

säure, in nicht schädigenden Konzentrationen, als inaktiv. Dagegen konnte mit Heparin eine Hemmung erzielt werden. Verwendet wurde „Liquemin“ und reines, kristallisiertes Heparin. Die Hemmung erfolgt auch *nach* bereits eingetretener Bindung des spezifischen Antikörpers an die Zellen. Wenn man die Kulturen nach einer Vorbehandlung mit Komplement-inaktivem Antiserum gründlich mit Tyrodelösung wäscht und erst dann „Komplement“ in Form von Normalserum zugibt, erfolgt eine Zytolyse; wird diesem Normalserum eine ausreichende Menge von Heparin zugegeben, dann bleibt die Zytolyse aus. Nicht nur diese, sondern auch noch weitere Beobachtungen machen wahrscheinlich, daß die Heparinwirkung am Komplementsystem angreift. Die für eine Hemmung der Zytolyse notwendigen Konzentrationen betragen etwa 0,3 bis 1 mg pro cm³ Kulturflüssigkeit und sind damit beträchtlich höher als die für eine Gerinnungshemmung notwendigen; sie entsprechen der Größenordnung nach jenen, die im Blute vorhanden sein müssen, um *in vivo* eine Hemmung oder Abschwächung der anaphylaktischen Erscheinungen zu bewirken.

Über eine Hemmung des anaphylaktischen Schocks durch Heparin berichteten bereits 1926 KYES und STRAUER³⁾ sowie WILLIAMS und v. D. CARR⁴⁾. Die bei der Nachprüfung dieser Befunde aufgetretenen Divergenzen⁵⁾ erklären sich dadurch, daß einige Forscher zu niedrige Konzentrationen verwendeten. QUICK⁶⁾ und später auch MARX⁷⁾ beschreiben eine Hemmung des Komplements durch Heparin, letzterer auch eine Verhütung der klassischen Symptome des anaphylaktischen Schocks. Über analoge Befunde berichten SILFVERSKIÖLD⁸⁾, DRAGSTEDT und Mitarbeiter⁹⁾ sowie DYCKERHOFF, MARX und ZIEGLER¹⁰⁾. GENTELE¹¹⁾ beobachtete eine Hemmung einer allergischen Dermatitis durch Heparin. Am Zustandekommen der anaphylaktischen Erscheinungen ist das Komplementsystem beteiligt; die Heparinwirkung erfolgt wahrscheinlich über dieses System.

Da während des anaphylaktischen Schocks Heparin freigesetzt wird¹²⁾, ist es naheliegend, in der Heparinausschüttung eine Schutzfunktion des Organismus zu vermuten. Die Tatsache, daß nur relativ *hohe* Heparinkonzentrationen die Zytolyse *in vitro* und die anaphylaktischen Erscheinungen *in vivo* zu hemmen vermögen, widerspricht nicht dieser Annahme, da die Heparinkonzentration *in vivo* am Orte der zellständigen Antigen-Antikörperreaktion vollständig ausreichend sein kann. Vermutlich steht auch die Histaminausschüttung in einer Beziehung zu dem beobachteten Heparineffekt; Versuche zur Klärung dieser Frage sind in Vorbereitung.

Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Wien und
Histologisch-Embryologisches Institut der Universität Wien.

F. SEELICH und L. STOCKINGER.

Eingegangen am 12. Juli 1954.

- 1) SEELICH, F., u. L. STOCKINGER: Z. Zellforsch. **39**, 212 (1953).
- 2) SEELICH, F., u. L. STOCKINGER: Z. Immunforsch. **111**, 1 (1954).
- 3) KYES, O., u. E. R. STRAUER: J. of Immunol. **12**, 449 (1926).
- 4) WILLIAMS, O. B., u. F. R. v. D. CARR: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **24**, 798 (1927).
- 5) REED, C. I.: J. of Immun. **18**, 181 (1930).
- 6) QUICK, A. J.: J. of Immun. **29**, 87 (1935).
- 7) MARX, R., H. BAYERLE u. I. SKIBBE: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **206**, 334 (1949).
- 8) SILFVERSKIÖLD, B. P.: Skand. Arch. Physiol. **83**, 175 (1940).
- 9) DRAGSTEDT, C. A., J. A. WELLS u. M. ROCHA E SILVA: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **51**, 191 (1942).
- 10) DYCKERHOFF, H., R. MARX u. W. ZIEGLER: Z. exp. Med. **102**, 772 (1941).
- 11) GENTELE, H.: Acta dermato-venereol. [Stockh.] **33**, 312 (1953).
- 12) JACQUES, L. B., u. E. T. WATERS: J. of Physiol. **99**, 454 (1941).

Die Ursachen des Antagonismus INH—Hämin*).

FISHER⁴⁾ hat kürzlich berichtet, daß freies, nicht an Eiweiß gebundenes Hämin die tuberkulostatische Aktivität des INH und anderer Säurehydrazide (Benzoessäurehydrazid, p-Aminosalicylsäurehydrazid, α -Picolinsäurehydrazid u. a.) in starkem Maße antagonisiert. Dieser Antagonismus, der in Gegenwart von Mangansalzen noch erheblich verstärkt wird, soll nur in synthetischen Nährsubstraten feststellbar sein, nicht aber in solchen, die Serum bzw. Albumin enthalten; an Albumin gebundenes Hämin oder andere Hämoproteine (Katalase, Hämoglobin und Cytochrom C) haben nach FISHER keinen antagonistischen Effekt auf INH.

