Experimentelle Studien über die Funktion des reticuloendothelialen Systems

VIII. Mitteilung

Einfluss der Chemotherapeutika, besonders der Sulfonamide und Antibiotika auf die Funktion des RES und der Leber

Von

Schoichi Yamagata, Toshio Aratani, Kiyomi Miura,

(山形 徹一)

(荒谷 利夫)

(三浦 清美)

Kisao Otomo und Chiyoji Hirata

(大友 喜佐雄)

(平田 千代二)

Aus der Med. Klinik von Prof. Dr. T. Kurokawa, Tohoku Universität, Sendai

(Received for publication, February 2, 1945)

Nach der Entdeckung des Salvarsans von Ehrlich¹⁾ sind zahlreiche chemotherapeutische Mittel von verschiedenen Forschern wie Domagk,²⁾ Fleming,³⁾ Waksman usw.⁴⁾ hergestellt worden. Aber die Meinungen der Autoren gehen auseinander hinsichtlich der Bedeutung des RES bei dem Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika.

Deshalb haben wir in der vorliegenden Arbeit untersucht, welchen Einfluss Chemotherapeutika, besonders Sulfonamide und Antibiotika auf die Funktion des RES und der Leber ausüben. Die Auswahl der Versuchstiere sowie die Methodik war die gleiche wie bei der früheren Mitteilung.⁵⁾

Versuchsergebnisse

1. Einfluss verschiedener Sulfonamide

Wie aus Tabelle I zu sehen ist, ruft die intravenöse Injektion von Aktiweis (Sulfanilamide), Trianon (Sulfapyridine), Neogerison (Acetosulfamine), Typhogerison (Acetosulfamine mit Bakterienfiltrat) oder Domian (Sulfapyrimidine), in Menge von 100 mg pro kg, eine Verminderung des Kongorotindex und gleichzeitig eine leichte Vermehrung der Prothrombinzahl hervor. In ähnlicher Weise vermindert sich der Kongorotindex bei intravenöser Injektion von Romezin (Sulfamerazine), Sulzol (Sulfathiazol), Sulzo-S (Sulfaminothiazol), Neodiseptal (Sulfamethylthiazol), Protomin (Promin) oder Thiasin (Sulfaisoxazol), in Menge von 100 mg pro kg, dagegen bleibt die Prothrombinzahl fast unverändert. Aber die Injektion von Theradiazine (Sulfadiazine) im Menge von 100 mg

TABELLE I
Einfluss verschiedener Sulfonamide

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
Aktiweis	100 mg i.v.	K-index	1	34.3	40.2	49.0	38.4
			2	33.5	39.1	47.2	46.6
			Durchschn.	33.9	39.6	46.9	42.6
			Differenz		-8.1	0.3	-1.5
		P-zahl	1	1.00	1.11	1.10	1.18
			2	1.00	1.00	1.02	1.09
			Durchschn.	1.00	1.06	1.06	1.14
			Differenz		0.06	0.07	0.12
Trianon	100 mg i.v.	K-index	1	52.2	51.5	65.7	58.0
			2	47.8	52.1	53.8	57.7
			Durchschn.	49.8	54.8	59.4	57.8
			Differenz		0.5	-1.4	-8.5
		P-zahl	1	1.00	1.06	1.03	1.09
			2	1.00	1.08	1.08	1.04
			Durchschn.	1.00	1.07	1.06	1.07
			Differenz		0.06	0.07	0.04
Theradiazine	100 mg i.v.	K-index	1	57.2	67.6	59.5	66.6
			2	55.4	62.1	62.4	70.0
			Durchschn.	56.2	64.5	61.0	68.3
			Differenz		3.8	-5.2	-4.5
		P-zahl	1	1.00	0.95	1.05	0.96
			2	1.00	0.95	1.01	0.97
			Durchschn.	1.00	0.95	1.03	0.97
			Differenz		-0.06	0.01	-0.07
Romezin	100 mg i.v.	K-index	1	54.5	48.2	66.7	66.8
			2	47.1	54.7	63.2	48.4
			Durchschn.	54.2	53.7	66.0	52.8
			Differenz		-5.0	0.8	-17.9
		P-zahl	1	1.00	1.04	1.03	1.11
			2	1.00	0.99	1.05	1.07
			Durchschn.	1.00	1.02	1.04	1.09
			Differenz		0.01	0.02	0.05
Sulzol	100 mg i.v.	K-index	1	45.1	47.9	54.1	50.8
			2	35.6	49.3	37.5	42.5
			Durchschn.	40.0	48.6	45.7	45.9
			Differenz		-5.2	-7.0	-4.3
		P-zahl	1	1.00	1.05	1.01	1.06
			2	1.00	1.00	1.03	1.03
			Durchschn.	1.00	1.03	1.02	1.05
			Differenz		0.03	0.03	0.03
Neodiseptal	100 mg i.v.	K-index	1	55.6	57.5	58.5	55.2
			2	52.2	57.5	65.7	58.0
			Durchschn.	44.7	46.3	50.8	44.8
			Differenz		-2.9	-4.9	-16.6
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.03	1.11
			2	1.00	1.09	1.07	1.04
			Durchschn.	1.00	1.05	1.05	1.08
			Differenz		0.04	0.03	0.04

