

Literatur

1. WOHLGEMUTH, J., *Biochem. Z.* 9, 1 (1908). — 2. WILDNER, H., Methoden zur Messung der enzymatischen Amyolyse, Verlag H. Carl, Nürnberg (1958). — 3. SOMOGYI, M., *J. biol. Chemistry* 125, 399 (1938); 134, 301 (1940); 142, 579 (1942); *Clin. Chem. (New York)* 6, 23 (1960). — 4. STREET, H. V., *Clin. chim. Acta (Amsterdam)* 3, 501 (1958). — 5. SUMNER, J. B. und S. F. HOWELL, *J. biol. Chemistry* 108, 51 (1935). — 6. MEYER, K. H., M. FULD und P. BERNFELD, *Experientia (Basel)* 3, 411 (1947). — 7. HEINKEL, K., *Klin. Wschr.* 34, 155 (1956); *Münch. med. Wschr.* 96, 1235 (1954). — 8. SMITH, B. W. und J. H. ROE, *J. biol. Chemistry* 179, 53 (1949). — 9. STREET, H. V. und J. R. CLOSE, *Clin. chim. Acta (Amsterdam)* 1, 256 (1956); 3, 476 (1958). — 10. BLOM, J., A. BAK und B. BRAAE, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 250, 104 (1937). — 11. REIF, A. E. und D. S. NABSETH, *Clin. Chem. (New York)* 8, 113 (1962). — 12. FISHMANN, L. und H. DOUBILET, *J. Amer. Med. Ass.* 157, 908 (1955). — 13. HIGGINBOTHAM, R. S. und G. A. MORRISON, *J. Textile Inst.* 40, 201 (1949), zit. nach *Chem. Zbl.* 1, 2364 (1950). — 14. ALFIN, R. B. und M. C. CALDWELL, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 128 (1949). — 15. MYRBÄCK, K., *Advances Carbohydrate Chem.* 3, 269 (1948). — 16. BIRD, R. und R. H. HOPKINS, *Biochem. J.* 56, 86 (1954). — 17. WHELAN, W. J., *Stärke* 12, 358 (1960). — 18. LINTNER, C. J., *J. prakt. Chem.* 34, 378 (1886). — 19. ULMANN, M. und M. RICHTER, *Pharmazie* 14, 617 (1959). — 20. ULMANN, M., *Kolloid-Z.* 116, 10 (1950); 123, 105 (1951); *Ernährungsforschung* 1, 152 (1956). — 21. MEYER, K. H., G. NOELTING und P. BERNFELD, *Helv. chim. Acta* 31, 103 (1948). — 22. MEYER, K. H., A. J. A. VAN DER WYK und C. P. FENG, *Helv. chim. Acta* 37, 1619 (1954). — 23. ULMANN, M. und M. RICHTER, *Mber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin* 1, 496 (1959). — 24. SCHWIMMER, S., *J. biol. Chemistry* 186, 181 (1950). — 25. BAILEY, J. M. und W. J. WHELAN, *J. biol. Chemistry* 236, 969 (1961). — 26. THOMA, J. A. und D. FRENCH, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4144 (1960). — 27. AUGUSTAT, S., *Ernährungsforschung* 3, 567 (1958). — 28. JOUGH, G., *Chem. Weekbl.* 53, 597 (1957). — 29. HARDING, V. J. und C. E. DOWNS, *J. biol. Chemistry* 101, 487 (1933). — 30. SCOTT, T. A. und E. H. MELVIN, *Analytic. Chem.* 25, 1656 (1953). — 31. JANSEN, A. P. und P. G. A. B. WYDEVELD, *Nature (London)* 182, 525 (1958). — 32. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of the Biochemistry, I. U. B. Sympos. Series 20, Pergamon Press (1961). — 33. KING, E. J. und D. M. CAMPBELL, *Clin. chim. Acta (Amsterdam)* 6, 301 (1961). — 34. KING, E. J. und J. D. P. WOOTTON, *Micro-Analysis in Medical Biochem.*, Churchill, London (1958). — 35. MARSTERS, R. W., T. D. KINNEY und K. Y. LIN, *Clin. Chem. (New York)* 6, 130 (1960). — 36. WENGER, R. G., *Clin. Chemist* 6, 1 (1954). — 37. GOMORI, G., *Amer. J. Clin. Path.* 27, 714 (1957). — 38. RICE, E. W., *Clin. Chem. (New York)* 5, 592 (1959). — 39. RICHTERICH, R. und J. P. COLOMBO, *Das ärztl. Laboratorium* 8, 33 (1962). — 40. CARAWAY, W. T., *Amer. J. Clin. Path.* 32, 97 (1959). — 41. SWANSON, M. A., *J. biol. Chemistry* 172, 805 (1947). — 42. JØRGENSEN, K. und A. SVENDSEN, *Scand. J. Clin. Laborat. Invest.* 13, 122 (1961). — 43. WHELAN, W. J., *Starch and similar polysaccharides*, Handbuch der Pflanzenphysiologie, Bd. IV, S. 154, Springer-Verlag (1958). — 44. HUSEMANN, E. und R. WERNER, In: *Methoden der organischen Chemie* Bd. 14/2, S. 900, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963). — 45. BOYD, T. F., M. B. BOYD und J. J. BYRNE, *Amer. J. Dig. Dis.* 5, 499 (1960). — 46. SCHÖN, H. und B. RÄSSLER, *Med. u. Ernährung* 2, 224 (1961). — 47. HENRY, R. J. und N. CHIAMORI, *Clin. Chem. (New York)* 6, 434 (1960). — 48. MCGEACHIN, R. L., H. K. DAUGHERTY, L. A. HARGAN und B. A. POTTER, *Clin. chim. Acta (Amsterdam)* 2, 75 (1957). — 49. STREET, H. V., *Biochem. J.* 76, 10 (1960). — 50. HEINKEL, K. und H. TEUFEL, *Das ärztl. Laboratorium* 5, 249 (1959). — 51. HEINKEL, K. und W. LAI, *Das ärztl. Laboratorium* 2, 82, 121 (1956).

