

15 Tieren wurden 2tägig insgesamt 15mal je 0,1 ml einer 4%igen Formalinlösung (einer der stärksten unspezifischen Reizstoffe) subkutan injiziert. — Bei allen drei Gruppen der Versuchstiere wurden die Veränderungen der Histaminempfindlichkeit 6 bis 9mal 44 bis 47 Std nach der letzten Behandlung gemessen.

Bei der Gruppe A. wurde schon nach 3 bis 8 Injektionen eine geringe Verminderung der Histaminempfindlichkeit bemerkbar, da das Histamin-Aerosol erst nach 2 bis 4 min den subletalen Bronchuskrampf hervorrufen konnte. Wird in diesem Stadium der Behandlung irgendein kleinen Reiz ausübendes, sonst unwirksames Mittel (z. B. Antihistaminstoffe nicht enthaltender Tumorextrakt; Eisenzucker usw.) verabreicht, so verringert sich die Histaminempfindlichkeit derart, daß die Tiere das Histamin-Aerosol 10 min lang vertragen, ohne einen subletalen Bronchuskrampf zu bekommen. Diese Stoffe beeinflussen die Histaminempfindlichkeit der anderen zwei Tiergruppen nur unwesentlich. — Nach 8 bis 15 Injektionen vermögen 75% der Tiere der Gruppe A. dem Histamin-Aerosol 10 min und oft sogar ein Mehrfaches dieser Zeit zu widerstehen. 6 Tiere dieser Gruppe gingen während des Versuches infolge interkurrierender Erkrankungen ein. Zu Ende des Versuches hatten 18 Tiere eine Resistenz erlangt, die noch 3 Monate nach der letzten Behandlung erhalten blieb (10 min langes Vertragen des Histamin-Aerosols ohne Anfall). Die Resistenz scheint sogar für die ganze Lebensdauer des behandelten Tieres gesichert zu sein, denn 10 andere, aus einer früheren Versuchsreihe stammende Tiere, deren letzte Behandlung vor mehr als einem Jahre stattfand, haben ihre Resistenz ausnahmslos bewahrt.

Bei den Versuchstieren der Gruppe B war keine nennenswerte Veränderung ihrer Histaminempfindlichkeit zu beobachten. — Von den 15 formalinbehandelten Tieren (Gruppe C) waren sechs während der Behandlung stark herabgekommen und gingen ein. Bei dreien von ihnen trat zu Ende des Versuches der letale Bronchuskrampf erst nach 2 bis 4 min langer Einwirkung des Histamin-Aerosols auf, doch verkürzte sich die Anfallzeit nach 3 bis 4 Tagen auf 1 bis 2 min. Die vorübergehende, kleine Veränderung der Anfallzeit dürfte die Folge einer unspezifischen Reizwirkung sein.

Anatomische und histologische Untersuchungen zeigten bei etwa 75% der resistenten Tiere eine starke Nebennierenhypertrophie, die aber bei den übrigen 25% nicht aufzufinden war. Die beobachtete Histaminwirkung ist nach den oben aufgezeigten Befunden nicht eine Folge der SELYESchen unspezifischen Reizwirkung, sondern ihre Entstehung dürfte in der eigenartigen Wirkung eines antihistaminwirksamen Stoffes von pflanzlichen Tumoren begründet sein. Zur Reindarstellung dieses Wirkstoffes, weiterhin zur Prüfung der Histaminresistenz der Versuchstiere mit anderen Testen sind weitere Untersuchungen im Gange.

Eine ausführliche Mitteilung erscheint in den Acta Physiol. Hung. und in den Acta Chim. Hung.

Szeged, *Pharmakologisches Institut der Universität.*

Budapest, *Organisch-Chemisches Institut der Universität.*

A. KOVÁCS, L. SZABADI, M. SZERDAHELYI und J. KOVÁCS.

Eingegangen am 4. November 1954.

¹⁾ GYÜRE, D., u. A. KOVÁCS: Schweiz. med. Wschr. 1949, 624.

²⁾ KOVÁCS, A., u. L. SZABADI: Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 84, 276 (1950). — KOVÁCS, J., A. KOVÁCS, L. SZABADI u. D. VARSÁNYI: Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 90, 93 (1952).

Die Curare-artige Wirkung des Acetylcholins in der Entstehung der Paralysis puerperalis bei Kühen.

Die Paralysis puerperalis (Pp) ist eine in der Tierheilkunde bekannte Krankheit, die bei Kühen, meistens zu Beginn der Lactation, auftritt. Viele Theorien versuchen die Pathogenese dieser interessanten Krankheit zu erklären, doch keine von ihnen konnte bis heute dieser Anforderung Genüge leisten¹⁾. BEGOVIĆ und MAGLAJLIĆ²⁾ zeigten, daß in der Kuhmilch sehr viel Acetylcholin (ACh) vorhanden ist. Auf Grund dessen stellten wir die Hypothese auf, ob nicht vielleicht die Ursache dieser Krankheit in der Resorption des ACh aus der Milch oder dem Uterus liegt. ACh hat bekanntlich in großen Dosen eine Curare-artige Wirkung. Diese Hypothese wird um so wahrscheinlicher, als weder Serum noch Milch der Kühe Cholinesterase (Che) enthalten und folglich auch der Zutritt des ACh zum Erfolgsorgan bzw. der quergestreiften Muskulatur erleichtert ist. Weiter ist es bekannt, daß diese Krankheit von Hypocalcämie begleitet wird und daß die Pp auch durch Injizierung des ebenfalls curarisierenden Magnesiums

hervorgerufen werden kann. Hypocalcämien kommen auch bei Ochsen, Färsen und Kälbern vor, doch wurde bei diesen niemals ein Pp beschrieben. Es muß also die Ursache der Krankheit auf die Milch bezogen werden. Endlich ist es bekannt, daß in das Euter insufflierte Luft die Milchresorption verhindert, worauf das Tier aus dem Coma erwacht.