Sulzol-S	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	61.0 50.0 55.9 -14.3	54.8 34.5 44.8 -10.7	54.5 42.8 49.5 -10.7	60.0 42.8 52.8 -6.8
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.02	1.03 1.03 1.03 -0.01	1.04 1.00 1.02 0	1.04 1.02 1.03 0
Neogerison	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	58.2 39.4 49.1 -11.6	54.0 44.3 49.3 -3.5	72.4 54.8 64.7 -3.5	69.5 43.3 56.0 -10.6
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.06	1.01 1.09 1.05 0.08	1.03 1.07 1.05 0.08	1.11 1.04 1.08 0.10
Typhogerison	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	37.6 36.0 37.1 -10.6	37.6 43.0 40.3 -0.5	47.7 51.3 49.3 -0.5	52.9 56.7 55.4 8.1
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.10	1.11 1.08 1.10 0.10	1.16 1.08 1.12 0.09	1.18 1.07 1.13 0.11
Protomin	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	59.2 35.0 48.2 -15.2	56.0 33.4 46.8 -4.2	59.2 40.9 56.7 -4.2	60.0 42.1 52.3 -6.1
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.04	1.07 1.01 1.04 0.01	1.02 0.97 1.00 0.01	0.98 1.06 1.02 0
Homosulfamin	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	50.2 31.0 40.6 2.6	54.8 39.9 47.7 4.6	63.0 46.2 56.2 4.6	69.6 51.0 62.6 5.5
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.12	1.14 1.12 1.13 0.10	1.08 1.11 1.10 0.10	1.07 1.01 1.04 0
Thiasin	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	73.8 71.7 72.8 -17.9	67.8 64.8 66.7 -25.7	60.8 73.7 66.2 -25.7	72.8 76.7 74.4 -15.9
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 -0.01	0.98 0.98 0.98 0.02	0.99 0.98 0.99 0.02	1.00 1.00 1.00 0.02
Domian	100 mg i.v.	K-index	1 2 Durchschn. Differenz	52.8 49.5 51.1 -17.4	42.6 48.2 45.5 -7.7	61.9 63.1 62.5 -7.7	50.0 60.3 54.3 -14.3
		P-zahl	1 2 Durchschn. Differenz	1.00 1.00 1.00 0.08	1.07 1.06 1.07 0.08	1.07 1.05 1.06 0.09	1.01 1.05 1.03 0.05

pro kg setzt den Kongorotindex sowie die Prothrombinzahl herab, im Gegensatz dazu ruft die Injektion von Homosulfamin (Marfanil) eine Vermehrung des Kongorotindex und der Prothrombinzahl hervor.

Daraus ist ersichtlich, dass diese Sulfonamide, nicht aber Homosulfamin, die Funktion des RES steigern, dagegen wird diejenige der Leberzellen nur durch Aktiweis, Trianon, Neogerison, Typhogerison, Domian und Homosulfamin erhöht.

2. Einfluss der Antibiotika

Wenn man Penicillin G, Mix oder K, in Menge von 20000 EH intramuskulär injiziert, so vermindert sich, wie Tabelle II zeigt, der Kongorotindex und die Prothrombinzahl vermehrt sich in leichtem Grade. Aber der Kongorotindex vermindert sich und die Prothrombinzahl bleibt unverändert durch wässriges Penicillin G in Menge von 30000 EH, während der Kongorotindex bei intramuskulärer Injektion des Penicillins K in Menge von 10000 EH oder des öligen Penicillins G in Menge von 30000 EH unverändert bleibt.

