

92. Einfluss von oral verabreichtem Isonicotinsäurehydrazid und dessen Isopropylderivat auf den Enzymhaushalt der weissen Ratte¹⁾

von G. Viollier, E. Quiring und H. Staub.

(16. II. 53.)

Die auffallendsten toxischen Nebenwirkungen der neuen Tuberkulostatika „Rimifon“ (Isonicotinsäurehydrazid = INH) und „Marsilid“ (Isonicotinyl-isopropylhydrazid = IIH) sind nach *Staub*²⁾ orthostatischer Blutdruckabfall, fibrilläres Muskelzittern, Rigidität, Schwitzen, Obstipation, Miktionsstörungen, Pulsverlangsamung und Schläfrigkeit. Als Grund für das Auftreten dieser mit Erregung des Parasympathikus einhergehenden Symptome wurde zuerst eine Cholinesterasehemmung vermutet. Es konnte aber, wie im folgenden gezeigt wird, in Plasma und Erythrocyten von Patienten, die längere Zeit mit INH oder IIH behandelt wurden, keine Änderung der Cholinesteraseaktivität festgestellt werden. Die Nebenwirkungen lassen sich also nicht durch Hemmung der Cholinesterase erklären.

Andererseits geht aus den Versuchen von *Schuler*³⁾ hervor, dass blutdrucksenkende Phtalazinderivate *in vitro* die Diaminoxidase (Histaminase) zu hemmen vermögen. Nach *Gross* und Mitarbeitern⁴⁾ kann aber die Diaminoxidasehemmung nicht für die blutdrucksenkende Wirkung der Phtalazinderivate verantwortlich gemacht werden, da Antihistaminica diesen Druckabfall nicht sicher zu beeinflussen vermögen.

Kürzlich haben *Zeller* und Mitarbeiter⁵⁾ ebenfalls *in vitro* eine Hemmung der Monaminoxidase (Tyraminase) an Mitochondrien der Rattenleber nachgewiesen. Diese Autoren glauben als Ursache der klinisch beobachteten Nebenwirkungen eine Sympathikusreizung annehmen zu können, indem gleichzeitig mit der Monoaminoxidasehemmung die Inaktivierung von Adrenalin und Noradrenalin aufgehoben sein soll. Nach Versuchen, die an unserer Klinik von *Lauchenauer*, *Planta & Stricker*⁶⁾ an INH-behandelten Patienten durchgeführt wurden, vermögen jedoch Adrenalin und Noradrenalin *i. v.* in Dauerinfusionen den Blutdruckabfall zu beheben. Die von *Zeller* und Mitarbei-

¹⁾ Mit Unterstützung durch die *Roche-Studienstiftung*.

²⁾ *H. Staub*, *Helv. med. acta* **19**, 480 (1952).

³⁾ *W. Schuler*, *Exper.* **8**, 230 (1952).

⁴⁾ *F. Gross*, *W. Schuler*, *Y. Tripod & R. Meier*, *Exper.* **8**, 229 (1952).

⁵⁾ *E. A. Zeller*, *J. Barksby*, *J. R. Fouts*, *W. F. Kirchheimer & L. S. van Orden*, *Exper.* **8**, 350 (1952).

⁶⁾ Zit. nach *H. Staub*, Vortrag am Tuberkulose-Fortbildungskurs der medizin. Gesellschaft, Basel, in Davos am 7. Februar 1953.

tern (l. c.) postulierte Hemmung der Adrenalinaktivierung kann also beim Menschen nicht zur Erklärung der beobachteten Nebenwirkungen verwendet werden.

Auf Grund der im folgenden mitgeteilten enzymchemischen Untersuchungen an Leberhomogenaten von Ratten, die mit INH und IIH gefüttert wurden, und auf Grund der oben erwähnten klinischen Befunde möchten wir – im Gegensatz zu *Zeller* und Mitarbeitern – annehmen, dass die Nebenwirkungen nicht durch vermehrte, sondern durch verminderte Adrenalinzirkulation im Blut, d. h. durch Schädigung der Adrenalinproduktion, bedingt sind. Die Gründe hierzu werden im folgenden kurz erörtert.

Versuche und Ergebnisse.

