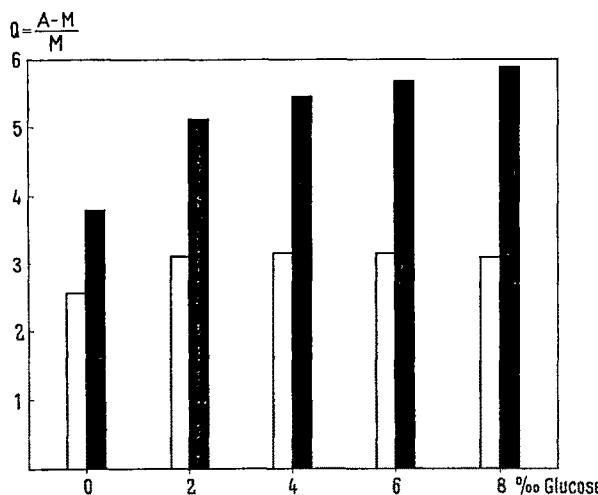
Die ausgesprochene glykolytische Funktion der Leukozyten veranlasste die Untersuchung der Bedeutung des KH-Stoffwechsels für die Leukozytenwanderung. Unter aeroben Bedingungen wurde der Einfluss von verschiedenen Konzentrationen von Glucose auf die unbeeinflusste sowie auf die durch PLPS stimulierte Auswanderung ermittelt. Wir benützten dazu die in früheren Arbeiten beschriebene gewebezüchterische Anordnung. Die Leukozyten wandern in Plasma-Embryonalextraktnährböden aus, denen 2, 4, 6 und 8% Glucose zugefügt wurde. Das PLPS wurde in einer Konzentration von 10^{-7} in entsprechend glucosehaltiger Tyrodösung gelöst den Kulturen überschichtet. Die Kontrollen erhielten die entsprechen-

- ¹ R. MEIER, P. A. DESAULLES und B. SCHÄR, Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 104 (1955).
- ² B. SCHÄR und R. MEIER, Exper. 16, 315 (1960).
- ³ B. SCHÄR, Helv. physiol. Acta 18, 99 (1960).

den glucosehaltigen Tyrodelösungen ohne Zusatz von PLPS. Die Auswanderungsareale wurden nach 24 h planimetriert.

Die Figur zeigt, dass ohne Zusatz von PLPS das Auswanderungsareal bei Glucosezusatz ansteigt und bei einem Glucosegehalt von 2% im Nährboden eine maximale Auswanderung erreicht wird. Eine Steigerung des Zuckers bis 8% führt nicht zu einer weiteren Vergrösserung des Auswanderungsareals. Der Zusatz einer stets gleichen Konzentration von PLPS ändert dieses Verhalten. Das Auswanderungsareal der PLPS-stimulierten Leukozyten ist ohne Glucosezusatz deutlich grösser als das Auswanderungsareal nicht stimulierter Leukozyten in glucosefreiem Nährboden. Der wesentliche Anstieg erfolgt auch hier bis zu der Konzentration von 2% Glucose, bei einer weiteren Steigerung des Zuckers erfolgt aber im Gegensatz zu den PLPS-freien Kulturen ein stetiger Anstieg der Auswanderung bis zu der geprüften Höchstkonzentration von 8%. Das Areal ist hier nahezu doppelt so gross wie bei Fehlen der Glucose und wie bei der gleichen Glucosekonzentration ohne PLPS. Eine weitere Herabsetzung der Glucosekonzentration unter dem Wert zugesetzter zuckerfreier Tyrode (0) ist wegen der Zuckerkonzentration im Plasma nicht möglich, der Glucosekonzentrationabhängige Abfall der Emigration lässt wohl trotzdem erwarten, dass bei weiter herabgesetzten Glucosekonzentrationen die normale und besonders die PLPS gesteigerte Emigration weiter absinken würde. Die Befunde zeigen weiter, dass die durch Glukose und PLPS hervorgerufene Erhöhung der Leukozytenemigration zwei qualitativ und quantitativ durchaus differente Effekte sind.

In einer früheren Arbeit haben wir zeigen können, dass bei Verdünnung des Plasma-Embryonalextrakt-Nährbodens mit Tyrode das Auswanderungsareal unbeeinflusster Leukozyten mit steigender Verdünnung sich nicht ändert. Wird dem Nährboden jedoch eine gleichbleibende Konzentration (10^{-7}) PLPS zugesetzt, so vergrössert sich mit zunehmender Verdünnung das Auswanderungsareal.