Um diese Voraussetzung zu bestätigen, haben wir vorerst atropinisierten Kühen und Kälbern (insgesamt 19 Tieren) 3 bis 10 mg/kg ACh i. v. verabreicht. Atropin gaben wir, um dem Muscarineffekt des ACh und dadurch dem Tod des Tieres infolge Bronchospasmen vorzubeugen. Unmittelbar nach ACh-Injektion stellte sich regelmäßig das klassische Bild der Pp heraus. In diesem Zustand bleibt das Tier 30 bis 45 min und erholt sich dann von selbst. Nach Verabreichung von KCl i. v. (50 bis 150 cm³ einer 0,3%igen Lösung) verschwindet die Paralyse sogleich, und das Tier kann sich wieder auf die Beine stellen.

Auf Grund dessen kann man schließen, daß die Pp als Folge der Resorption großer Mengen ACh aus der Milch, vielleicht auch aus dem Uterus, aufzufassen ist. Diese großen Dosen ACh wirken Curare-artig und zwar um so leichter, als im Serum der Kühe sich keine Pseudo-Che befindet. In diesem Sinne spricht auch die decurarisierende Wirkung des Kaliums.

Ein ausführlicher Bericht erscheint in „Veterinaria“.

Pathophysiologisches Institut und Geburtshilfelinik der Tierärztlichen Fakultät und Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät der Universität in Sarajevo (Jugoslawien).

S. BEGOVIĆ, I. SABIJAN und P. STERN.

Eingegangen am 16. November 1954.

¹⁾ BENESCH, F.: Lehrbuch der Tierärztlichen Geburtshilfe und Gynäkologie. Wien u. Innsbruck: Urban & Schwarzenberg 1952.

²⁾ BEGOVIĆ, S., u. E. MAGLAJLIĆ: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. (im Druck).

Magermilch erhält Lebernekrose-verursachende Eigenschaften beim technischen Trocknen.

Anlässlich unserer letzten Versuche über den biologischen Eiweißwert bzw. die Lebernekrose-erzeugende (lebernekrogene) Wirkung verschiedener Mikroorganismen, speziell Hefen, Schimmelpilze und auch Algen¹⁾, stießen wir auf die Tatsache, daß *getrocknete Magermilch*, wie sie von uns in Form von Magermilchpulver als Vergleich verwendet wurde, *stark lebernekrogen* wirken kann²⁾. Rund 200 junge, 50 g schwere Albinoratten beiderlei Geschlechts wurden im Verlauf vieler, sich über mehr als 2 Jahre erstreckender Versuchsreihen mit einer sonst normalen, aber „eiweiß-monochromatischen“ Diät aufgezogen, in der 92% des verdaulichen Eiweißes aus Magermilchpulver gedeckt wurden und die, bei einem Nährstoffverhältnis von rund 1:10, verkleisterte Weizenstärke, Lebertran, McCOLLUM-Salzgemisch und Bierhefe (entsprechend 8% verdaulichem Eiweiß, zur Vitamin B-Versorgung) enthielt. Die Tiere waren sehr freßlustig und wuchsen sehr rasch, mindestens ebenso gut, wie wenn man statt des Eiweißes des Magermilchpulvers Eier-Eiweiß als Haupteiweißquelle (ebenfalls 92%) nahm. Sie verendeten jedoch fast alle (95%) nach 30 bis 100 Tagen meist ganz überraschend, nachdem erhebliche Körpergewichte von immerhin 90 bis 200 g erreicht worden waren. Bei rund 85% der gestorbenen Tiere waren Lebernekrosen in selten ausgeprägter Form die Todesursache.

Wir haben nun analoge, sonst völlig vergleichbare Fütterungsversuche mit *frischer Magermilch* durchgeführt (bisher 27 Tiere) und konnten feststellen, daß dann so gut wie *keine Fälle von Lebernekrose* auftreten. Nur ein Tier starb bisher; es hatte einen nur schwach positiven Befund. *Magermilch kann also bei normalen technischen Trocknungsprozessen so verändert werden, daß sie bei der Aufzucht von jungen Albinoratten alimentäre Lebernekrose in schwerster Form auslöst.*

Diese Feststellungen wurden gemacht an 21 verschiedenen, jeweils frischen Proben von Magermilchpulver, die uns von einem der modernsten, technisch-wissenschaftlich bestens geführten Großstadtmilchhöfe der Bundesrepublik, im letzten Jahre alle 2 bis 3 Wochen, zugesandt wurden. Jahreszeitliche Einflüsse halten wir somit für ausgeschlossen. Es ist aber noch zu prüfen, ob bei allen Milchtrocknungsverfahren die von uns erstmals gefundene Veränderung bezüglich der lebernekrogenen Wirkung ausgelöst wird. Auch mit dem Problem der Ursache dieser Veränderung sind wir beschäftigt (Inaktivierung der Thioaminosäuren z. B. durch MAILLARD-Reaktion?). Es liegt hier wieder ein neues Beispiel vor, wie empfindlich unsere Nahrungsmittel, hier die Milch, gegenüber Einflüssen bei der Verarbeitung in der Nahrungsmittelindustrie sind