Dr. Gerhard Müller

II. Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Halle (Saale), Leninallee 2

Hemmung der O₂-Aufnahme von Blut durch ein Polyglykol

Mit Anhang: Manometrische Versuche mit Blut in Gegenwart von Extrakt aus *Hypericum perforatum*

Von

J. DITTMANN

Aus der Univ.-Kinderklinik Homburg (Saar) und der Landeskinderklinik Neunkirchen (Saar)-Koblhof
(Direktor: Prof. J. B. Mayer)

(Der Schriftleitung zugegangen am 11. Mai 1964)

In Gegenwart von „Polydiol 400“ ist die Sauerstoffaufnahme von Blut stark gehemmt. Die Einwirkung von *Hypericum perforatum*-Extrakt steigert die O₂-Aufnahme von Plasma. Eine Steigerung der O₂-Aufnahme von Erythrocyten ist jedoch nicht nachweisbar.

The uptake of oxygen by blood is strongly inhibited by „Polydiol 400“. Extract of *Hypericum perforatum* increases the uptake of oxygen by plasma, but there is no demonstrable increase in the oxygen consumption of erythrocytes.

Im Laufe von Versuchen, die Sauerstoffaufnahme von Erythrocyten durch einen Extrakt aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu beeinflussen, erschien es auch sinnvoll, einen der Wirkstoffe des Johanniskrauts, das chinoide Phenol Hypericin, in reiner Form anzuwenden.

Leider ist Hypericin in vielen Lösungsmitteln schwerlöslich. Der Fa. Dr. G. Klein verdanke ich den Hinweis, daß sich Hypericin in Pyridin und in Polyglykolen leicht löst. Für Versuche mit Erythrocyten schied Pyridin als Lösungsmittel wegen seiner Giftigkeit aus.

In Gegenwart eines Polyglykols, dessen Verwendbarkeit zunächst unbedenklich schien, wurde eine starke Hemmung der O₂-Aufnahme von Erythrocyten beobachtet. Hierüber soll berichtet werden.

Versuche

Material: „Polydiol 400“ der Chem. Werke Hüls, Marl. Die Ziffer 400 gibt das mittlere Molekulargewicht an. (Nähere Angaben in der Informationsbroschüre der Chem. Werke Hüls.)

