

NAUČNO DRUŠTVO N. R. BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 6



SARAJEVO
1959

PAVAO STERN

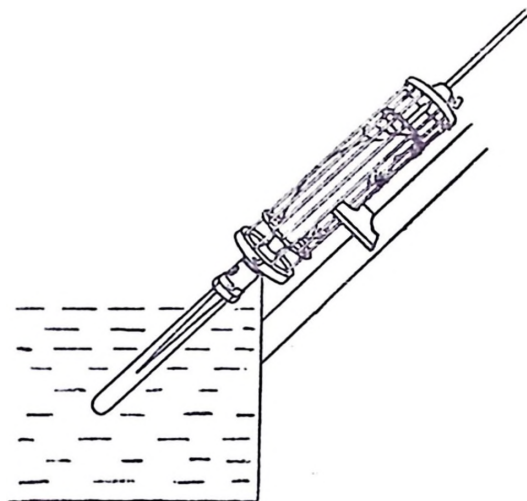
FARMAKOLOŠKA ANALIZA PERMEABILITETA KOŽE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 19-I 1959 godine)

Koža predstavlja normalnu barijeru za prelaz vode i drugih supstanci. Takva barijera mora da postoji da bi se održao integritet organizma i da bi se sačuvao od prevelikog nakupljanja tečnosti i ulaza raznih otrova. Postoji ogromna literatura o tom problemu¹ i zna se da stratum corneum conjunctum, koji predstavlja pravu barijeru kože, sadrži lipoeide, koji imaju u tom procesu presudnu ulogu². Postoji ipak stanovita resorpcija vode kroz kožu, ali ne kroz taj stratum corneum conjunctum, nego kroz akcesorne dijelove kože, kao što su folikuli dlaka, žlijezde znojnice i lojnice itd. Pomoću teške vode nedvojbeno je dokazano da voda stvarno prodire kroz kožu³.

Budući da brzina resorpcije u koži dobrim dijelom ovisi o permeabilitetu kapilara u koriumu, kojega reguliraju biogeni amini, prvenstveno histamin (H) i 5 hidroksitriptamin (5HT), mi smo si stavili u zadatak da ispitamo utjecaj pomenutih fizioloških agensa na permeabilitet kroz kožu. Oba ova agensa dolaze i u epidermisu i to veoma bogato⁴. Uopće je koža najbogatiji organ na H i kod ljudi i kod životinja⁵. U jednom nedavnom referatu pokušali smo pokazati fiziološke i patofiziološke zadatke H u koži⁶. Među takve fiziološke funkcije spada prema našem mišljenju i regulacija resorpcije. Zato smo studirali u prvom redu H sam⁷, ali i 5HT⁸, budući da su oni glavni poznati faktori u tom organu, za koje znamo da djeluju na permeabilitet kapilara. Osim toga mi smo se poslužili i sa azulenima, koji sprečavaju izbacivanje H iz tkiva⁹ i gdje prema tome teoretski možemo pretpostavljati da će djelovati obrnuto na resorpciju kroz kožu nego H. Konačno u jednoj seriji pokusa ispitati smo i razne sterine (dezoksiholnu kiselinu, K strofantin, dezoksikortikosteron), jer je poznato da sterini bez obzira na svoja specifična fiziološka i farmakološka svojstva djeluju smanjujući permeabilitet kapilara i staničnih membrana¹⁰. Ovi eksperimenti imaju za cilj da se vidi može li se variranjem količine biogenih amina u koži i pomoću raznih farmaka mijenjati resorpcija kroz kožu. U ogromnom broju slučajeva potrebno je smanjivati tu resorpciju, a katkada, u terapijske svrhe, bilo bi zgodno da je možemo povećati. U svakom slučaju sa stanovišta industrijske higijene i problema alergizacije kroz kožu ovakav problem ima i praktično značenje.

