gefällt. Der gut abgesetzte Niederschlag (Rohtomatin) wurde abfiltriert, getrocknet und 4-mal mit je 10 ml 95-proz. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es wurde mit 5 ml Äthanol nachgewaschen und die filtrierten vereinigten Auszüge wurden mit 4,5 ml Cholesterinlösung (1 g in 100 ml 95-proz. Äthanol) versetzt. Nach kurzer Zeit trat eine Fällung ein. Nach 2-tägigem Stehen im Eisschrank bei 3°C wurde abgesaugt. Ausbeute 70,5 mg Cholesterintomatid = 51,3 mg Tomatin. Zur Spaltung des Komplexes wurden 36,5 mg in 0,5 ml Eisessig warm gelöst, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit 0,5 ml H₂O versetzt, filtriert, mit 1 ml H₂O nachgewaschen und schließlich mit 1,5 ml 25-proz. NH₃ in der Wärme versetzt. Das so gewonnene Tomatin war von authentischem Tomatin nicht zu unterscheiden.

⁵ K. SCHREIBER, persönl. Mitteilung.

Stoffwechsel und Verbleib von Verophen^(R) im Körper der Ratte

VON BERNHARD DUHM, LOTHAR KOESTER, WALTER MAUL
UND HANS MEDENWALD

Isotopenlaboratorium der Farbenfabriken Bayer
Aktien-Gesellschaft, Werk Elberfeld

(Z. Naturforschg. 13 b, 756—757 [1958]; eingeg. am 20. September 1958)

Verophen^(R) * [N-(3'-Dimethylaminopropyl)-phenothiazin], mit radioaktivem ³⁵S markiert, wurde ca. 180 g schweren Ratten mit 10 mg/kg intravenös und mit 20 mg/kg oral verabreicht. Die Verhältnisse der Ausscheidung und der Verbleib der Substanz in den Organen des Körpers sollten verfolgt und eine mögliche Metabolisierung nachgewiesen werden.

1. Ausscheidung der Radioaktivität

Die vom Verophen-³⁵S stammende Radioaktivität wird verhältnismäßig schnell über Harn und Faeces unabhängig von der Art der Applikation ausgeschieden. Innerhalb von 6 Stdn. nach intravenöser und von 7 Stdn. nach oraler Gabe wurden bereits 50% der verabreichten Aktivität über den Harn aus dem Körper eliminiert. Zum Stillstand kam die renale Ausscheidung praktisch nach 24 Stdn. und erreichte in beiden Fällen nach 48 Stdn. ca. 75% der gegebenen Menge. Mit den Faeces wurden etwa 16% ausgestoßen, der Rest von 9% konnte nach 48 Stdn. im Körper nachgewiesen werden (Abb. 1).

2. Verteilung der Radioaktivität im Körper

Die Aktivität im Blut und in den Organen des Körpers wurde aus den Messungen der Aktivitätskonzentration von getrockneten Organ- und Blutproben durch Umrechnung auf die nassen Organe gewonnen. Hierzu sind zu verschiedenen Zeiten nach Verabreichung der Substanz (intravenös und oral) jeweils 5 Tiere seziiert worden.

* (R) Reg. Warenzeichen der Farbenfabriken Bayer A.-G., Leverkusen.

Messung der Radioaktivität

Die Aktivitätsbestimmung erfolgte durch Verbrennung des Cholesterid-Tomatin-Komplexes und Messung des ¹⁴CO₂ im Gaszählrohr. Die spez. Aktivität des Tomatins betrug 85 000 ipm/mg oder $8,77 \cdot 10^7$ ipm/mMol (Mol.-Gew. Tomatin 1034,2, Werte korrigiert auf 100% Zählausbeute. Die Zählausbeute der Meßanordnung betrug 64%).

Berechnung der Aktivitätsausbeute

Eingesetzt wurden $1 \text{ mC} = 2,22 \cdot 10^9$ ipm. Erhalten wurden 51,3 mg Tomatin mit $51,3 \cdot 85\,000 = 4,36 \cdot 10^6$ ipm, oder 0,19% der eingesetzten Aktivität.

Herrn Professor F. WEYGAND, Herrn Professor H. DRAWERT und Herrn Professor R. HÄNSEL danken wir für die Förderung dieser Arbeit und Herrn G. BIESSALSKY für die Messung der Radioaktivität.

Die in einem Organ für aufeinanderfolgende Zeitpunkte ermittelten Aktivitätswerte ergaben für alle untersuchten Organe in halblogarithmischer Darstellung glatte Kurven, deren Verlauf für fast alle Organe im Grundzug ähnlich ist. In der Aktivitätsverlaufs-Kurve für das Großhirn, dargestellt in Abb. 2 als Dosis-

Abb. 1. Ausscheidung der Radioaktivität von Verophen-³⁵S in Harn und Faeces nach intravenöser Gabe (10 mg/kg, intravenös).

