Zur medikamentösen Beeinflussung der experimentellen Porphyrie des Kaninchens

Autor(en): **Grogg, E.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **16 (1960)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307455

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.633.979.733-035

Zur medikamentösen Beeinflussung der experimentellen Porphyrie des Kaninchens

Von E. Grogg, Basel

Seit den Untersuchungen von *Schmid* und *Schwartz* (1952) ist bekannt, daß sich mit Allylisopropylacetylcarbamid (Sedormid) beim Kaninchen eine Porphyrie erzeugen läßt. Um den hypnotischen Effekt von Sedormid zu vermeiden, hat *Goldberg* (1953) Versuche mit Allylisopropylacetamid durchgeführt und eine Porphyrie ohne unerwünschte Nebenwirkungen auslösen können. Diese experimentelle Porphyrie des Kaninchens ist der akuten Porphyrie des Menschen sehr ähnlich. Am 6. Tage nach intragastraler Verabreichung von Allylisopropylacetamid scheiden Kaninchen wechselnde Mengen von Porphobilinogen und Porphyrinen im Urin aus. Die Tiere magern ab. Die röntgenologische Untersuchung des Magendarmkanals zeigt Pylorusspasmus, Magen- und Dickdarmdilatation. Bei einzelnen Kaninchen treten Lähmungen der hinteren Extremitäten auf. Durch Belastung mit Δ-Aminolävulinsäure läßt sich die Porphobilinogen- und Porphyrinausscheidung im Urin steigern. Vorstufe der Porphyrine ist Δ-Aminolävulinsäure, die durch eine spezifische Dehydrase zu Porphobilinogen kondensiert wird.

Schmid, *Schwartz* und *Watson* (1953) rechnen die akute Porphyrie zu den hepatischen Porphyrien. Sie meinen, daß die Leber der Ort der abnormen Porphyrinogenese sei. Tatsächlich läßt sich beim Kaninchen, das mit Allylisopropylacetamid chronisch vergiftet ist, eine erhöhte Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität in der Leber nachweisen (*Gibson*, 1955). *Gajdos* (1955) glaubt, daß eine Fermentstörung an der Basis der Porphyrinstoffwechselstörung steht. Paralleluntersuchungen von Dehydraseaktivität und Porphyrinausscheidung bei der experimentellen Kaninchenporphyrie und pharmakologische Beeinflussung derselben dürften geeignet sein, neue Einblicke in die Porphyriepathogenese zu gewähren. Wir haben folgende Versuche durchgeführt.

Material

Es wurden Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3 kg verwendet. In einer *ersten Versuchsreihe* erhielten 8 Kaninchen 0,1 g Allyl-

isopropylacetamid pro kg Körpergewicht täglich durch die Magensonde während 29 Tagen. Vier dieser Kaninchen erhielten zusätzlich 2,0 g Vitamin C (Redoxon) intragastral (therapeutischer Versuch). In regelmäßigen Abständen wurden die Ausscheidungsmengen von Coproporphyrinen und Uroporphyrin III im Urin und die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität im Blute bestimmt. Ferner wurde bei einem Teil der verstorbenen und getöteten Tiere die Dehydrase in der Leber gemessen.

In einer *zweiten Versuchsreihe* wurden 10 Kaninchen mit 0,1 g Allylisopropylacetamid pro kg Körpergewicht täglich durch die Magensonde während 35 Tagen behandelt. Davon erhielten 8 Kaninchen zusätzlich Medikamente, von denen angenommen wird, daß sie eine Porphyrie auslösen bzw. verstärken können. Vier Kaninchen wurde täglich 1 mg Thyroxin s.c. injiziert; vier Kaninchen erhielten peroral, d. h. durch die Magensonde, 0,25 g Chloroquin (Resochin Bayer) während der ganzen Versuchsdauer. Wie in der ersten Versuchsreihe wurden in regelmäßigen Abständen die Ausscheidungsmengen von Coproporphyrinen und Uroporphyrin III im Urin und zweimal pro Woche die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase im Blute bestimmt. Bei allen Tieren (spontan gestorben oder getötet) wurde die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität der Leber untersucht.