M e t o d a. U svim našim eksperimentima poslužili smo se metodom Massmann-a¹¹. Štakor se nalazi u jednom kavezu, tako da ne bude prignječen, a opet da se ne može micati. Rep štakora je potpuno izvan tog kaveza i uronjen je u jednu epruvetu, koja sadrži 0,5% KCN (pH 8,5). Ta je epruveta uronjena u jedan termostat, koji je reguliran na 38° C



Slika I.

(iz Arch toxicol 16, 208 (1956))

Čeka se dok štakor uquine uslijed resorpcije KCN, i to maksimum 8 sati. Rep štakora na prelazu u kavez premazan je jednom mješavinom voska i vazelina, tako da eventualno urin ili fekalije ne bi došle u onu epruvetu sa KCN.

Osim toga mi smo, gdje god je to bilo potrebno, ispitali i količine H u koži i u krvi. U koži smo H ekstrahirali po metodi Feldberga i Talesnika¹², a serotonin po metodi West-a¹³. H smo u krvi određivali po metodi Code-a¹⁴, a serotonin po metodi Langemann-a¹⁵. H je određivan na izoliranom crijevu zamorca uz dodatak 10⁻⁹ atropina, a serotonin na uterusu štakora, koji su dan prije primili stilbestrol¹⁶. Za ispražnjavanje kože od H poslužili smo se histamin-liberatorom (HL) 48/80 i polimiksinom B, a za ispražnjavanje kože od 5HT reserpinom. Od azulena upotrebljavan je Azulon SN liq. od firme HOMBURG.

Poznato je da je HL 48/80 jedan vanredno jaki HL i da može kožu štakora u roku od 2—3 dana osiromašiti toliko na H da ostaje svega 10% H u koži¹⁷. Štakori su primali 48/80 100—350 gama/100 g tjelesne težine i. p. kroz 6 dana, svaki dan 50 gama više. Mi smo se uvjerali u svim našim pokusima, da se površina repa ne mijenja, naime da ne dolazi do edema koji bi mogao eventualno igrati ulogu u permeabilitetu kože⁷. To znači da površina repa ostaje prije i nakon pokusa nepromijenjena.

Tabela I.

	Broj životinja	Srednja tjelesna težina	Smrt nakon	P
Kontrole	16	219	4h 25'	—
48/80	16	219	7h 58'	0,01
Prometazin	16	223	6h 26'	skoro 0,05

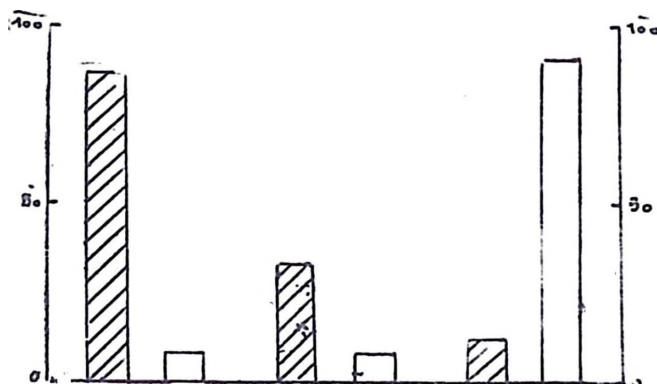
Kako se vidi iz priložene tabele I, HL 48/80 signifikatno smanjuje resorpciju kroz kožu. Jednoj grupi štakora dali smo antihistaminik prometazin 10 mg/kg 2 sata prije eksperimenta. I on smanjuje permeabilitet iako ne tako jako kao HL 48/80.

U vrijeme kad smo taj pokus radili, još nije bio poznat rad Parratt-a i West-a^{4, 18}, koji su određivali točnu topografiju H u koži repa štakora, a isto tako i 5HT. Zbog toga smo mi odredili H u koži štakora (Tabela II) i našli da se stvarno smanjuje iza onih doza 48/80 kojima smo se poslužili

Tabela II.

