

jedoch völlige Aufspaltung ein. Das Glykoprotein passiert nicht Cellophanmembranen (Mol.-Gewicht wahrscheinlich >3000 bis 4000)⁶⁾. Seine Abbauprodukte, die die gleichen Bausteine enthalten, dialysieren jedoch durch Cellophan. Mit γ -Globulin vom Rind, bezogen von den Behringwerken (Marburg), sind wir zu den gleichen Glykoproteiden gekommen.

Münster/Westfalen, Organisch-Chemisches Institut der Universität

F. MICHEEL und F. SUTHAUS

Eingegangen am 15. Februar 1958

¹⁾ MICHEEL, F., u. F. SUTHAUS: Naturwiss. 43, 108 (1956). — ²⁾ ROSEVEAR, J.W., u. E.L. SMITH: J. Amer. Chem. Soc. 80, 250 (1958). — ³⁾ γ -Globulin Fraktion II-1,2 nach J.L. ONCLEY, M. MELIN, D.A. RICHERT, J.W. CAMERON u. P.M. GROSS: J. Amer. Chem. Soc. 71, 541 (1949). — ⁴⁾ HESS, E.L., u. H.F. DEUTSCH: J. Amer. Chem. Soc. 70, 84 (1948). — ⁵⁾ SÖRENSEN, M., u. G. HAUGAARD: Biochem. Z. 260, 247 (1933). — ⁶⁾ MICHEEL, F., u. F. JUNG: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 239, 221 (1936).

Die Beschleunigung des Evipanabbaues unter der Wirkung von Barbituraten

Der Abbau von Dolantin und Evipan durch Leberzellplasma der Ratte wird während der Gewöhnung an Luminal erheblich beschleunigt¹⁾. Es erhebt sich die Frage, wieviel Tage es dauert, bis die verstärkte Entgiftung in Erscheinung tritt.

Die Dauer der Narkose nach Injektion von 100 mg/kg Evipan i. p. ist bei Ratten und Mäusen bereits 15 Std nach einer Injektion von 80 bzw. 100 mg/kg Luminal um 40 bis 50% signifikant verkürzt. In Übereinstimmung mit der verminderten Wirkungsdauer wurde Evipan in vitro vom kern- und mitochondrienfreien Zellplasma der Rattenleber

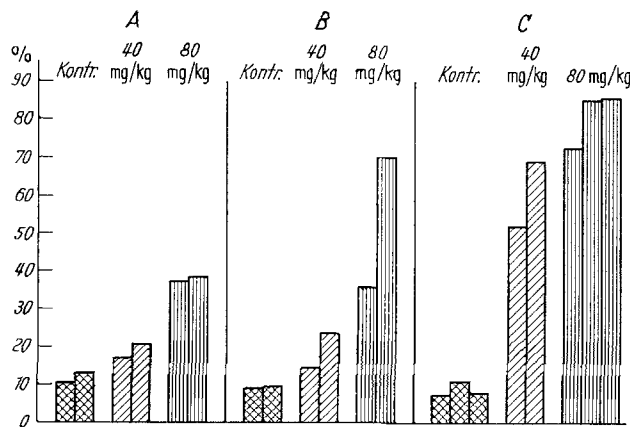


Fig. 1. In-vitro-Abbau von Evipan (Ordinate) nach Vorbehandlung mit Luminal. Zellplasma (kern- und mitochondrienfrei) von ♀ Rattenleber inkubiert mit 500 γ Evipan 30 min. Methodik REMMER²⁾. A 18 Std nach s. c. Injektion von Luminal. B nach 2 Tagen, C nach 6 Tagen täglich s. c. inj. Luminal, 40 mg/kg bzw. 80 mg/kg, Kontroll. = Kontrolle

schon nach der ersten Luminalgabe verstärkt abgebaut. Werden die Injektionen an den folgenden Tagen fortgesetzt, so steigt die Beschleunigung der Entgiftung weiter an (Fig. 1).

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen zeigte es sich, daß auch andere Barbiturate den Abbau von Evipan in wechselndem Ausmaß verstärken können. Bereits nach der ersten Injektion war bei Mäusen dieser Effekt, getestet an dem Absinken der Narkosedauer nach Evipan, nachweisbar. Stark wirksam sind neben Luminal auch Veronal und die Thiobarbitursäure Thiopental, kaum einen Einfluß übt dagegen eine Vorinjektion von Evipan aus. Pernocton steht in seinem Verhalten dazwischen.

Ein anschauliches Beispiel bildet die Abnahme der Evipankonzentration in Mäusen, die zur Bestimmung in toto homogenisiert wurden. Nach sechs subcutanen Injektionen der verschiedenen Barbiturate wurde die Zeit bestimmt, in der die Hälfte des Evipans in der Maus abgebaut wird (Halbwertszeit). Sie betrug (in Minuten) bei der Kontrolle (physiologisches NaCl) 81, bei täglicher Vorbehandlung mit Evipan (100 mg/kg): 41; Pernocton (70 mg/kg): 38; Thiopental (50 mg/kg): 31; Luminal (100 mg/kg): 29; Veronal (100 mg/kg): 19.