Aus Tabelle III sieht man, dass die Injektion von Streptomycin in Menge von 20000 EH, ja sogar 5000 EH den Kongorotindex herabsetzt, doch erhöht sie die Prothrombinzahl. Aber die Injektion von Colistin in Menge von 100000 EH verursacht eine Verminderung des Kongorotindex sowie der Prothrombinzahl.

Deshalb ist es klar, dass diese Antibiotika, nicht aber Penicillin in kleiner Menge und öligem Penicillin, die Funktion des RES ziemlich auffallend, aber diejenige der Leberzellen nur leichtgradig steigern.

3. Einfluss der Tuberkulostatika

Wie schon erwähnt, steigert das als Tuberkulostatika ausgezeichnete Streptomycin und Protomin die Funktion des RES. Tabelle IV zeigt, dass die subkutane Injektion von PAS (Paraaminosalicylsäure) in Menge von 200 mg pro kg den Kongorotindex erhöht, aber in Menge von 33 mg pro kg denselben herabsetzt, während er durch PAS in Menge von 50 mg pro kg fast unverändert bleibt. Weiterhin bemerken wir, dass die subkutane Injektion von Tibione (Thiosemicarbazone) in Menge von 10 mg pro kg den Kongorotindex auffällig herabsetzt, während derselbe durch Tibione in Menge von 50 mg pro kg fast unbeeinflusst bleibt. Aber die Prothrombinzahl verändert sich dabei keinesfalls. Wenn man Cepharrantin, das von Hasegawa⁶⁾ als Tuberkulostatika empfohlene Mittel, in Menge von 0.05 mg pro kg injiziert, vermindert sich der Kongorotindex und vermehrt sich die Prothrombinzahl in mässigem Grade.

Aus den obigen Versuchen wird klar, dass diese antituberkulösen Mittel in geeigneter Menge die Funktion des RES steigern, aber nicht die Leberzellenfunktion, mit Ausnahme von Cepharrantin.

4. Einfluss der antisyphilitischen Mittel

TABELLE II
Einfluss des Penicillins

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
Penicillin G	20000 EH i.m.	K-index	1	54.1	55.4	59.2	61.8
			2	53.6	57.2	56.3	53.1
			Durchschn. Differenz	53.9	56.2 -11.5	57.9 -8.7	59.0 -5.1
		P-zahl	1	1.00	1.03	1.11	1.16
			2	1.00	1.02	1.03	1.09
			Durchschn. Differenz	1.00	1.03 0.03	1.07 0.08	1.13 0.11
Penicillin Mix	20000 EH i.m.	K-index	1	45.9	43.3	51.5	54.6
			2	43.9	48.0	56.0	51.5
			Durchschn. Differenz	44.9	45.4 -13.3	53.6 -3.4	52.9 -2.2
		P-zahl	1	1.00	1.10	1.04	1.08
			2	1.00	1.02	1.09	1.02
			Durchschn. Differenz	1.00	1.06 0.06	1.07 0.08	1.05 0.03
Penicillin K	20000 EH i.m.	K-index	1	42.7	45.0	48.0	66.7
			2	28.9	33.1	39.0	44.1
		P-zahl	Durchschn. Differenz	36.7	39.9 -10.6	44.0 -5.4	57.2 10.3
			1	1.00	1.01	1.06	0.99
	10000 EH i.m.	K-index	2	1.00	1.02	1.04	0.99
			Durchschn. Differenz	1.00	1.02 0.02	1.04 0.05	0.99 -0.03
		P-zahl	1	52.6	60.0	62.3	70.6
			2	45.1	51.5	53.0	67.6
Oeliges Penicillin G	30000 EH i.m.	K-index	Durchschn. Differenz	48.8	55.8 2.5	58.0 -1.8	69.3 4.0
		P-zahl	1	1.00	1.08	1.08	1.18
			2	1.00	1.00	1.13	1.02
		Differenz	Durchschn. Differenz	1.00	1.04 0.03	1.11 0.09	1.10 0.06
	30000 EH i.m.	K-index	1	48.7	67.8	70.8	70.0
			2	48.7	57.2	56.5	64.1
		P-zahl	Durchschn. Differenz	48.7	62.6 0.1	63.7 2.3	67.1 8.2
			1	1.00	1.03	1.16	1.14
Wassriges Penicillin G	30000 EH i.m.	K-index	2	1.00	1.03	1.02	1.03
			Durchschn. Differenz	1.00	1.03 0.03	1.09 0.10	1.09 0.07
	30000 EH i.m.	P-zahl	1	40.5	40.8	30.7	34.5
			2	26.7	24.7	25.8	30.4
		Differenz	Durchschn. Differenz	34.0	33.5 -14.3	28.1 -18.6	32.5 -11.7
			1	1.00	1.01	1.04	1.00
	30000 EH i.m.	P-zahl	2	1.00	1.00	1.02	1.00
			Durchschn. Differenz	1.00	1.01 0.01	1.03 0.04	1.00 -0.02