Methodik

Alle Kaninchen wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten. So konnte der Urin quantitativ untersucht werden. Die Coproporphyrin- und Uroporphyrinbestimmung im Urin wurde nach der Methode von *Sümegi* und *Szodoray* (1944) durchgeführt. Mit essigsaurer Ätherlösung wurden die ätherlöslichen Coproporphyrine ausgeschüttelt, mehrmals mit 0,25% Salzsäurelösung ausgewaschen und vor der Wood-Lampe mit einem bekannten Hämatoporphyrin-Standard verglichen. Die ätherunlöslichen Uroporphyrine wurden im Scheidetrichter von Coproporphyrinen getrennt. Der Urin wurde mit einigen Tropfen 25%iger Salzsäurelösung auf pH 3,2 gebracht. Dadurch wurde Uroporphyrin III in Äther aceticus löslich. Nach Ausschütteln mit Essigäther wurde Uroporphyrin III mit 25% Salzsäure extrahiert (*Waldenström*, 1937) und die Fluoreszenz vor der Wood-Lampe mit einem bekannten Hämatoporphyrin-Standard verglichen. Die Coproporphyrinisomeren wurden nicht getrennt bestimmt. Die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität wurde nach eigener Methode gemessen.

Resultate

a) *Erste Versuchsreihe:* Abb. 1 zeigt graphisch das Resultat der Untersuchung. Am 5. Tage (d. h. am 3. Tage nach Beginn der Allylisopropyl-