1. Cholinesterase in Plasma und Erythrocyten bei Verabreichung von INH und IIH. Über die Methodik der manometrischen Enzymbestimmungen im *Warburg*-Apparat vergleiche die früheren Abhandlungen¹⁾. Blut unter Zusatz von 2 Tropfen Heparin nüchtern entnommen. Plasmaverdünnung: 0,5 cm³ auf 10 cm³ R₂₀-Puffer. Gewinnung des Erythrocytenhämolsates: nach dreimaligem Auswaschen mit 0,9-proz. NaCl-Lösung Hämolyse von 2 cm³ Erythrocyten in einem Messkölbchen. Mit dest. Wasser auf 25 cm³ auffüllen. Verdünnung dieses Hämolsates 1:4 mit R₂₀-Puffer. Substrat: Acetylcholinjodid „*Roche*“, 10 mg pro 2,5 cm³ Flüssigkeits-Endvolumen. Gasraum: 95% N₂ + 5% CO₂. Puffer: Hydrogencarbonat-*Ringer* nach *Krebs* R₂₀. Berechnung der Aktivität pro mg Eiweiss: N-Bestimmung nach *Kjeldahl*, Faktor 6,25.

Resultate (s. Tab. 1): Im ganzen wurden 81 Plasma und 40 Erythrocytenproben von 33 Patienten untersucht. Die Aktivität der Cholinesterase wird durch Verabreichung von Isonicotinsäurehydraziden in üblichen therapeutischen Dosen sowohl in den Erythrocyten als auch im Plasma wenig oder fast nicht beeinflusst. Niedere Ausgangswerte finden sich im Plasma einer Lungen-Tbc mit Lebercirrhose (*B.L.*) und einer schweren Alters-Tbc (*T.E.*). Die Aktivität der Plasmacholinesterase scheint — wie der Albumingehalt — ein guter Indikator für die Schwere des Zustandes zu sein. Die Plasmacholinesterase hat die Tendenz, wie Albumin, mit der Besserung im Verlauf der INH- oder IIH-Behandlung in geringem Masse anzusteigen. Die Erythrocytencholinesterase weist hingegen diesen Anstieg nicht auf. Die Berechnung der Mittelwerte im Plasma von 14 Patienten, die je 10 bis 20 g der Isonicotinsäurepräparate erhielten, ergibt folgendes:

Mittelwert vor der Behandlung 41,8 mm³ CO₂ pro mg Eiweiss und Stunde; Mittelwert nach der Behandlung 46,1 mm³ CO₂ pro mg Eiweiss und Stunde.

Der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten von 4,3 (d. h. rund 10%) ist aber nicht signifikant. Der für die beiden Zahlenreihen nach *R. A. Fisher* berechnete t-Wert ergibt 0,602 und entspricht einem P von lediglich 0,5 bis 0,6. (Ein Unterschied kann als gesichert betrachtet werden, wenn P kleiner als 0,01 ist.) Diese Resultate sind im Zusammenhang mit anderen, hier nicht angeführten Leberfunktionsprüfungen interessant. Da Parenchymkrankungen der Leber mit einer Verminderung der Cholinesteraseaktivität im Plasma einhergehen, darf aus den Cholinesterasebestimmungen eine Schädigung der Leberfunktion durch Isonicotinsäurederivate mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

2. Wachstumsversuche. Verwendet werden junge Albinoratten von 40–50 g Gewicht, welche eine Diät²⁾ erhalten, deren Nicotinsäuregehalt so eingestellt ist, dass die Kontrollratten um 1,3 g pro Tag an Gewicht zunehmen (M₁-Diät).

¹⁾ *W. Hess & G. Viollier*, *Helv.* **31**, 381 (1948); *G. Viollier & P. Waser*, *Helv. physiol. acta* **8**, C 39 (1950).

²⁾ *O. Wiss, G. Viollier & M. Müller*, *Helv.* **33**, 771 (1950).

Tabelle 1.

Cholinesterasenaktivität in Plasma und Erythrozyten vor und nach Verabreichung von INH und IIH (Resultate in mm³ CO₂ pro mg Eiweiss und Stunde).