Wie aus Tabelle V zu ersehen ist, erhöht die intravenöse Injektion von Mapharsol (Mapharsene), den antisypilitischen Arsenpräparaten, in Menge von 5 mg pro kg den Kongorotindex, dagegen setzt dieselbe Injektion in Menge von 0.5 mg pro kg den Kongorotindex herab, indem

TABELLE III
Einfluss anderer Antibiotika

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
Streptomycin	20000 EH i.m.	K-index	1	42.6	45.5	33.9	47.7
			2	41.9	55.2	52.7	57.0
			Durchschn.	42.3	50.0	45.3	52.3
			Differenz		-6.1	-9.4	-0.2
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.05	1.09
			2	1.00	1.04	1.07	1.06
			Durchschn.	1.00	1.03	1.06	1.08
			Differenz		0.03	0.07	0.06
	5000 EH i.m.	K-index	1	47.0	53.2	57.5	52.2
			2	41.6	45.3	56.0	53.2
			Durchschn.	44.3	49.6	56.8	52.5
			Differenz		-8.5	-0.2	-2.4
		P-zahl	1	1.00	1.03	1.10	1.05
			2	1.00	0.97	1.07	1.06
			Durchschn.	1.00	1.00	1.09	1.06
			Differenz		0	0.10	0.04
Colistin	100000 EH i.m.	K-index	1	50.0	45.3	47.8	58.8
			2	25.0	30.5	35.1	50.0
			Durchschn.	37.5	38.1	41.6	54.3
			Differenz		-13.2	-8.6	6.6
		P-zahl	1	1.00	1.03	0.95	1.05
			2	1.00	1.01	1.02	1.01
			Durchschn.	1.00	1.02	0.99	1.03
			Differenz		0.02	0	0.01

sie die Prothrombinzahl erhöht. Wenn man aber Neoneonatvarsan (Neosalvarsan) in Maenge von 0.5 mg pro kg intravenös injiziert, so ist eine Verminderung des Kongorotindex sehr gering, auch bleibt die Prothrombinzahl fast unverändert.

Daraus wird klar, dass diese Arsenpräparate in kleiner Menge die Funktion des RES steigern.

5. Einfluss des Luminals auf die Wirkung der Sulfonamide und Antibiotika

Aus Tabelle VI ersieht man, dass die oben erwähnte Verminderung des Kongorotindex nach der Injektion von Neogerison, Penicillin K oder Streptomycin durch Luminal fast völlig gehemmt wird, wobei eine Veränderung der Prothrombinzahl nicht einheitlich ist.

Also ist zu vermuten, dass diese Sulfonamide und Antibiotika vermittelst des vegetativen Nervenzentrums in ähnlicher Weise wie bei Vitamin die Funktion des RES stimulieren.