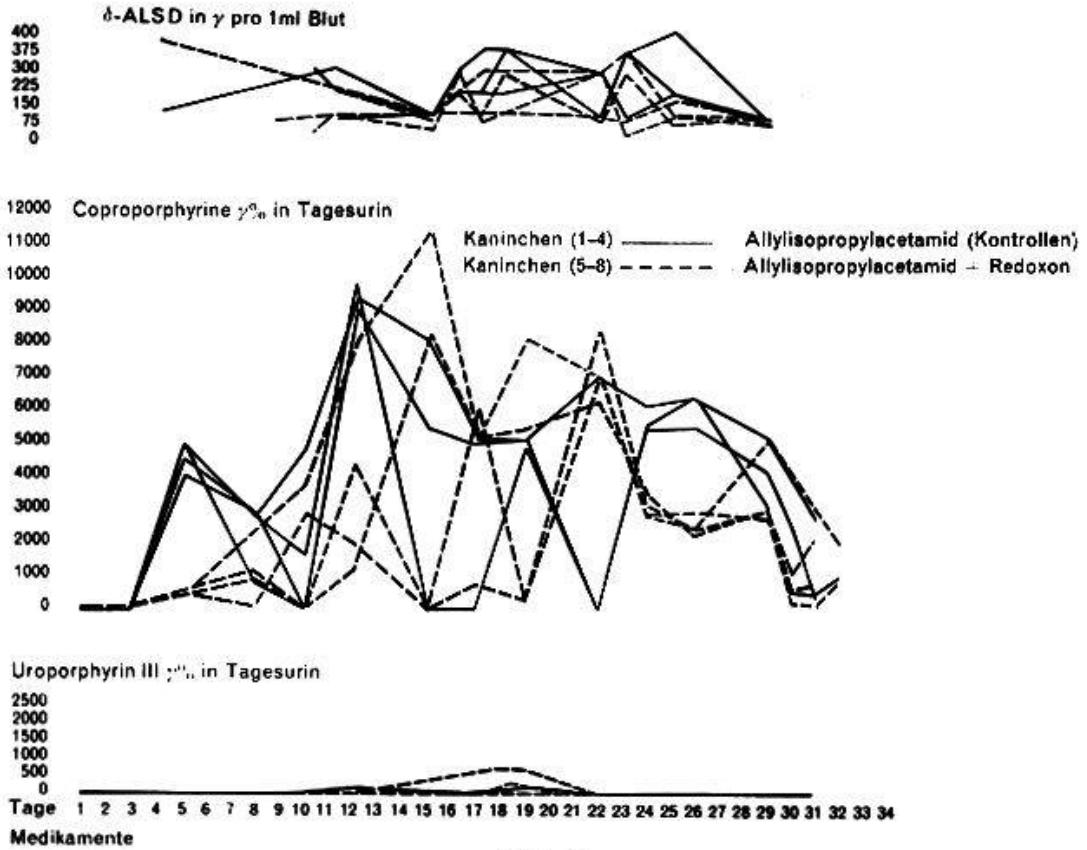

Abb. 1.

acetamidvergiftung) wird bei den Tieren ohne Vitamin-C-Behandlung (Kontrolltiere) eine beachtliche Coproporphyrinausscheidung beobachtet. Bei den Vitamin-C-Kaninchen steigt die Coproporphyrinausscheidung im Urin erst später und allmählicher an. Wenn die geringe Zahl der Versuchstiere Schlüsse überhaupt erlaubt, so dürfte man sagen, daß Vitamin C einen verzögernden Effekt auf die Coproporphyrinausscheidung hat. Die normale Coproporphyrinausscheidung des Kaninchens, gemessen an 50 Normaltieren, überschreitet 140 γ% im Tagesurin nicht. Die Allylisopropylacetamidkaninchen scheiden bis 12,2 mg% Coproporphyrine im Tagesurin aus. Bei diesen Höchstwerten bestehen keine wesentlichen Differenzen zwischen den Kontrolltieren und den mit Vitamin C behandelten Tieren. Beiden Gruppen sind auffällige, teilweise fast rhythmisch anmutende Schwankungen der Coproporphyrinausscheidung im Urin eigen. Die Uroporphyrin-III-Ausscheidung ist unbedeutend. Unterschiede zwischen den mit Vitamin C behandelten Kaninchen und den Kontrolltieren fehlen.

Die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität im Blute der Versuchstiere schwankt unabhängig von der Größe der Coproporphyrinausscheidung. Ein Einfluß der Vitamin-C-Behandlung ist nicht zu erkennen. Ein Tier ist am 11. Tage spontan gestorben. Es handelte sich um ein Kontrolltier. Es scheint uns wesentlich festzustellen, daß die Dehydrase-