Ordinate. Relative Auswanderungsgröße: $A = \text{Auswanderungsareal}$, $M = \text{Explantat}$. Abszisse. % Glucose berechnet auf den Nährboden ohne Berücksichtigung der Plasma- und Embryonalextraktglucose, die in allen Kulturen gleich ist und ca. 0,5% beträgt. Nährböden: a) feste Phase: 1,5 cm³ Plasma, 0,15 cm³ Embryonalextrakt, Tyrode ad 3 cm³. b) flüssige, nach dem Gerinnen von a überschichtete Phase: Tyrode 3 cm³. Heller Stab. Kulturen überschichtet mit Tyrode mit entsprechendem Glucosegehalt. Schwarzer Stab. Kulturen überschichtet mit Lipopolysaccharid 10⁻⁷-haltiger Tyrode mit entsprechendem Glucosegehalt.

Durch Verdünnung des Nährbodens mit glucosehaltiger Tyrode nimmt bei diesen Experimenten der Plasmagehalt ab, derjenige an Salzen und Glucose aber zu; der Gehalt an Embryonalextrakt wird gleich gehalten. Da das Plasma auf die Auswanderungsarealgröße nur einen sehr geringen Einfluss ausübt, ist es naheliegend anzunehmen, dass die zusätzliche Stimulierung durch PLPS dem vermehrten Glucosegehalt zuzuschreiben ist. Es ist möglich, dass die Relation Glucose/PLPS und das gleichzeitige Fehlen von Plasmaeiweiß besonders günstig für das Zustandekommen des PLPS/Glucoseeffektes ist.

EBELING⁴ gibt an, dass durch Zusatz von 6,5% und 3,9% Glucose die Leukozytenmigration um 20 bzw. 14% gesteigert werden kann. Unsere Versuche bestätigen diesen Befund ziemlich genau, da auch hier je nach Tier eine Emigrationsförderung von 20–25% erzielt werden konnte. Bei Zusatz von PLPS ist eine über den Glucoseeffekt verstärkte Stimulierung der Emigration besonders bei den Glucosekonzentrationen von über 2% vorhanden. Das Ausmass der Leukozytenemigration ist somit zum Teil vom Glucosestoffwechsel bestimmt, die Grösse dieses ist außerdem massgebend für die PLPS-Wirkung. Die Kombination dieser beiden Faktoren kann wohl auch im Gesamtorganismus (zum Beispiel Diabetes) für die gesteigerte Reaktion der Leukozyten verantwortlich sein.

Summary. The migration of leucocytes from the buffy coat is influenced by the glucose concentration in the medium, stimulation of migration results from concentrations of glucose up to 2%. Higher concentrations of glucose up to 8% have no effect. The stimulating effect of a constant concentration PLPS increases considerably over the whole range of glucose concentrations up to 8%. Optimal stimulation by PLPS depends therefore on the glucose concentration.

BERTHA SCHÄR und R. MEIER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel, 31. Oktober 1960.

* A. H. EBELING, Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 34, 886 (1936).

Zur Histochemie der Gliafaser

Der chemische Aufbau der Gliafaser ist im Gegensatz zu anderen Faserproteinen (Fibrin, Kollagen, Elastin, Reticulin) weitgehend ungeklärt. Mittels histotopochimischer Methoden^{1,2} wurde daher untersucht, welche reaktionsfähigen Gruppen der schwach positiven Perjodsäure-Schiff-Reaktion der Gliafaser zugrunde liegen. An verschiedenen Gliafaserstrukturen vom Gehirn und Rückenmark des Menschen (formalinfixierte Paraffinschnitte) erzielten wir folgende Ergebnisse:

- a) Jodat-Schiff-Reaktion (Kontrolle) Ø
- b) Perjodat-Schiff-Reaktion (PJS-R.) +
- c) Acetylierung + PJS-R. Ø
- d) Acetylierung + Entacetylierung (KOH) + PJS-R. +
- e) Bromierung + PJS-R. +
- f) Bleitetraacetat-Schiff-Reaktion (BTS-R.) +
- g) Chromsäure-Schiff-Reaktion (Bauer) Ø

¹ W. GRAUMANN, Acta histochem. I, 116 (1954/55).

² W. LIPP, Histochem. Methoden, München (fortlaufend).

³ J. BANGA und J. BALÓ, Acta physiol., Budapest, 6, 235 (1954).

⁴ R. BANGLE, und W. C. ALFORD, J. Histochem. 2, 62 (1954).

⁵ W. GRASSMANN, und H. SCHLEICH, Biochem. Zbl. 277, 320 (1935).

⁶ J. BEEK, J. Amer. leather chem. Ass. 36, 696 (1941).

⁷ Z. STARY et al., Hoppe-Seyler's Z. 295, 29 (1953).

⁸ ST. SZÁRA und D. BAGDY, Acta physiol., Budapest, 4, 229 (1953).