	Broj životinja	Histamin u koži repa štakora gama/g
Kontrola	6	16,13
48/80	6	1,2

kod pokusa resorpcije. Na kraju u diskusiji osvrnućemo se na ove rezultate, a sad ćemo prikazati naše pokuse sa jednim drugim HL, i to polimiksinom B. HL 48/80 stvarno smanjuje H u koži, ali djeluje jednim dijelom i na količinu 5HT, koju isto smanjuje u koži štakora⁴. Zasluga je Parratt-a



Grafikon I.
(iz J. Physiol 139, 27 (1957))

Efekt ponovljenih intraperitonealnih doza polimiksina B, 48/80 i reserpina na sadržaj 5-hidroksitriptamina i histamina u koži štakora. Vrijednosti izražene kao procenti kontrolnih vrijednosti.

i West-a što su upozorili na to da polimiksin B, jedan antibiotik, smanjuje samo H u koži a praktički ne djeluje na 5HT, dok reserpin samo na 5HT, a ne na H¹. Budući da smo mi u našim pokusima sa 48/80 smanjili i 5HT, moglo bi se postaviti pitanje nije li smanjenje permeabilneta kroz kožu išlo na račun i smanjenja 5HT. Iz tih razloga poslužili smo se u slijedećoj seriji pokusa sa polimiksinom B⁸. Metoda resorpcije bila je nepromijenjena kao i u prijašnjem pokusu. Životinje su primale prvi dan 2,5 mg/kg, drugi dan 5 mg/kg 2 puta, a treći dan 7,5 mg/kg 2 puta. 24 sata iza zadnje injekcije stavljene su u aparat za ispitivanje resorpcije. Tada u koži štakora prema West-u ima manje od 6% H. Kako se vidi iz tabele V., polimiksin B isto smanjuje resorpciju kroz

Tabela III.

	Broj životinja	Srednja tjel. težina u g	Smrt nakon	P ^e)	Opaska
Kontrole	10	142	4h 46'		
Polymyxin B	14	142	6h 26'	0,001	

kožu (Tab. III). Budući da je on čisti HL, možemo sa velikom sigurnošću reći da je i efekat 48/80 išao na račun smanjenja H, što u ostalom još bolje potvrđuju kasniji rezultati sa reserpinom.

Interesiralo nas je kako će djelovati na resorpciju kroz kožu akutno povišenje H u koži samoj, dakle poslije aplikacije polimiksina B. Iz istih razloga jedna grupa štakora dobila je intraperitonealno 1 cc bjelanjka, koji uzrokuje edem u koži, koji se osobito dobro očituje na njušci i šapicama¹⁹. To je svakako znak mobilizacije jednog faktora u koži, koji povisuje permeabilitet kapilara. Te su životinje neposredno iza injekcije polimiksina B i bjelanjka stavljene u kavez za resorpciju i, kako se vidi iz tabele IV, resorpcija je bila smanjena. Iz iste tabele vidi se da i

Tabela IV.

	Broj životinja	Srednja tjel. težina u g	Smrt nakon	P	Opaska
Polymyxin B	6	140	7h 39'	< 0,01	
Bjelanjak	6	129	7h 10'	< 0,01	
Histamin	12	136	6h 30'	< 0,01	

egzogeni H smanjuje permeabilitet. Životinje su dobile 10 mg/kg histaminhidroklorida s. c. Da bi se uvjerali da su ovako male doze polimiksina za tako kratko vrijeme mobilizirale H, odredili smo jednoj grupi štakora H u koži šije i repa i u plazmi. Iz tabele V vidimo da je stvarno

^e) Prema Ficher R. Metodi statistici, Torino 1948.

Tabela V.