Methode: Blut wurde aus der Armvene eines Erwachsenen in eine Spritze gezogen, die zuvor mit Heparin-Lösung benetzt worden war. In kegelförmige Warburg-Gefäße, Volumen 15–17 ml, wurde pipettiert:

	I	II	III
Hauptraum	1 m/ Blut	1 m/ Blut	1 m/ Blut
Einsatz	0,1 m/ 1-n KOH	0,1 m/ 1-n KOH	0,1 m/ 1-n KOH
Anhang	0,2 m/ Wasser	0,2 m/ 5-proz. wäbr. Polydiol 400 (v/v)	0,2 m/ 50-proz. wäbr. Polydiol 400 (v/v)

30 Min. nach Blutentnahme wurden die an Manometern befestigten Gefäße in den Thermostaten von 38° gehängt und anschließend 5 Min. ohne Schüttelung mit O₂ begast. 60 Min. nach Blutentnahme erfolgte die erste Manometer-Ablesung: Beginn des Warburg-Versuchs. Während des ganzen Versuchs wurden die Gefäße im Thermostaten (Modell „S 85“ der Fa. B. Braun, Melsungen) mit einer Amplitude von 2 cm und einer Frequenz von etwa 100/Min. geschüttelt. 30 Min. nach Versuchsbeginn (in Abbildung 1 durch einen Pfeil gekennzeichnet) wurde der Inhalt des Anhangs in den Hauptraum gekippt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in der Abbildung 1 dargestellt.

Wegen besserer Anschaulichkeit sind die Kurven an einer Stelle anders dargestellt als im Versuch abgelesen: in Versuchsserie III sank der Druck unmittelbar nach Zukippen des 50-proz. Polyglykols um etwa 17 mm, vermutlich infolge Volumenänderung

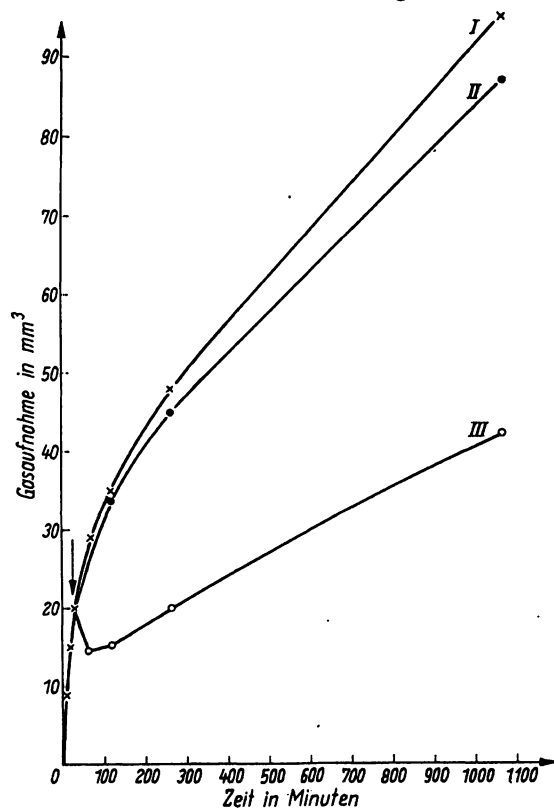


Abb. 1

beim Mischen der Flüssigkeiten. 5 Min. nach Zusammenkippen wurde deshalb der Druck erneut abgelesen und als Ausgangsdruck für den weiteren Versuchsverlauf genommen. Das Intervall vom Zusammenkippen bis 5 Min. danach wurde in der graphischen Darstellung weggelassen. Bei Volumenkontraktion erhöht sich die Gefäßkonstante; deshalb sind die Gasmengen der Serie III etwas zu niedrig berechnet. Am eigentlichen Versuchsergebnis ändert sich dadurch jedoch nichts.

Anhang

Ausgangspunkt der Versuche war die Frage, ob die Sauerstoffaufnahme roter Blutzellen durch Zugabe von Johanniskraut-Extrakt oder auch durch Zugabe von reinem Hypericin gesteigert werden kann.

Nach Vorversuchen wurde gefunden, daß Extrakte mit einem Gehalt von mindestens 2 µg Hypericin bei Zugabe zu 1 m/ Blut die O₂-Aufnahme deutlich stimulieren. 20 µg Hypericin pro 1 m/ Blut wirken beträchtlich stärker. Gibt man jedoch in Kontrollversuchen 20 bzw. 2 µg Hypericin nicht zu 1 m/ Blut, sondern zu der entsprechenden Menge Plasma (0,6 ml), so ist die O₂-Aufnahme des Plasmas bedeutend stärker stimuliert als die O₂-Aufnahme des Blutes. Es wird zwar keine so kräftige Autoxydation des Plasmas durch den Hypericum perforatum-Extrakt ausgelöst, wie von DITTMANN und SACHTLEBEN (1) bei Versuchen mit CoSO₄ nachgewiesen; die Reaktionsordnung der O₂-Aufnahme von Plasma in Gegenwart von Johanniskraut-Extrakt ist auch niedriger als die Reaktionsordnung der O₂-Aufnahme von Plasma in Gegenwart von Co²⁺. Dennoch folgt aus den hier erwähnten Kontrollversuchen, daß Hypericin die Sauerstoffaufnahme von Erythrocyten *nicht* beeinflusst. — Die Versuche mit Hypericum perforatum-Extrakt wurden an Vollblut (Abb. 2) und auch