6. Einfluss der Antibiotika auf die Phagozytose der Leukozyten

TABELLE IV
Einfluss der Tuberkulostatika

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
PAS	200 mg s.c.	K-index	1	53.5	80.8	62.8	61.3
			2	44.7	57.3	66.7	76.0
			Durchschn. Differenz	48.6	68.2	64.9	68.4
		P-zahl	1	1.00	1.02	1.04	1.02
			2	1.00	0.99	1.01	1.01
			Durchschn. Differenz	1.00	1.01	1.03	1.02
	50 mg s.c.	K-index	1	44.1	44.7	46.5	44.3
			2	34.6	43.2	45.8	44.1
			Durchschn. Differenz	39.3	43.9	45.6	44.3
		P-zahl	1	1.00	0.98	0.93	1.03
			2	1.00	1.00	1.00	1.00
			Durchschn. Differenz	1.00	0.99	0.97	1.02
Tibione	50 mg s.c.	K-index	1	65.7	43.9	65.7	71.8
			2	61.1	40.8	48.3	70.0
			Durchschn. Differenz	63.6	42.2	57.1	71.1
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.02	1.04
			2	1.00	1.00	1.00	1.02
			Durchschn. Differenz	1.00	1.01	1.01	1.03
	33 mg s.c.	K-index	1	65.7	43.9	65.7	71.8
			2	61.1	40.8	48.3	70.0
			Durchschn. Differenz	63.6	42.2	57.1	71.1
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.02	1.04
			2	1.00	1.00	1.00	1.02
			Durchschn. Differenz	1.00	1.01	1.01	1.03
Cepharantin	50 mg s.c.	K-index	1	48.0	74.0	77.3	63.5
			2	42.9	53.2	63.2	51.8
			Durchschn. Differenz	45.6	63.7	70.2	57.7
		P-zahl	1	1.00	0.96	0.91	0.91
			2	1.00	0.92	0.89	0.89
			Durchschn. Differenz	1.00	0.94	0.90	0.90
	10 mg s.c.	K-index	1	61.3	44.7	60.8	65.3
			2	46.8	44.8	51.1	56.3
			Durchschn. Differenz	54.3	42.7	54.0	61.2
		P-zahl	1	1.00	0.97	1.05	1.00
			2	1.00	1.04	0.98	1.00
			Durchschn. Differenz	1.00	1.01	1.02	1.00
Cepharantin	0.05 mg s.c.	K-index	1	60.0	73.6	77.8	67.9
			2	43.1	53.9	77.5	66.7
			Durchschn. Differenz	50.3	56.7	77.8	66.8
		P-zahl	1	1.00	1.17	1.10	1.04
			2	1.00	1.08	1.02	1.02
			Durchschn. Differenz	1.00	1.13	1.06	1.03

Wenn man die Phagozytose der Leukozyten nach Sugiyama⁷⁾ bestimmt, so sieht man aus Tabelle VII, dass die Phagozytose der Leukozyten durch Penicillin Mix, K, Streptomycin oder Mapharsol in kleiner Menge auffallend gesteigert wird, während diese Wirkung durch Lumina₁

TABELLE V
Einfluss der Antisiphilitika

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
Mapharsene	5 mg i.v.	K-index	1	45.9	50.0	68.2	64.0
			2	41.5	48.7	54.5	58.3
			Durchschn.	43.5	49.3	61.1	61.2
			Differenz		-8.0	4.9	7.5
	0.5 mg i.v.	P-zahl	1	1.00	1.01	1.05	1.02
			2	1.00	1.00	1.01	1.00
			Durchschn.	1.00	1.00	1.03	1.01
			Differenz		0	0.04	-0.01
Neosalvarsan	0.5 mg i.v.	K-index	1	38.3	37.3	38.9	42.6
			2	36.8	32.9	33.8	45.9
			Durchschn.	37.5	34.6	36.5	44.3
			Differenz		-16.7	-13.7	-5.4
	0.5 mg i.v.	P-zahl	1	1.00	1.00	1.01	1.10
			2	1.00	1.02	1.05	1.09
			Durchschn.	1.00	1.01	1.03	1.10
			Differenz		0.01	0.04	0.08
	0.5 mg i.v.	K-index	1	45.3	51.7	58.8	63.1
			2	41.2	58.8	50.0	55.2
			Durchschn.	43.1	55.3	54.2	58.8
			Differenz		-1.6	-1.6	4.5
	0.5 mg i.v.	P-zahl	1	1.00	0.97	0.98	1.02
			2	1.00	1.00	0.98	1.01
			Durchschn.	1.00	0.99	0.98	1.02
			Differenz		-0.01	-0.01	0

wieder völlig gehemmt wird.

Daraus wird klar, dass diese Antibiotika nicht nur die Funktion des RES, sondern auch diejenige der Leukozyten steigern.

DISKUSSION

Die Bedeutung des RES beim Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika ist bis heute von verschiedenen Autoren bestritten worden: einerseits berichten Kritschewsky,⁸⁾ Jungeblut⁹⁾ und Feld¹⁰⁾ über eine dyschemotherapeutische Wirkung bei der Milzexstirpation und der reticuloendothelialen Blockade, andererseits betonten Kikuth¹¹⁾ und Prigge¹²⁾, dass dem sogenannten Reticuloendothel keine besondere Bedeutung für die Wirkung der Chemotherapeutika beigemessen werden kann. Weiterhin bemerkte Jansco,¹³⁾ dass die Wirkung der Chemotherapeutika sich mit der biologischen Schutzfunktion des Reticuloendothels kombiniert.