	Broj životinja	Histamin - baza u			Opaska
		koži šije gama/g	koži repa gama/g	plazmi gama/ml	
Kontrole	2	31,0	22,4	0,112	
Polymyxin B	6	15,22	12,09	0,54	

došlo do pada H u koži već nekoliko sati iza polimiksina, a da je u krvi istovremeno H porastao. Vjerovatno uslijed edema, koji je u ostalom kod aplikacije bjelanjka i vidljiv, dolazi do smanjenja resorpcije, jer je cirkulacija otežana. Mislimo da je to principijelno drugi efekt nego onaj kojeg smo dobili dugotrajnim davanjem polimiksina ili 48/80. Interesantno je da je i egzogeni H smanjio resorpciju. Vjerojatno je došlo do oštećenja kapilara i do edema u koži. Sam H, dan intravenozno, ne izaziva vazodilataciju u koži²⁰.

Budući da smo dobili ovakove efekte sa H, postavili smo si pitanje kako će djelovati azuleni na resorpciju kroz kožu. Za azulene smo mi pokazali da sprečavaju izbacivanje H kod sukoba antigen-antitijelo²¹. Do tog zaključka došli smo na taj način što smo mogli pokazati da zamorac, koji je primio azulen, ostaje osjetljiv na inhalaciju histamina, t. j. dobiva astmatički napadaj, a kod inhalacije homolognog antigena ostaje zaštićen. Nadalje smo mogli dokazati da azuleni sprečavaju serotonsku astmu²¹. Iz tih razloga bilo je interesantno ispitati azulene u odnosu na resorpciju kroz kožu²². Pokuse smo izveli tako da smo zamorcima — jednoj grupi — davali u toku 2 dana 25 mg/kg, drugoj smo davali 50 mg/kg, a trećoj grupi 100 mg/kg. Kako se vidi iz tabele VI u svim slučajevima resorpcija kroz kožu je smanjena, što govori

Tabela VI.

	Broj životinja	Srednja tjel. težina u g	Smrt nakon (u min.)	Opaska
Kontrole	16	138	4,35	U odnosu na kontrole sve su vrijednosti signifikantne $P < 0,01$.
Azulen SN 2 dana 25 mg/kg	16	137	6,40	
Azulen SN 50 mg/kg	11	180	7,47	
Azulen SN 100 mg/kg	8	121	6,29	Izračunato po Fisher R. Metodi statistici, Torino 1948.

u prilog naše teze da azulen sprečava izlaz H iz stanice. Irelevantno je naime da li je H odstranjen ili ne može doći do izražaja, t. j. mobilizirati se i oštetiti kapilare²³. Da bi ovaj efekt azulena bolje eksperimentalno potvrdili, mi smo određivali i količinu H u koži štakora iza davanja azulena. Kako se vidi iz tabele VII azuleni stvarne ne mijenjaju količinu H

Tabela VII.

	Broj životinja	Srednja tj. težina u g	Histamin u koži (abdomen desno) gama/g	P	Opaska
Kontrole	10	117	63,18		
Tretirane sa Azulen SN	10	129	55,58	< 0,05	u odnosu na kontrole
Tretirane sa 48/80	10	114	24,83	< 0,01	u odnosu na kontrole
Tretirane sa Azulen SN i 48/80	10	123	42,84	< 0,001	u odnosu na životinje tretirane sa sa 48/80

u koži abdomena štakora, ako iza njih apliciramo 48/80. Time nam je još više razumljiv efekt koji smo dobili sa azulenima kod ispitivanja resorpcije kroz kožu.

Već smo u početku spomenuli da u koži pored H dolazi i 5HT, iako u koži čovjeka manje nego u koži štakora. Zbog toga smo izveli jednu seriju eksperimenata sa štakorima kojima je koža prethodno oslobođena od 5HT pomoću 5HT-Liberatora reserpina²⁴. Parratt i West⁴ su pokazali da ovaj alkaloid praktički ne utiče na količinu H, ali da snažno obara 5HT (vidi sl. IV). Mi smo jednoj grupi štakora davali 1 mg reserpina 2 dana i. p., a treći dan stavili u pokus i, kako se vidi iz tabele VIII došli

Tabela VIII.