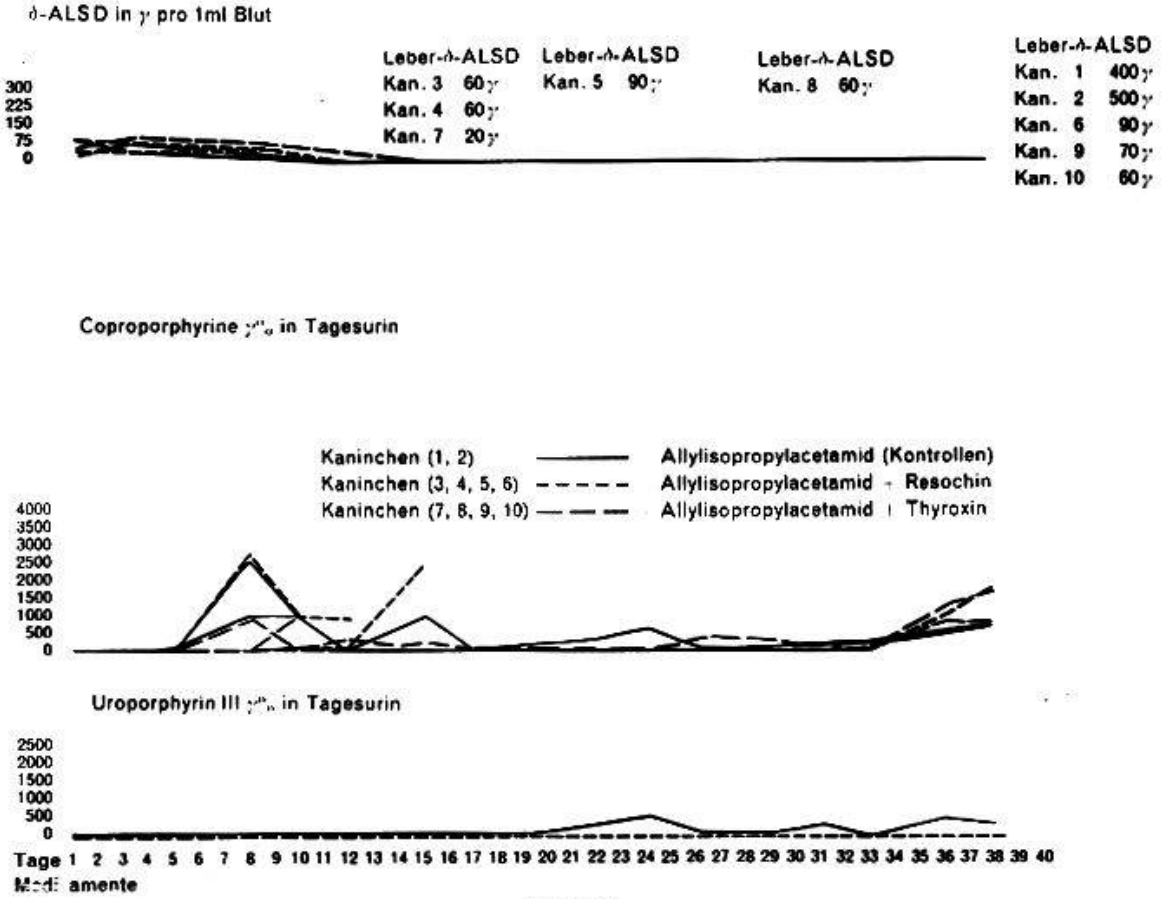

Abb. 2.

werte im Blute der Kaninchen nur vergleichsweise zu verwerten sind. Gleichzeitig vorgenommene Fermentbestimmungen an Normalkaninchen (7) haben Werte von 10–400 γ pro 1 ml Blut Standardlösung ergeben. In diesem Bereich bewegen sich auch die Aktivitätswerte unserer Porphyriekaninchen. Bei späteren Untersuchungen von 20 Normalkaninchen ist die Aktivität durchwegs geringer: von 0–90 γ, durchschnittlich 23 γ pro 1 ml Blut Hämatoporphyrin-Standard.

b) *Zweite Versuchsreihe:* In Abb. 2 läßt sich erkennen, daß in dieser Versuchsreihe keine wesentliche Porphyrie durch die Allylisopropylacetamid-Intoxikation zustande gekommen ist. Die Porphyrinausscheidung im Urin ist gering, die Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität im Blut im ganzen niedriger als in der ersten Versuchsreihe (bis maximal 90 γ pro 1 ml Blut. Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungs- und Kontrollgruppen lassen sich nicht feststellen. Erwähnenswert ist die Tatsache, daß bei der systematischen Untersuchung der Leber aller Versuchstiere nur die Kontrolltiere (Kaninchen mit Allylisopropylacetamid allein) eine gegenüber den Behandlungsgruppen (Tiere mit Allylisopropylacetamid plus Resochin oder plus Thyroxin) gesteigerte Δ-Aminolävulinsäuredehydrase-Aktivität aufweisen. Eine Aktivierung der Porphyrie durch Thyroxin, wie sie *Bostroem* (1920),

Günther (1920) und *Mason* und *Fernham* (1931) für die menschliche Porphyrie angenommen haben, und durch Chloroquin, wie *Thies* (1958) berichtet, ist in unserem Versuch ausgeblieben.

Am 12. Versuchstag starben zwei Resochin-Tiere und ein Thyroxin-Kaninchen. Am 15. Versuchstag starb ein weiteres Resochin-Tier. Am 32. Versuchstag starb ein weiteres Thyroxin-Kaninchen.