In Bezug auf den Einfluss der Sulfonamide berichtet Oh¹⁴⁾ über die Unbeeinflussbarkeit, während Morioka¹⁵⁾ eine Vermehrung des Kon-

TABELLE VI

Einfluss des Luminals auf die Wirkung der Chemotherapeutika

	Dose (pro kg)		Nr. des Kaninchens	Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)		
					1	3	5
Luminal	30 mg i.m.	K-index	1	50.0	55.6	68.0	65.1
			2	45.8	70.6	66.7	65.0
			Durchschn.	67.8	63.0	67.3	65.5
			Differenz		13.0	15.2	14.0
		P-zahl	1	1.00	1.00	1.00	0.96
			2	1.00	1.00	0.99	0.92
			Durchschn.	1.00	1.00	1.00	0.94
			Differenz		0	0.01	-0.07
Neogerison	100 mg i.v.	K-index	1	58.2	54.4	72.4	69.5
			2	39.4	44.3	54.8	43.3
			Durchschn.	49.1	49.3	64.7	56.0
			Differenz		-11.6	-3.5	-10.6
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.03	1.11
			2	1.00	1.09	1.07	1.04
			Durchschn.	1.00	1.05	1.05	1.08
			Differenz		0.06	0.08	0.10
Neogerison nach Luminal	Neogerison 100 mg i.v. Luminal 30 mg i.m.	K-index	1	32.3	54.4	72.2	70.2
			2	26.1	41.1	58.5	65.0
			Durchschn.	29.5	48.8	65.8	67.3
			Differenz		5.5	23.6	27.2
		P-zahl	1	1.00	1.02	1.04	1.02
			2	1.00	0.98	0.95	0.92
			Durchschn.	1.00	1.00	1.00	1.02
			Differenz		0	0.01	-0.05
Penicillin K	20000 EH i.m.	K-index	1	42.7	45.0	48.0	66.7
			2	28.9	33.1	39.0	44.1
			Durchschn.	36.7	39.9	44.0	57.2
			Differenz		-10.6	-5.4	10.3
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.06	0.99
			2	1.00	1.03	1.02	0.99
			Durchschn.	1.00	1.02	1.04	0.99
			Differenz		0.02	0.05	-0.03
Penicillin K nach Luminal	Penicillin K 20000 EH i.m. Luminal 30 mg. i.m.	K-index	1	43.0	75.8	72.1	70.0
			2	39.1	51.2	71.3	68.0
			Durchschn.	41.1	64.1	71.8	69.1
			Differenz		18.5	19.7	10.5
		P-zahl	1	1.00	1.00	1.13	1.13
			2	1.00	0.91	0.99	1.03
			Durchschn.	1.00	0.96	1.06	1.08
			Differenz		-0.05	0.04	0.04
Streptomycin	20000 EH i.m.	K-index	1	42.6	45.4	33.9	47.7
			2	41.9	55.2	52.7	57.0
			Durchschn.	42.3	50.0	45.3	52.3
			Differenz		-6.1	-9.4	-0.2
		P-zahl	1	1.00	1.01	1.05	1.09
			2	1.00	1.04	1.07	1.06
			Durchschn.	1.00	1.03	1.06	1.08
			Differenz		0.03	0.07	0.06
Streptomycin nach Luminal	Streptomycin 20000 EH i.m. Luminal 30 mg i.m.	K-index	1	37.3	48.0	62.0	80.0
			2	34.4	50.0	60.8	63.1
			Durchschn.	35.7	49.1	61.2	71.5
			Differenz		-0.4	12.8	25.6
		P-zahl	1	1.00	1.02	1.08	1.05
			2	1.00	0.99	1.03	1.04
			Durchschn.	1.00	1.01	1.06	1.05
			Differenz		0.01	0.07	0.03