	Broj životinja	Srednja tjel. težina u g	Smrt iza	Opaska	P
Kontrole	21	164	4h 20'		—
Reserpin 1 mg/kg i. p. 2 dana	18	158	3h 2'	3. dan uzete u pokus	0,01
Reserpin 1 mg/kg i. p.	12	170	3h 21'	Odmah nakon injekcije reserpina uzete u pokus	0,01
Reserpin 0,5 mg/kg i. p. 8 dana	16	154	4h 39'	9. dan uzete u pokus	—
5-hydroxy-tryptamin 15 mg/kg s. c.	10	149	4h 33'	Odmah nakon injekcije uzete u pokus	—

smo do neočekivanog rezultata. Iza reserpina resorpcija je signifikantno povećana. Budući da smo mislili da ova doza možda toliko mobilizira 5HT da se on još uvijek nalazi u koži, davali smo jednoj grupi štakora

0,5 mg reserpina u toku 8 dana i mogli smo ustanoviti da je resorpcija u to vrijeme opet postala normalna. Treća grupa štakora koja je primala reserpin svega jedanput 1 mg/kg i. p. i odmah stavljena u pokus, pokazala je isto povećanu resorpciju kroz kožu. Ako smo štakorima davali sam 5HT 15 mg/kg s. c., on nije utjecao na permeabilitet.

Budući da znamo da 5HT neusporedivo jače oštećuje kapilare nego H, ne začuđuju nas ovakvi rezultati iza davanja reserpina. Izgleda da kod kratkotrajnog davanja samo jedne doze i kod davanja u toku 2 dana reserpina on toliko ošteti kapilare da se poveća permeabilitet. Prema nekim autorima on djeluje na kapilare dvjesto puta jače od H²⁵. Za 8 dana, kako vidimo, resorpcija je opet normalna, jer se valjda permeabilitet kapilara restaurirao. Mi smo se mogli uvjeriti (IX) da već jedna doza reserpina jako povisuje 5HT u krvi. Isto tako mogli smo dokazati da

Tabela IX.

	Broj životinja	Doza	5-HT u koži šije gama/g	5-HT u koži repa gama/g	5-HT u krvi gama/ml	Opaska
Kontrole	4	—	1,41	0,31	0,50	
Reserpin	6	1 mg/kg	1,45	0,56	0,69	Tretiranje reserpinom 3 sata prije žrtvovanja

Tabela X.

	Broj životinja	Doza	5HT u koži repa gama/g	Opaska
Kontrole	6		0,478	Tretirane reserpinom kroz 2 dana
Reserpin	6	1 mg/kg 2 dana	∅	

1 mg u toku 2 dana veoma jako snizuje 5HT u koži (X) a vjerovatno je u to vrijeme još povišen u krvi, što nismo određivali.

U ovoj grupi eksperimenata došli smo do vrlo interesantnih rezultata obzirom na smrtnu dozu KCN-a i reserpin. Pokazalo se naime da reserpin kao i drugi neuroplegici zaštićuje životinju od smrti uslijed letalne doze KCN (koja za štakora iznosi 10—15 mg s. c.²⁰). Prema tome u pokusu resorpcije životinja umire brže nego kontrola od KCN-a, iako je primila reserpin, a kod s. c. davanja smrtno doze KCN-a je zaštićena. To nam je dalo povoda da prostudiramo točnije ove odnose. Jednoj grupi štakora davali smo s. c. KCN, ali vrlo polako, svakih 6 minuta po 0,1 cc vodene otopine. Ako smo injicirali 0,5% otopinu KCN na ovaj način, životinje su ginule za 36 minuta, dok kod injiciranja jedne smrtno doze najedanput ginu za 9—15 minuta. Kod polaganog injiciranja one su primile na 100 g težine 3 mg, što je najmanje dvostruka smrtna doza.