Sofern der Antagonismus INH—Hämin nicht die Folge einer Inaktivierung des INH im Nährsubstrat ist, könnte er als Beweis für die Richtigkeit der von verschiedenen Autoren^{2), 5)} geäußerten Annahme angesehen werden, daß die tuberkulostatische Wirksamkeit des INH auf einer Hemmung

der Porphyrinsynthese beruhe. Während FISHER eine Inaktivierung im Nährsubstrat ausdrücklich verneint, fanden wir mit mikrobiologischen und chemischen INH-Bestimmungsmethoden^{1), 3)}, daß das INH in Gegenwart von Hämin inaktiviert wird — auch bei Anwesenheit von Serum bzw. Albumin.

Das Ausmaß und der zeitliche Verlauf der INH-Inaktivierung durch Hämin oder Hämin und Manganochlorid im eiweißfreien, synthetischen Nährsubstrat für Tuberkelbakterien nach LOCKEMANN ist in Fig. 1 dargestellt. Während die INH-Konzentration (100 γ /ml) im häminfreien Substrat nahezu konstant bleibt (Kurve I), nimmt sie bei Zusatz von Hämin stetig ab und erreicht nach 5 bis 6 Tagen bei der gewählten Versuchstemperatur von 37° C einen Wert, der nur noch etwa 3% der Ausgangskonzentration beträgt (Kurve II). Durch Mangansalze wie MnCl₂ wird die Inaktivierungsgeschwindigkeit noch erhöht (Kurve III).

Das Ausmaß der INH-Inaktivierung entspricht der Wirksamkeitsminderung, die bei der tuberkulostatischen Auswertung des INH in Hämin enthaltenden eiweißfreien oder eiweißhaltigen Nährsubstraten festzustellen ist (Tabelle 1). Der Antagonismus INH—Hämin ist also eine Folge der Inaktivierung des INH, die aus der Reaktionsfähigkeit des INH mit

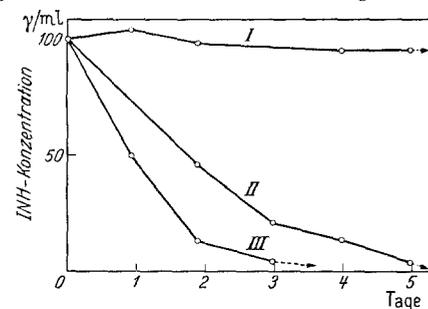


Fig. 1. Inaktivierung von INH im synthetischen Nährsubstrat für Tuberkelbakterien nach LOCKEMANN bei Anwesenheit von Hämin und MnCl₂. INH-Bestimmung chemisch nach BÖNICKE und REIF³⁾. Kurve I: LOCKEMANN-Substrat + INH 100 γ /ml. Kurve II: wie I + Hämin 100 γ /ml. Kurve III: wie II + MnCl₂ 5 γ /ml.

Tabelle 1. Tuberkulostatische Wirksamkeit des INH in Gegenwart von Hämin und MnCl₂.

INH-Konzentration in γ /ml	Wachstum des Mycobact. tuberculosis var. hom. H ₃₇ Rv							
	LOCKEMANN-Substrat				LOCKEMANN-Substrat + MnCl ₂ 5 γ /ml			
	Häminkonzentration in γ /ml				Häminkonzentration in γ /ml			
	50,0	25,0	12,5	0	50,0	25,0	12,5	0
10,0	—	—	—	—	+++	+++	++	—
5,0	++	—	—	—	+++	+++	+++	—
2,5	+++	—	—	—	+++	+++	+++	—
1,3	+++	—	—	—	+++	+++	+++	—
0,6	+++	—	—	—	+++	+++	+++	—
0,3	+++	+	—	—	+++	+++	+++	—
0,15	+++	++	—	—	+++	+++	+++	—
0,08	+++	+++	++	—	+++	+++	+++	—
0,04	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+
0,02	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	++
0,01	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Ablesung des Versuchsergebnisses nach 15tägiger Bebrütungszeit.

dem Hämin resultiert. Über die Bedeutung des Hämins für den Vermehrungsstoffwechsel der Tuberkelbakterien, worüber in einer weiteren Mitteilung berichtet werden soll, sagt der Antagonismus jedoch nichts aus.

Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel, Institut für experimentelle Biologie und Medizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN).

RUDOLF BÖNICKE.

Eingegangen am 22. Juni 1954.

- * Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Tuberkulostatikums Isonicotinsäurehydrazid (INH), 2. Mitteilung.
- 1) BÖNICKE, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **216**, 490 (1952).
 - 2) BÖNICKE, R.: Naturwiss. **41**, 378 (1954).
 - 3) BÖNICKE, R., u. W. REIF: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **220**, 321 (1953).
 - 4) FISHER, M. W.: Amer. Rev. Tbc. **69**, 469 (1954).
 - 5) MIDDLEBROOK, G.: Amer. Rev. Tbc. **69**, 471 (1954).