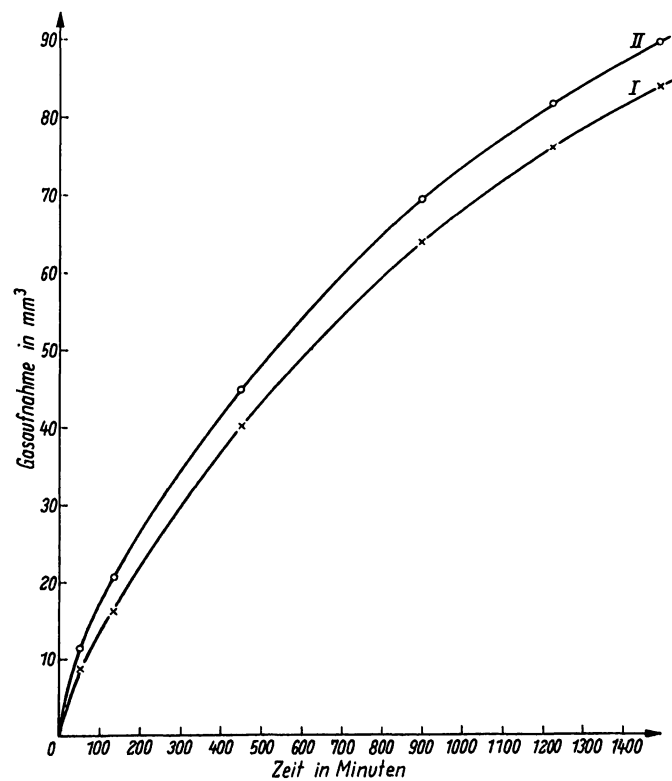


Abb. 2

an isolierten Erythrocyten (Abb. 3) durchgeführt. Über den entscheidenden Versuch mit Plasma allein siehe die Abbildung 4.

Versuch Abbildung 2

	I	II
Hauptraum	1 ml/ Blut	1 ml/ Blut
Einsatz	0,1 ml 1-n KOH	0,1 ml 1-n KOH
Anhang	0,2 ml/ Wasser	0,2 ml HYPERFORAT-Lösung mit 0,002 mg Hypericin

Nach genau derselben Methodik gearbeitet, wie vorstehend bei den Versuchen mit Polydiol 400 beschrieben. Hämatokrit 44,5. In der graphischen Darstellung den Zeitpunkt des Zusammenkippen (genau 90 Min. nach Blutentnahme) als Versuchsbeginn genommen.

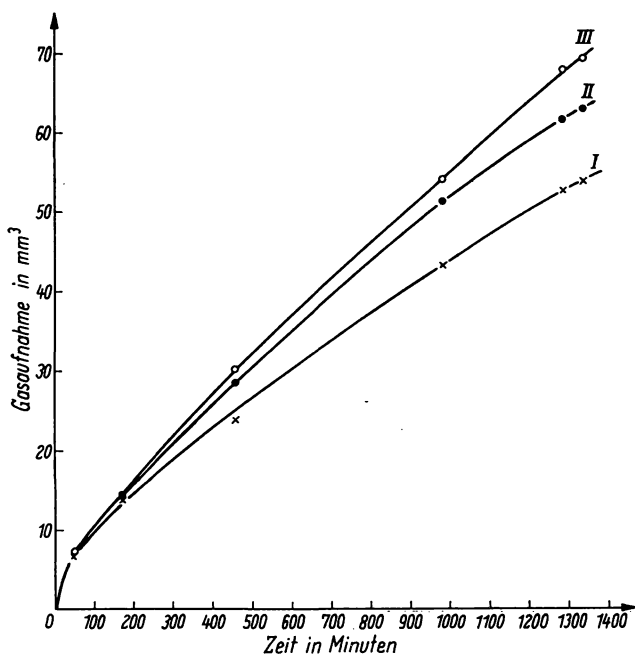


Abb. 3

Versuch Abbildung 3

Bei diesem Versuch Kastengefäße nach Warburg, Vol. 16—17 ml, verwendet. Blutentnahme wie in vorstehenden Versuchen. Nach Zentrifugieren (10 Min. bei 3000 · g) Plasma abgehebert, Leukozyten-Schicht entfernt, Erythrocyten 4 mal auf der Zentrifuge mit phosphatgepufferter Kochsalz-Lösung gewaschen, gewaschene Erythrocyten wieder mit Plasma versetzt: Hämatokrit 33,5. Genau 3 Stdn. nach Blutentnahme Gefäße in den Thermostaten gehängt. Alles weitere wie bei vorstehenden Versuchen. Nach 30 Min. Flüssigkeit aus Seitenanhang zugekippt. Diesen Zeitpunkt (210 Min. nach Blutentnahme) in der graphischen Darstellung als Versuchsbeginn genommen.