Ako smo davali 0,1%-tnu otopinu na ovaj način, štakori su ginuli za 5 sati i u to vrijeme primili su s. c. putem 5 mg/100 g, što iznosi više od 3 smrtno doze na kg. Na ovaj način nam postaje jasno zašto kod resorpcije KCN životinje koje su primile reserpin ginu brže od kontrola. Znači da primaju kroz kožu više od 50 mg/kg KCN, budući da se uginule za vrijeme kraće od 5 sati. Mogli smo se konačno uvjeriti da životinje koje su primale 2 dana po 1 mg reserpina, a treći dan dobile 50 mg KCN, ginu za normalno vrijeme. Prema tomu reserpin nije u stanju da zaštiti životinju od tako velike doze KCN.

Malo prije smo rekli da smo našli da azuleni zaštićuju životinje i od astme izazvane serotonin²¹. Prema tomue ovaj zaštitni efekt erulena u koži možemo dijelom pripisati njegovom antagonističkom djelovanju na serotonin.

Konačno ispitali smo i jednu grupu sterina (XI), jer smo rekli da sterini bez obzira na svoju specijalnu farmakološku i fiziološku ulogu svi od reda djeluju smanjujući permeabilitet kapilara¹⁰.

Tabela XI.

Supstanca	Doza mg/kg	Broj životinja	Srednja tjel. težina	Smrt u minutama
Kontrola	—	27	131	4,39
Deholin	20,0	6	121	7,6
Deholin	60,0	12	179	> 8
Dezoksikortikosteron	0,1	12	138	> 8
Dezoksikortikosteron	0,01	12	142	> 8
K strofantin	1,0	12	132	5,53
K strofantin	3,0	12	117	3,57

Najprije smo se poslužili dezoksiholnom kiselinom. Kako se vidi, kod pacova koji su primali 20 mg dezoksiholne kiseline resorpcija nije promijenjena, ali kod životinja koje su primile po 60 mg/kg resorpcija se već povisila na preko 8 sati, to znači da su bili potpuno zaštićeni od resorpcije KCN-a. U istu seriju pokusa spadaju i oni sa dezoksikortikosteronom. 0,1 i 0,01 mg/100 g dezoksikortikosterona potpuno zaštićuje štakora od trovanja sa KCN. Zadnja grupa štakora primala je K strofantin u dozi od 1 mg/kg, ali nije bilo nekog signifikantnog smanjenja resorpcije, za razliku od prva 2 sterina. Ako smo povećali dozu K strofantina 3 mg/kg, resorpcija se čak povećala, ali su varijacije u toj grupi vrlo velike, pa rezultat nije signifikantan. Inače je poznato da K strofantin smanjuje permeabilitet i kapilara i eritrocita. Štakori koji su

primili 60 mg/kg deholina i pola sata iza toga dobili 15 mg/kg KCN uginuli su u normalno vrijeme. Tako isto i životinje koje su primile 0,1 mg/kg dezoksikortikosterona nisu mogle podnijeti smrtnu dozu KCN danu s. c. 24 sata iza dezoksikortikosterona. Znači da ovi sterini stvarno smanjuju permeabilitet kapilara u koži pa ne može doći do resorpcije.

Diskusija. Kako se vidi iz svih tih podataka, resorpcija kroz kožu ponaša se različito na pomanjkanje biogenih amina. S druge strane supstance za koje znamo da smanjuju permeabilitet kapilara smanjile su i resorpciju kroz kožu.

Pomanjkanje H dovelo je do smanjenja permeabiliteta, što smo mi i očekivali, jer smo rekli da pretpostavljamo da to ide na račun smanjenja permeabilnosti kapilara u koriumu⁷. Otopljena supstanca koja prodire kroz akcesorne dijelove kože, gdje se jedino može resorbirati, mora preći kroz kapilare da bi došlo do toksičnog efekta. Da H ovde stvarno igra važnu ulogu, najbolji je dokaz to što smo dobili isti rezultat i sa polimiksinom B, koji reducira samo H iz kože za razliku od 48/80.