TABELLE VII

Einfluss der Chemotherapeutika auf die Phagozytose der Leukozyten

	Dose (pro kg)		Vor Inj.	Zeit nach Injektion (St.)					
				1	2	3	4	5	6
Kontrolle		Phagozytose	1.46	1.41	1.23	1.25	1.19	1.40	1.42
		Differenz		+0.05	-0.23	-0.21	-0.27	-0.06	-0.04
Penicillin Mix	20000 EH i.m.	Phagozytose	1.90	1.77		2.07		1.95	
		Differenz		-0.06		0.40		0.13	
Penicillin K	20000 EH i.m.	Phagozytose	1.27	1.49	0.69	1.25	1.23	1.14	1.15
		Differenz		0.27	-0.35	0.19	0.23	-0.07	-0.08
Streptomycin	20000 EH i.m.	Phagozytose	1.97	1.93	2.03	1.74	1.99	2.04	2.00
		Differenz		0.03	0.31	0	0.31	0.15	0.03
Mapharsol	5 mg i.m.	Phagozytose	2.20	1.63	1.11		0.77	0.52	0.71
		Differenz		-0.52	-0.86		-1.16	-1.62	-1.45
	0.5 mg i.v.	Phagozytose	1.11	1.26	1.20	0.94	0.78	0.43	0.33
		Differenz		0.20	0.32	0.04	-0.06	-0.62	-0.74
Streptomycin nach Luminal	Streptomycin 20000 EH i.m. Luminal 30 mg i.m.	Phagozytose	1.66	1.52	1.07		1.12		1.25
		Differenz		-0.04	-0.36		-0.27		0.37

gorotindex bemerkt und Mizuta¹⁶⁾ eine Steigerung der Farbstoffausscheidungsfunction der Leber beobachtet. Weiterhin betonen Finkelstein,¹⁶⁾ Neufeld¹⁸⁾ und Tomizuka¹⁹⁾ eine Steigerung der Phagozytose der Leukozyten durch Sulfonamide, doch negieren Sandkühler,²⁰⁾ Kubo usw.²¹⁾ diese Wirkung.

Hinsichtlich der Wirkung der Antibiotika berichtet Sakata,²²⁾ dass Streptomycin die Funktion des RES bei Tuberkulosekranken steigert. Weiterhin betonen Tomizuka,¹⁹⁾ Kimura²³⁾ und Harakawa²⁴⁾ eine Vermehrung der Phagozytose sowie der Wanderungsgeschwindigkeit der Leukozyten durch Streptomycin. Vor allem bemerken Kubo usw.²¹⁾ dass nicht nur Streptomycin, sondern auch Penicillin die Phagozytose der Leukozyten steigern, während Sandkühler²⁰⁾ eine solche Wirkung von Penicillin negiert.

Betreffs der antisiphilitischen Arsenpräparate bemerken Goldzieher und Peck²⁵⁾ eine Steigerung der Funktion des RES, aber Haendel und Malet²⁶⁾ eine Herabsetzung derselben. Weiterhin betont Iwashita²⁷⁾ eine Verminderung der Funktion des RES bei grosser Dose und eine Vermehrung derselben bei kleiner Dose.

Aus unseren Versuchsergebnissen ist ersichtlich, dass verschiedene Sulfonamide und Antibiotika, mit Einschluss von antituberkulösen sowie antisiphilitischen Mitteln, die Funktion des RES sowie die Phagozytose der Leukozyten steigern, dagegen ist ihr Einfluss auf die Leberzellenfunktion

nicht einheitlich. Sogar diese Wirkung der Sulfonamide und Antibiotika wird durch Luminal ganz aufgehoben. Deshalb ist zu vermuten, dass diese Sulfonamide und Antibiotika vermittelt des vegetativen Nervenzentrums, in ähnlicher Weise wie bei Vitamin, die Funktion des RES stimulieren.

Infolgedessen ist es nicht zu leugnen, dass sich die Funktion des RES beim Wirkungsmechanismus der Sulfonamide sowie der Antibiotika, mit Einschluss von antituberkulösen Mitteln, beteiligt.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn wir unsere Versuchsergebnisse zusammenfassen, so können wir folgenderweise schliessen:

1. Von den verschiedenen Sulfonamiden rufen Aktiweis, Trianon Theradiazine, Romezin, Sulzol, Sulzol-s, Neodiseptal Neogerison, Typhogerison, Protomin, Thiasin und Domian, nicht aber Homosulfamin, eine Verminderung des Kongorotindex hervor, dagegen steigt die Prothrombinzahl nur durch Aktiweis, Trianon, Neogerison, Typhogerison, Homosulfamin und Domian.