	I	II	III
Hauptraum	2 ml/ Blut	2 ml/ Blut	2 ml/ Blut
Einsatz	0,1 ml 1-n KOH	0,1 ml 1-n KOH	0,1 ml 1-n KOH
Anhang	0,2 ml/ Wasser	0,2 ml Hyperforat-Lösung mit 0,004 mg Hypericin	0,2 ml Hyperforat-Lösung mit 0,004 mg Hypericin + 4,4 mg Glucose

Literatur

1. DITTMANN, J. und P. SACHTLEBEN, diese Z. 2, 3 (1964).

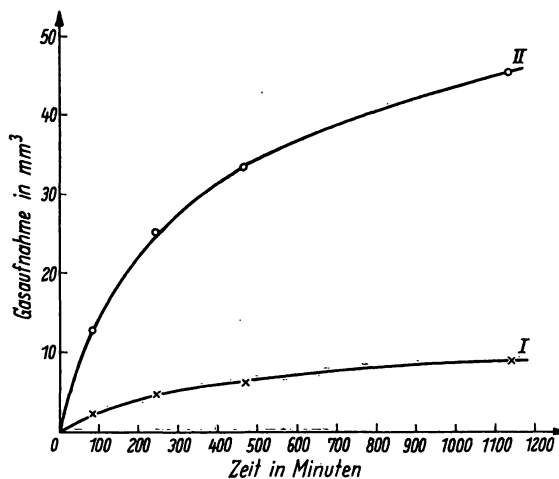


Abb. 4

Versuch Abbildung 4

Nach genau derselben Methodik wie in Versuch Abb. 2 und im Versuch mit Polydiol 400 in Kegelgefäßen gearbeitet; jedoch erst 70 Min. nach Blutentnahme Gefäße in Thermostaten gehängt. 90 Min. nach Blutentnahme zusammengekippt. Diesen Zeitpunkt in der graphischen Darstellung als Versuchsbeginn genommen.

	I	II
Hauptraum	0,6 ml Plasma	0,6 ml Plasma
Einsatz	0,1 ml 1-n KOH	0,1 ml 1-n KOH
Anhang	0,2 ml Wasser	0,2 ml Hyperforat-Lsg. mit 2 µg Hypericin

Lösungen

Hyperforat-Lösung: Original-Lösung der Fa. Dr. G. Klein mit einem Gehalt von 0,5 mg Hypericin pro ml mit Wasser auf die vorstehend angegebenen Konzentrationen verdünnt.

Erythrocyten-Waschlösung: 1 Vol. Phosphatpuffer, pH = 7,4, nach Sörensen zu 20 Vol. physiol. NaCl-Lösung gegeben.

Diskussion

Die Versuche mit Hypericum-Extrakt haben zu keinem positiven Ergebnis geführt. Es soll später geprüft werden, ob die Atmung kernhaltiger Zellen, die bedeutend höher ist als die Atmung kernfreier Erythrocyten, durch Hypericin oder Hypericum-Extrakte gesteigert werden kann.

Die atmungshemmende Wirkung von Polydiol 400 soll nicht weiter diskutiert werden. Sicher liegt lediglich ein unspezifischer Lösungsmittel-Effekt vor. Vielleicht ist jedoch eine Warnung vor den gesundheitsschädigenden Folgen der Verwendung von Polyglykolen, frei oder verestert, nicht abwegig.

Der Fa. Dr. GUSTAV KLEIN Arzneipflanzenforschung, Zell-Harmersbach, Schwarzwald, danke ich vielmals für großzügige Überlassung von reinem Hypericin, von Hypericum-Extrakt „Hyperforat“ und von „Polydiol 400“. — Fräulein I. KRICK bin ich für die Blutentnahmen sehr zu Dank verpflichtet.

Dr. rer. nat. Jürgen Dittmann
665 Homburg (Saar)
Univ.-Kinderklinik