Diskussion

Wir sind uns bewußt, daß unsere Untersuchungen keine eindeutigen Schlüsse erlauben. Die Tierzahl ist gering, die Zahl der verwertbaren Untersuchungsresultate äußerst bescheiden. Daß in der zweiten Versuchsreihe aus unersichtlichen Gründen keine massive Porphyrie durch die Allylisopropylacetamid-Vergiftung zustande gekommen ist, ist ein aus der Literatur bekanntes Phänomen (*Bénard*, *Gajdos* und *Gajdos-Török*, 1958; *Goldberg* und *Rimington*, 1955; *Stich* und *Decker*, 1955). Aus der ersten Versuchsreihe scheint hervorzugehen, daß Vitamin C vielleicht in bescheidenem Maße und nur während weniger Tage die Porphyriegenese hemmt. Aus der Beobachtung, daß in der Leber von Porphyriekaninchen, die mit Resochin oder Thyroxin behandelt worden sind, die Dehydraseaktivität geringer ist als bei Tieren, die nur Allylisopropylacetamid erhalten haben, könnte man folgern, daß Resochin und Thyroxin die Leberdehydrase hemmen. Ob diese Hemmung allerdings weitere Auswirkungen z. B. auf die Coproporphyrinausscheidung im Urin hat, darüber geben unsere Versuche keine Antwort.

Zusammenfassung

An allylisopropylacetamid-vergifteten Kaninchen wurden Versuche mit Vitamin C, Thyroxin und Resochin durchgeführt. Eine eindeutige Beeinflussung der experimentellen Kaninchenporphyrie konnte nicht beobachtet werden.

Résumé

Des essais avec de la vitamine C, de la thyroxine et de la resochine ont été faits sur des lapins intoxiqués par de l'allyl-isopropyl-acétamide. L'on n'a pas pu mettre en évidence une influence nette sur la porphyrie expérimentale du lapin.

Riassunto

In conigli intossicati con amide dell'acido allilisopropilacetico vennero effettuati esperimenti con vitamina C, tirossina e resochina. Non fu possibile osservare un influsso sicuro sulla porfiria sperimentale del coniglio.

Summary

Experiments were made on rabbits poisoned with allylisopropylacetamide using vitamin C, thyroxin and resochin. No definite influence on the experimental porphyria of the rabbits could be observed.

Bénard, H., Gajdos, A., und *Gajdos-Török, M.:* Porphyries. Baillière et Fils, Paris 1958, S. 108. – *Bostroem, A.:* Z. Neurol. Psychiat. **56**, 181 (1920). – *Gajdos, A.:* Diskussionsbemerkung in: Ciba Foundation, Symposium on Porphyrin Biosynthesis and Metabolism. Churchill, London 1955, S. 39. – *Gibson, K. D.:* Ciba Foundation Symposium on Porphyrin Biosynthesis and Metabolism. Churchill, London 1955, S. 27. – *Goldberg, A.:* IV. Kongreß der Hämatologischen Gesellschaft in Amsterdam 1953. – *Goldberg, A.*, und *Rimington, C.:* Proc. Roy. Soc. B **143**, 257 (1955). – *Günther, H.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 257 (1920). – *Mason, V. R.*, und *Fernham, R. N.:* Arch. intern. Med. **47**, 467 (1931). – *Schmid, R.*, und *Schwartz, S.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **81**, 685 (1952). – *Schmid, R., Schwartz, S.*, und *Watson, C. J.:* Acta haemat. (Basel) **10**, 150 (1953). – *Stich, W.*, und *Decker, P.:* Ciba Foundation, Symposium on Porphyrin Biosynthesis and Metabolism. Churchill, London 1955, S. 254. – *Sümegi, S.*, und *Szodoray, L.:* Dermatologica (Basel) **90**, 233 (1944). – *Thies, W.:* Ber. Bayer **1958**, 45. – *Waldenström, J.:* Acta med. scand. **1937**, Suppl. 82.