U tom smislu govori i efekt azulena, koji je isto smanjio resorpciju, a mogli smo dokazati da stvarno sprečava oslobađanje H iz kože iza aplikacije 48/80. Da kapilare u tkivu bez H stvarno postaju manje prohodne, najbolji je dokaz to da, ako tkivo unaprijed osiromašimo na H, pa onda damo jedan HL, edem više neće nastupiti, jer nema šta da ošteti kapilare²⁷.

U prvi momenat iznenadio nas je rezultat sa reserpinom, no ako uzmemo u obzir da reserpin prema nekim autorima najmanje deset puta, a prema nekima do dvjesto puta jače oštećuje kapilare od H²⁵, onda se to može rastumačiti. Vidimo da se 5HT vanredno brzo mobilizira, tako da već 3 sata nakon aplikacije reserpina imamo povećani permeabilitet i taj efekt traje još i treći dan. No ako dajemo dulje reserpin, 8. dan više nema povišenja resorpcije, nego se ona vraća na normalnu. To je vremenski vjerojatno dovoljno za restituciju kapilara. Nadalje vidimo da neki sterini snažno smanjuju resorpciju kroz kožu, tako da životinje žive dulje od 8 sati, a pokazalo se da većina njih preživi eksperiment i oporavi se potpuno za nekoliko dana, što smatramo vrlo značajnim i što bi moglo imati praktičnu primjenu u humanoj medicini. Deholin je netoksičan za čovjeka.

Kad već govorimo o humanoj medicini, onda treba ipak naglasiti da 5HT ne igra tako veliku ulogu u humanoj medicini kao kod nekih životinja²⁸. Pa ipak treba si postaviti pitanje, da li neće davanje reserpina možda i kod čovjeka omogućiti lakšu penetraciju otrova kroz kožu. Da reserpin i kod čovjeka toliko mobilizira serotonin, da dolazi do toksičnih efekta, najbolji je dokaz to da reserpin kod čovjeka izaziva ulcus želuca²⁹ isto kao i kod štakora³⁰, koji ima vanredno mnogo 5HT u koži, za razliku od čovjeka. Isto tako ovdje je potrebno istaknuti da potpuno ispražnjenje 5HT iz kože pomoću reserpina djeluje prema Storck-u sprečavajući ekcem izazvan sa 2,4 dinitroklorbenzolom³¹. Egzogeni 5HT nije mogao mijenjati permeabilitet vjerojatno zato, jer ne može tako intimno doći u kontakt sa kapilarama, odnosno u tako ogromnoj koncentraciji kao endogeni 5HT.

Teško je rastumačiti rezultate koje smo dobili sa K strofantinom. Doza od 1 mg nije signifikantno smanjila resorpciju, a veća doza od 3 mg je čak povećala resorpciju, ali opet ne signifikantno, jer su razlike vrlo velike: (Od 7 sati i 35 minuta do 1 sat i deset minuta.) Toksična doza K strofantina za štakora iznosi oko 17 mg/kg. Prema tomu radi se o dozama daleko ispod toksičnih. S druge strane treba znati da strofantin jako izbacuje kalij³¹, koji utiče i na permeabilitet i na diurezu, pa su možda zbog toga naši rezultati tako različiti.

U svakom slučaju vidimo ogromnu razliku između djelovanja H i 5HT na resorpciju kroz kožu. Mi to pripisujemo različitom intenzitetu djelovanja ovih agensa na permeabilitet kapilara.

Mislimo da iz svega toga možemo zaključiti da je stvarno permeabilitet kapilara koriuma odgovoran za ovakav ishod naših eksperimenata. Epidermis i nema kapilara, a rekli smo da se resorpcija, ukoliko postoji, odvija kroz akcesorne dijelove kože.