Name, Geschlecht, Jahrgang	Diagnose	Datum	Verabreichte Mengen in g		Acetylcholin- spaltung		Bemerkungen
			INH	IIH	Erythr.	Plasma	
<i>B. L.</i> ♂ 1897	Tbc. pulm.	16. 5. 52	—	0,3	—	17	Lebercir- rhose, chron. Äthylismus
		23. 5. 52	—	2,4	—	28	
		30. 6. 52	—	—	—	25	
<i>L. S.</i> ♀ 1878	Hypertonie	15. 5. 52	—	0	—	49	—
		20. 5. 52	—	2,0	—	43	
		24. 5. 52	—	2,8	—	55	
		27. 5. 52	—	—	—	44	
<i>T. E.</i> ♂ 1876	Tbc. pulm.	3. 7. 52	—	0	20	13	† am 6. 8. 52
		7. 7. 52	—	0,67	21	21	
		11. 7. 52	—	1,58	20	20	
		17. 7. 52	—	3,00	—	16	
<i>K. E.</i> ♂ 1899	Tbc. pulm.	3. 7. 52	0	—	39	33	—
		8. 7. 52	1,2	—	44	40	
		11. 7. 52	1,8	—	43	39	
		17. 7. 52	3,0	—	—	37	
		14. 8. 52	8,6	—	34	45	
		21. 8. 52	10,0	—	40	52	
<i>S. C.</i> ♀ 1929	Tbc. pulm.	2. 7. 52	0	—	30	48	—
		7. 7. 52	0,87	—	29	—	
		11. 7. 52	1,57	—	30	44	
		15. 7. 52	2,27	—	33	48	
		11. 8. 52	7,00	—	30	47	
		18. 8. 52	8,20	—	32	51	
		25. 8. 52	9,50	—	30	55	
		1. 9. 52	10,90	—	32	53	
<i>S. G.</i> ♂ 1931	Tbc. pulm.	11. 7. 52	0	—	22	54	—
		17. 7. 52	1,57	—	—	60	
		14. 8. 52	9,20	—	24	65	
		21. 8. 52	11,20	—	31	64	
<i>M. F.</i> ♂ 1920	Tbc. pulm.	8. 7. 52	—	0	23	53	—
		17. 7. 52	—	2,25	—	60	
		18. 8. 52	—	7,30	30	69	
<i>B. L.</i> ♀ 1923	Nieren- und Blasen-Tbc.	15. 7. 52	—	5,6	26	57	—
		11. 8. 52	—	13,7	28	66	
		18. 8. 52	—	15,8	27	65	
		25. 8. 52	—	17,9	27	87	
<i>M. R.</i> ♀ 1932	Tbc. pulm.	27. 5. 52	—	12,8	—	48	—
		8. 7. 52	—	—	27	62	

Aus den Gewichtszunahmen nach dreiwöchiger Verfütterung der Isonicotinsäurepräparate geht folgendes hervor (Tab. 2):

a) IIH vermag bei einer Dosis von 1,5 g pro kg Futter das Wachstum vollständig zu unterdrücken, während mit 3 g INH pro kg Futter die Tiere noch zu wachsen imstande sind. Diesem Laboratoriumsbefund entspricht die klinische Erfahrung, dass bei „Marsilid“ Nebenwirkungen häufiger sind¹⁾.

b) Isonicotinsäure kann (wie Pyrazincarbonensäure) die Nicotinsäure als Vitamin im Wachstumsversuch nicht ersetzen. Die Annahme einer wachstumsfördernden Wirkung der Isonicotinsäurepräparate muss daher abgelehnt werden.

Tabelle 2.

Gewichtszunahmen junger Albinoratten in 21 Tagen bei Verfütterung von INH und IIH (Zahlen in Klammern = Anzahl Tiere).

Art des Futterzusatzes	Menge des Zusatzes in g pro kg Futter	Gewichtszunahmen in g	
		mit 30 mg Nics. pro kg Futter	ohne Nics. im Futter
Kontrollen (ohne Zusatz)	—	+ 27 (17)	+ 10 (21)
Pyrazincarbonensäure . . .	0,3	+ 30 (5)	+ 12 (5)
Isonicotinsäure	0,3	+ 20 (4)	+ 11 (4)
INH (Rimifon)	0,3	+ 22 (4)	—
	3,0	+ 11 (4)	—
IIH (Marsilid)	1,5*)	— 3 (4)	—
	3,0**)	— 11 (8)	—

*) Versuchsdauer: 14 Tage. **) In 8 Tagen alle Tiere eingegangen.

3. Enzymhemmungen *in vivo*. Um über den Mechanismus der klinisch festgestellten Nebenwirkungen weiteren Aufschluss zu erhalten, untersuchten wir den Enzymstoffwechsel in der Leber von Ratten, denen zu der oben genannten M₂-Diät entweder 3,0 g Isonicotinsäure oder 3,0 g INH resp. 1,5 g IIH pro kg Futter verabreicht wurden. Die manometrischen Aktivitätsbestimmungen erstreckten sich auf folgende Enzyme: Cholinoydase, Bernsteinsäureoxydase, Tyraminoydase, Cholinesterase und Tributyrase.