2. Von den verschiedenen Antibiotika setzen Penicillin G, Mix, K, wässriges Penicillin G, Streptomycin und Colistin, nicht aber Penicillin K in kleiner Menge und öligem Penicillin G, den Kongorotindex herab. Dabei wird die Prothrombinzahl durch Penicillin G, Mix, K und Streptomycin gesteigert, sonst aber bleibt sie unverändert.

3. Verschiedene Tuberkulostatika wie PAS, Tibione und Cepharantin setzen den Kongorotindex nur bei geeigneter Menge herab, aber die Prothrombinzahl bleibt dabei fast unverändert, mit Ausnahme von Cepharantin.

4. Mapharsol, das antisyphilitische Arsenpräparat, setzt den Kongorotindex nur bei kleiner Dose herab und erhöht ihn bei grosser Dose, während Neoneonatvarsan auch in kleiner Menge eine sehr geringe Verminderung des Kongorotindex verursacht.

5. Die oben erwähnte Herabsetzung des Kongorotindex bei Neogerison, Penicillin K und Streptomycin wird durch Luminal völlig gehemmt.

6. Verschiedene Antibiotika wie Penicillin Mix, K und Streptomycin steigern die Phagozytose der Leukozyten, aber diese Wirkung wird durch Luminal wieder völlig gehemmt.

7. Daraus ist ersichtlich, dass diese Sulfonamide und Antibiotika die Funktion des RES und der Leukozyten vermittelt des vegetativen Nervenzentrums steigern.

Literatur

- 1) Ehrlich, Berl. klin. Wschr., 1904, 329 ; Verh. Dtsch. Kongr. inn. Med., 1910, **27**, 226.
 - 2) Domagk, Dtsch. med. Wschr., 1935, 250.
 - 3) Fleming, Brit. J. Exper. Med., 1929, **10**, 226.
 - 4) Waksman *et al.*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1944, **35**, 220.
 - 5) Yamagata *et al.*, J. Jap. Soc. Int. Med. (Jap.), 1952, **41**, 338, 341 ; Tohoku J. Exper. Med., 1954, **59**, 257.
 - 6) Hasegawa, Studien über Chemotherapie der Tuberkulose (Jap.), 1942.
 - 7) Sugiyama, Neue Studien und Methodik über Blut und Gewebe (Jap.), 1942.
 - 8) Kritschewsky & Meersohn, Zschr. Immunit. forsch., 1926, **45**, 407.
 - 9) Jungeblut, Zschr. Hyg., 1927, **107**, 357.
 - 10) Feld & Schott, Ebenda, 1927, **107**, 453.
 - 11) Kikuth & Regendanz, Zschr. Immunit. forsch., 1929, **61**, 422.
 - 12) Prigge, Med. Klin., 1931, **27**, 1000.
 - 13) Jansco, Zschr. exper. Med., 1929, **65**, 98.
 - 14) Oh, J. Med. Assoc. Taiwan (Jap.), 1944, **43**, 397.
 - 15) Morioka, Keio Igaku (Jap.), 1944, **24**, 217.
 - 16) Mizuta, J. Jap. Soc. Int. Med. (Jap.), 1951, **40**, Nr. 3, 124.
 - 17) Finkelstein & Birkland, Science, 1938, **87**, 441.
 - 18) Neufeld & Bär, Zschr. Hyg., 1940, **123**, 116.
 - 19) Tomizuka *et al.*, Acta Haem. (Jap.), 1949, **13**, Nr. 4, 253.
 - 20) Sandkühler, Sang, 1950, **21**, 400.
 - 21) Kubo *et al.*, Acta Haem. Jap. (Jap.), 1949, **13**, Nr. 4, 254.
 - 22) Sakata, Iryo (Jap.), 1949, **4**, Nr. 2, 83.
 - 23) Kimura, Acta Haem. Jap. (Jap.), 1949, **13**, Nr. 4, 202.
 - 24) Harakawa, Ebenda, 1949, **13**, Nr. 4, 203.
 - 25) Goldzieher & Peck, Arch. Path., 1927, **3**, 635.
 - 26) Haendel & Malet, Zschr. exper. Med., 1929, **67**, 315.
 - 27) Iwashita, Jap. J. Dermat. (Jap.), 1937, **41**, 661, 813.
-