Bei der Ratte ließ sich die aktivierende Wirkung in ähnlicher Form in vitro an der Beschleunigung des Evipan-

abbaues durch Leberzellplasma demonstrieren. Der Effekt ist allerdings nicht so stark. Außerdem vermag Evipan seine eigene Entgiftung nicht zu beschleunigen, während bei der Maus Evipanvorbehandlung in der angegebenen Dosierung den Evipanabbau deutlich verstärkt. Auch die aktivierende Wirkung des Veronals auf die Evipantentgiftung ist bei der Maus viel besser als bei der Ratte.

Es ist auffällig, daß diejenigen Barbiturate, welche durch die Leber kaum entgiftet werden, als die stärksten Aktivatorien des Abbaus in der Leberzelle zu gelten haben. Auch das Thiopental gehört zu diesen Verbindungen. Weder im inaktivierten noch im aktivierten Zustand ist das Leberzellplasma der Ratte in der Lage, dieses Thiobarbitursäurederivat zu entgiften^{2a)}. Umgekehrt verhält sich Evipan, das wohl am schnellsten abgebaut wird, aber am schlechtesten zu aktivieren vermag.

Die Beschleunigung der Abbaugeschwindigkeit beruht wahrscheinlich, wie die ersten Versuche zeigten, auf einer Aktivierung der an die Lebermikrosomen gebundenen Enzyme. BRODIE u. Mitarb.⁹⁾ wiesen nach, daß diese Fermente mit Hilfe von O₂ und reduziertem TPN Evipan neben anderen unphysiologischen Substraten zu oxydieren vermögen.

In diesem Zusammenhang verdienen Versuche Beachtung, die zeigen, daß Tiere schwer an Veronal³⁻⁵⁾ und auch an Evipan^{2a)}, ⁵⁾, ⁶⁾ zu gewöhnen sind, dagegen viel leichter an Barbiturate mit mittlerer Wirkungsdauer, wie Pentobarbital⁷⁾, Pernocton^{2a)} und Noctal⁸⁾.

Die Beschleunigung der Entgiftung wird die Gewöhnung an Barbiturate fördern. Wahrscheinlich kann der Organismus sich nur an diejenigen Barbiturate schnell gewöhnen, welche die Fähigkeit besitzen, ihren eigenen Abbau zu aktivieren.

Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem

H. REMMER

Eingegangen am 12. Februar 1958

¹⁾ REMMER, H., u. B. ALSLEBEN: Klin. Wschr. (im Druck). — ²⁾ REMMER, H.: a) Unveröff. — b) Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 233, 173 (1958). — ³⁾ RICHTER, S.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 182, 720 (1936). — ⁴⁾ KRAUTWALD, A., u. H. OETTEL: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 186, 498 (1936). — ⁵⁾ HOFFMANN, W.: Persönl. Mittl. — ⁶⁾ WEESE, H.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 1169. — ⁷⁾ MOIR, W.M.: J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 59, 68 (1937). — ⁸⁾ KRAUTWALD, A.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 186, 513 (1937). — ⁹⁾ COOPER, J.R., u. B.B. BRODIE: J. Pharmacol. exp. Ther. 214, 289 (1955).

Zur Toxikologie von Diäthylendiamin

Diäthylendiamin ist in verschiedenen Bindungen seit längerer Zeit als Vermicid in der Humanmedizin bekannt. Es besitzt insbesondere auf Oxyuren und Ascariden eine „narkotisierende“ Wirkung^{1), 2), 3)}. Vergiftungssymptome bei Mammaliern sind erhöhte Krampfbereitschaft, Ataxie, Muskelschwäche, Nausea mit Erbrechen, Diarrhoe und Pupillenverengung⁴⁾. Diese Vergiftungssymptome lassen auf eine zentrale Lähmung schließen. Injiziert man jedoch 2 bis 3 g/kg Diäthylendiamincitrat (DDC) intramuskulär in die hintere Extremität einer Maus, so ist die Lähmung zunächst nur in der Applikationsgegend zu beobachten; von dort aus greift sie, offensichtlich dem Blutstrom folgend, auf weitere Körperteile über. Dabei kann trotz schließlich vollständiger Bewegungsunfähigkeit die Atembewegung unverändert bleiben. Hier lassen die Symptome eine periphere Wirkung vermuten. Da zwischen zentraler und peripherer Wirkung in Anbetracht der verschiedenen Applikationsweisen kein Widerspruch bestehen muß, wurde untersucht, ob und in welcher Weise DDC das Blut und seine Funktionen ändert.

Defibriniertes Rinderblut, das etwa 2% DDC enthält, nimmt eine auffallend dunkle Farbe an. Eine Untersuchung über die Abhängigkeit der Alkalireserve von der DDC-Konzentration hatte nach einer Sättigung mit CO₂ (pCO₂ = 40 mm) das in Fig. 1 dargestellte Ergebnis. DDC entzieht also mit steigender Konzentration beachtliche Teile der Alkalireserve dem Abtransport der Kohlensäure, ein Gehalt über 5 · 10⁻²% führt zu einer merklichen Azidose. Demnach wird die Vergiftung auf einer übernormalen Blockierung der Alkalien beruhen, die nach peroraler Begiftung durch die breitere Verteilung mit Lymphe und Blut und entsprechend der hohen Empfindlichkeit des ZNS gegenüber CO₂-Anreicherung und O₂-Mangel zu zentralen Schädigungen führt. Darüber hinaus dürfte die Blockierung der Alkalien die Membranpotentiale und damit den Mechanismus der Nerv-Muskeltätigkeit erheblich stören.