Das Vorgehen ist ähnlich wie in früheren Arbeiten²⁾. Töten und Entbluten der Ratten durch Dekapitieren, und zwar je ein Tier der mit Isonicotinsäure, INH oder IIH gefütterten Gruppen zusammen mit einer Kontrollratte, die nur Nicotinsäure im Futter erhält. Sofortige Entnahme, Wägung und Homogenisierung der Leber mit der 5fachen Menge eisgekühlter 0,9-proz. NaCl-Lösung im Apparat von *Potter & Elvehjem*³⁾. Durch doppeltes Mull colieren, 10' bei 3000 rpm zentrifugieren und überstehende Flüssigkeit abdekantieren. Niederschlag dreimal mit 15 cm³ eisgekühlter 0,9-proz. NaCl-Lösung waschen. Dabei abwechselnd 5' zentrifugieren und 5' in Eiswasser kühlen. Schliesslich Suspension des Rückstandes in m/15 Phosphatpuffer von pH 7,1 (pro g Leber 5 cm³ Puffer). Wiederum durch doppeltes Mull colieren. Bestimmung von Cholin- und Tyraminoydasen in je 1 cm³ des gewaschenen Leberhomogenates; zur Messung der Bernsteinsäureoxydase nochmalige Verdünnung dieses Homogenates mit der 4fachen Menge Phosphatpuffer von pH 7,1. Bestimmung von Cholinesterase und Tributyrase im ersten Dekantat (Extrakt):

¹⁾ J. J. Selikoff, C. H. Robitzek & G. C. Ornstein, J. Am. Med. Ass. **150**, 973 (1952).

²⁾ G. Viollier, Helv. **31**, 387 (1948); Helv. physiol. acta **8**, C 37 (1950); G. Viollier & H. Süllmann, Helv. **33**, 776 (1950).

³⁾ V. R. Potter & C. A. Elvehjem, J. Biol. Chem. **114**, 495 (1936).

Acetylcholinspaltung mit 1 cm³ des unverdünnten, Tributyrase-Bestimmung mit 1 cm³ des 1:50 verdünnten Leberextraktes. Substrate: Cholinhydrochlorid „Roche“ und bernsteinsaures Natrium je 20 mg, Tyraminhydrochlorid „Roche“ 26 mg in 3,0 cm³ Flüssigkeits-Endvolumen. Esterasen: 0,5 cm³ einer 2-proz. Acetylcholinjodid-Lösung und 0,5 cm³ einer 10-proz. Tributyrinemulsion in Hydrogencarbonat-Ringer nach *Krebs* für ein Flüssigkeits-Endvolumen von 2,5 cm³. Gasraum: reiner O₂ für Tyraminoxydase, Luft für Cholin- und Bernsteinäureoxydase und 95% N₂ + 5% CO₂ für Esterasen. Versuchsdauer 60' bei 37,5°. Berechnung der Enzymaktivitäten pro mg Eiweiss: N-Bestimmung nach *Kjeldahl*, Faktor 6,25.

Resultate (s. Tab. 3): Bei Verfütterung von 3,0 g INH pro kg Futter ist eine deutliche Tyraminoxydasehemmung der Leber festzustellen, während Cholin und Bernsteinäure mit unverminderter Geschwindigkeit angegriffen werden. Die Acetylcholin- und Tributyrin-spaltung wurde in den Lebern der mit INH gefütterten Tiere nicht untersucht.

Tabelle 3.

Aktivität einiger Leberenzyme junger Albinoratten bei Verfütterung von INH und IIH (als Resultat sind Gasverbrauch oder -zunahme in mm³ pro mg Eiweiss und Stunde angegeben; Zahlen in Klammern = Maximal- und Minimalwerte).

Art und Menge des Futterzusatzes	Anzahl Tiere	Cholin-esterase mm ³ CO ₂	Tri-butyrase mm ³ CO ₂	Bernstein-säure-oxydase mm ³ O ₂	Cholin-oxydase mm ³ O ₂	Tyramin-oxydase mm ³ O ₂
Kontrollfutter (ohne Zusatz)	10	6,0 (4,9-7,8)	603 (319-956)	150 (133-227)	22,9 (19,9-31,4)	21,2 (15,3-23,7)
3 g Isonicotinsäure pro kg Futter	5	—	—	146 (90-213)	22,9 (18,0-27,0)	20,0 (12,0-27,2)
3 g INH (Rimifon) pro kg Futter	5	—	—	158 (114-237)	22,2 (18,2-25,7)	6,7* (4,0-11,3)
1,5 g IIH (Marsilid) pro kg Futter	5	6,8 (5,4-8,1)	620 (430-929)	161 (133-195)	12,5* (9,4-16,3)	0 (0-0,8)

*) $P < 0,01$ aus Vergleich bei Verfütterung von Kontrollfutter (ohne Zusatz) nach *R. A. Fisher*, *Statistical Methods for Research Workers* (1950).