Abb. 2. Dosisverhältnisse im Großhirn. Intravenöse Applikation von Verophen-³⁵S: offene Kreise. Orale Applikation von Verophen-³⁵S: offene Quadrate.

verhältnis [Verhältnis der im Organ gemessenen Aktivitätskonzentration ($\mu\text{C/g}$) zur verabreichten Aktivität pro Gramm Tier ($\mu\text{C/g}$)], kommt das Charakteristische deutlich zum Ausdruck: nach intravenöser Injektion anfangs ein exponentieller Abfall mit etwa 0,8 Stdn. Halbwertszeit, dem ein Abfall mit ca. 2,5 Stdn. Halbwertszeit folgt. Im Organ verbleibt danach eine nur langsam abfallende, sehr geringe Aktivität. Nach oraler Gabe stieg die Aktivität anfangs schnell an, um dann nach Überschreiten eines flachen Maximums wie die Kurve nach i.v. Applikation abzufallen.

Eine Stde. nach i.v. Injektion wurden die höchsten und untereinander nahezu gleichen Aktivitäten in Niere, Hypophyse, Nebenniere, Groß- und Kleinhirn gefunden. Es folgen der Reihe nach mit geringeren Aktivitäten: Milz, Fett, Muskulatur, Haut und mit der kleinsten Aktivität das Blut.

3. Stoffwechsel der Verbindung

Im Harn ließen sich 3 Ausscheidungsprodukte chromatographisch nachweisen. Es konnten die Halbwertszeiten bestimmt werden, mit denen diese Produkte ausgeschieden werden. Für die am schnellsten ausgeschiedenen Komponente ergab sich eine Halbwertszeit von 0,8 Stdn., für die weiteren 2,5 Stdn. und 5 Stunden.

Die 0,8 Stde. und 2,5 Stdn. stimmen mit den Halbwertszeiten überein, die auch in der Aktivitätsverlaufs-Kurve für die Organe gefunden wurden. Diese Übereinstimmung läßt darauf schließen, daß die im Harn nachgewiesenen Verbindungen (0,8 und 2,5 Stdn.) 2 Stoffwechselprodukte charakterisieren.

Die chemische Natur der Ausscheidungsprodukte, die in den getrennten Fraktionen der Harnaktivität vorlagen, war Gegenstand besonderer Untersuchungen. Das Ergebnis hat gezeigt, daß in allen Fraktionen mit großer Wahrscheinlichkeit noch das ^{35}S -Phenothiazingerüst des Verophens vorlag.

Abb. 3. Dosisverhältnisse in der Leber. Intravenöse Applikation von Verophen- ^{35}S : offene Kreise. Orale Applikation von Verophen- ^{35}S : offene Quadrate.

4. Resorption nach oraler Gabe¹

Die quantitative Gleichheit der Ausscheidungs-Verhältnisse nach beiden Applikationsarten spricht für eine vollständige Resorption der verabreichten Aktivität. Dies wird u. a. durch den Aktivitätsverlauf in der Leber (Abb. 3) erhärtet, der sowohl für intravenöse wie für orale Verabreichung von den ersten Meßzeiten (10 Min. nach Gabe) an genau übereinstimmt. Darüber hinaus zeigt dieser Befund, daß die Resorption sehr schnell, d. h. in den ersten 10 Min. erfolgt.

Eine ausführliche Darstellung wird in den Berichten der Genfer Atomkonferenz vom Sept. 1958 erscheinen.

¹ W. WIRTH, Arzneimittelforsch. **8**, 507 [1958].

Natriumselenit kompensiert die lebernekrose-auslösende Wirkung von Magermilchpulvern bei Albinoratten

Von HERMANN FINK *

Institut für Gärungswissenschaft und Enzymchemie der Universität zu Köln

(Z. Naturforsch. **13 b**, 757—759 [1958]; eingegangen am 9. Juni 1958)

SCHWARZ berichtete unlängst, daß der von ihm 1951 entdeckte Faktor 3¹, der ebenso wie Cystin und Vitamin E die experimentell an Ratten erzeugbare alimentäre Lebernekrose verhüten kann, selenhaltig ist, ja daß äußerst geringe Mengen von reinem Natriumselenit² und

gewissen anderen Selenverbindungen sowie Selen selbst diesen Leberschaden ebenfalls verhüten können. Zur Hervorrufung der Lebernekrose wurde von SCHWARZ eine Diät³ verwendet, die aus 30% *Torula*-Hefe, 59% Rohrzucker, 5% Salzgemisch, 5% vitamin E-freiem Schmalz und 1% Vitaminpulver besteht und die bei 100% der Tiere schon in der relativ kurzen Zeit von etwa 21 Tagen den Tod herbeiführt. Zur vollständigen Verhütung von Todesfällen an Lebernekrose reichten Dosen von 13,3 γ Natriumselenit ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) entsprechend 4 γ Selen in 100 g Futter aus.

Es war im Rahmen unserer Arbeiten natürlich von Interesse, diese neuentdeckte Wirkung des Selen als Spurenelement auch bei dem von uns gefundenen Milch-

* Unter experimenteller Mitwirkung von HELMUT SENGEWALD, WALTER FINK und BERND KNOBEL.

¹ K. SCHWARZ, Proc. Soc. Biol. Med. **78**, 852 [1951].

² K. SCHWARZ u. C. M. FOLTZ, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3292 [1957].

³ K. SCHWARZ, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **80**, 319 [1952].