Bei IIH ist schon mit der halben Dosierung (1,5 g pro kg Futter) die Oxydation von Tyramin praktisch auf Null reduziert. Ferner ist bei diesen Tieren, im Gegensatz zu den INH-Ratten, auch die Cholinnoxidasewirkung um ca. 50% vermindert. Bernsteinäureoxydation und die beiden Esterasen zeigen auch bei IIH-Verfütterung keine Änderung ihrer Wirkungsgeschwindigkeiten. Schliesslich sieht man, dass der Zusatz von Isonicotinsäure zum Futter keinen Einfluss auf die untersuchten Oxydationsvorgänge hat.

Bei der Ausführung der Enzymbestimmungen fiel uns eine eigentümliche schwach braune Färbung der IIH-Leberhomogenate auf, die möglicherweise auf Methämoglobinbildung beruht. Auf Grund einiger orientierender Bestimmungen nach der Methode von *Havemann*¹⁾ kann angenommen werden, dass im Blut der IIH-Ratten das Methämoglobin etwa auf den doppelten Gehalt der Kontrolltiere ansteigt. Wir sind gegenwärtig mit der Abklärung dieser Frage beschäftigt.

Diskussion.

Bei geeigneter Dosierung und Futterzusammensetzung ist eine ausgesprochene in-vivo-Hemmung der Tyraminoxidase durch Isonicotinsäurehydrazide festzustellen, die spezifisch zu sein scheint

¹⁾ *R. Havemann, Fr. Jung & B. Issekutz jun., Bioch. Z. 301, 119 (1939).*

und wahrscheinlich mit den toxischen Nebenwirkungen dieser Präparate in ursächlichem Zusammenhang steht. Dabei unterscheidet sich IIIH von INH durch erheblich stärkere Hemmwirkung. Dieser Unterschied stimmt mit den klinischen Beobachtungen überein, wonach die Nebenwirkungen bei Marsilid-Verabreichung ausgeprägter sind¹⁾.

Was über den Mechanismus dieser Enzymhemmung durch Verfüttern von INH und IIIH aus unseren Versuchen hervorgeht, kann man wie folgt zusammenfassen:

1. Da das dreimalige Auswaschen der Leberhomogenate das von den Ratten aufgenommene Pharmakon zum grössten Teil eliminiert, ist ein „Abfangen“ oder eine Verdrängung des Substrats Tyramin durch INH oder IIIH unwahrscheinlich.

2. Andere enzymatische Reaktionen des Lebergewebes, wie z. B. Cholin- und Bernsteinsäureoxydation, sowie Acetylcholin- oder Tributyrinspaltung, bleiben unbeeinflusst. Die Hemmung der Tyraminoxidase nach oraler Verabreichung von INH und IIIH kann also nicht als Ausdruck einer allgemeinen Schädigung durch die Hydrazide aufgefasst werden. In gleichem Sinne ist die Beobachtung zu deuten, wonach die Versuchstiere bei Verabreichung von 3 g INH pro kg Futter an Gewicht zunehmen.

Die Erklärung der toxischen Nebenwirkungen von INH und IIIH durch Hemmung der Adrenalinaktivierung als Folge der Ausschaltung der Aminoxydase – wie dies von *Zeller* und Mitarbeitern (l. c.) postuliert wurde – ist nicht plausibel. Dagegen sprechen vor allem der orthostatische Blutdruckabfall und der günstige Effekt der i. v. Adrenalininfusion. Ausserdem ist der Inaktivierungsmechanismus der blutdrucksenkenden Substanzen *in vivo* nicht genau bekannt²⁾. Wir möchten daher als Ursache der klinisch festgestellten orthostatischen Hypotonie eine Schädigung der an der Adrenalinsynthese beteiligten Enzymsysteme annehmen, für die die Hemmung der Tyraminase einen indirekten, jedoch eindeutigen experimentellen Hinweis liefert. Offenbar gleicht die Adrenalinzufuhr bei INH- oder IIIH-behandelten Patienten den mit der Hemmung der Tyraminoxidase einhergehenden Adrenalinmangel aus.

Nachdem *Gurin & Dellura*³⁾ nach Injektion von radioaktivem Phenylalanin aus den Nebennieren der behandelten Ratten radioaktives Adrenalin isolieren konnten, wird die Bildung von Adrenalin aus Tyrosin bzw. Phenylalanin im Tierkörper als gesichert erachtet⁴⁾. Dieser Übergang von Tyrosin in Adrenalin vollzieht sich in mindestens vier Stufen, von denen die erste nach der heutigen Auffassung in einer

¹⁾ *H. Staub*, *Helv. med. acta* **19**, 480 (1952).

²⁾ *C. R. Dawson & W. B. Tarpley*, in: *J. B. Sumner & K. Myrbäck*, „The Enzymes“, Vol. II, p. 480 (1951).

³⁾ *S. Gurin & A. M. Dellura*, *J. Biol. Chem.* **170**, 545 (1947).

⁴⁾ Vgl. hierzu: *M. Guggenheim*, *Die biogenen Amine*, 4. Aufl. 1951, p. 554–557.

Oxydation am Benzolkern durch Einwirkung von Tyrosinase besteht¹⁾. 3,4-Dioxyphenylalanin, das erste Oxydationsprodukt der Tyrosinase-wirkung, unterliegt dann einer Decarboxylierung, die zu Oxytyramin führt, welches hierauf an der Seitenkette oxydiert und an der Amino-gruppe methyliert wird. Wie aber *Raper*²⁾ festgestellt hat, lieferten im Nebennierendurchblutungsversuch keine der möglichen Vorstufen, wie z. B. 3,4-Dioxyphenylalanin, Adrenalon oder N-Methyldioxyphenyl-alanin, Adrenalin. Dagegen konnte an überlebenden Gewebsschnitten der Nebenniere eine geringe Neubildung von Adrenalin aus Tyramin mit kolorimetrischen und pharmakologischen Methoden nachgewiesen werden³⁾.

Zur genauen Ermittlung des Angriffpunktes der Isonicotinsäure-präparate müsste auch die Beeinflussung der ersten Reaktionsstufen, d. h. Oxydation des Tyrosin zu Dioxyphenylalanin und Decarboxylierung zu Oxytyramin studiert werden. Ebenso wäre die Wirkung anderer Tuberkulostatika, z. B. von p-Aminosalicylsäure, auf die Tyr-aminooxydase und auf die übrigen Enzymvorgänge in der Leber zu untersuchen.

Wir haben wegen der einfacheren Bestimmungsmethode die Wir-kung der Isonicotylhydrazide auf die Decarboxylierung von Dioxy-phenylalanin geprüft, erhielten jedoch keine eindeutigen Resultate. Diese Reaktionsstufe in der Biogenese des Adrenalins scheint durch die erwähnten Pharmaka nicht tangiert zu werden. Es bleibt daher als einzig mögliche Erklärung, wenn man die Tyraminasehemmung mit der klinisch festgestellten Blutdrucksenkung in Zusammenhang brin-gen will, die Annahme, dass durch die Hemmung der Aminoxydase ein Stoffwechselprodukt, das die Adrenalinsynthese blockiert, nicht mehr weggeschafft werden kann. Sollte sich dieser Inhibitor chemisch fassen lassen, so wäre damit der Beweis unserer auf Vergleich mit klinischen Resultaten beruhenden Annahme erbracht.

Zusammenfassung.

Es wird die Wirkung oraler Verabreichung von Isonicotinsäure-hydrazid und Isonicotinyl-isopropylhydrazid auf die Enzyme der Leber untersucht und dabei eine spezifische Hemmung der Tyraminooxy-dase festgestellt. Diese Hemmung wird als Ausdruck einer (indirekten) Schädigung der an der Adrenalinsynthese beteiligten Enzymsysteme aufgefasst, wodurch die toxischen Nebenwirkungen dieser Tuberkulo-statika, wie z. B. der orthostatische Blutdruckabfall, den man durch Adrenalinzufuhr beheben kann, erklärt werden.

Eiweisslaboratorium der
medizinischen Universitätsklinik, Basel.

¹⁾ *H. S. Raper*, *Biochem. J.* **20**, 735 (1936).

²⁾ *Soc.* **1938**, 125.

³⁾ *W. Schuler, H. Bernhardt & W. Reindel*, *Z. Physiol. Ch.* **243**, 90 (1936).