Z a k l j u č a k

Služeći se metodom Massmann-a (KCN se resorbira kroz kožu repa štakora i registrira se vrijeme ugibanja životinje) studirali smo resorpcije kroz kožu. Interesirala su nas dva osnovna problema i to uloga biogenih amina, histamina i 5-hidroksitriptamina, te sterina na resorpciju kroz kožu. Osim toga ispitivali smo i jedan u vodi topivi azulen. Za studij funkcije biogenih amina poslužili smo se histamin-liberatorima 48/80 i polimiksinom B, a za studij uloge 5 hidroksitriptamina sa njegovim liberatorom reserpinom. Od sterina ispitivali smo deholin, dezoksikortikosteron i K strofantin. Osim toga ispitivali smo i utjecaj egzogenog histamina i 5 hidroksitriptamina na resorpciju kroz kožu. Rezultati su pokazali:

I. Histamin-liberator 48/80 kao i polimiksin B signifikantno smanjuju resorpciju KCN-a kroz kožu.

II. Reserpin, koji potiskuje 5 hidroksitriptamin iz kože, znatno povećava resorpciju kroz kožu. To se tumači jačim djelovanjem 5 hidroksitriptamina na kapilare kože štakora od histamina. Ako se reserpin daje dulje od 3 dana, permeabilitet kapilara se restaurira i resorpcija postaje opet normalna.

III. Egzogeni histamin i 5 hidroksitriptamin ne utječu na resorpciju kroz kožu. Akutno mobilizirani histamin (endogeni) smanjuje resorpciju uslijed cirkulatornih smetnji.

IV. Azulen SN koji sprečava izbacivanje histamina iz tkiva, smanjuje resorpciju kroz kožu, što se podudara sa gore navedenim rezultatima o histaminu.

V. Od upotrebljenih sterina dezoksikortikosteron potpuno zaštićuje životinju od resorpcije kroz kožu, a deholin samo u većoj dozi. K strofantin nije dao jednoznačajne rezultate.

Diskutira se o značenju ovih rezultata za patofiziologiju kožnih oboljenja.

**P. ŠTERN, PHARMAKOLOGISCHE ANALYSE
DER HAUTPERMEABILITÄT**

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach Massmann's Methode (KCN wird durch die Schwanzhaut der Ratte resorbiert und der Zeitpunkt des Todeseintritts verfolgt) haben wir das Problem der Resorption durch die Haut studiert. Es interessierten uns zwei Grundprobleme und zwar die Rolle der biogenen Amine Histamin und 5-Hydroxytryptamin, sowie der Sterine bei der Resorption durch die Haut. Ausserdem untersuchten wir auch ein wasserlösliches Azulen. Bei der Untersuchung der Funktion der biogenen Amine verwendeten wir Histamin-Liberatoren 48/80 und Polymyxin B, und bei der Untersuchung der Rolle von 5-Hydroxytryptamin seinen Liberator Reserpin. Von den Sterinen untersuchten wie Decholin, Desoxicortico-steron und K Strophantin. Ausserdem prüften wir den Einfluss des exogenen Histamins und 5-Hydroxytryptamins auf die Resorption durch die Haut. Folgende Resultate wurden gewonnen:

I. Histamin-Liberator 48/80, sowie Polymyxin B vermindern signifikant die Resorption von KCN durch die Haut.

II. Reserpin, welches das 5-Hydroxytryptamin aus der Haut verdrängt, erhöht die Resorption durch die Haut bedeutend. Dies wird mit der stärkeren Wirkung des 5-Hydroxytryptamins auf die Hautkapillaren der Ratte im Vergleich zu Histamin erklärt. Wird Reserpin länger als 8 Tage verabreicht, so restauriert sich die Kapillarpermeabilität und die Resorption wird normal.

III. Exogenes Histamin und 5-Hydroxytryptamin können die Resorptionsfähigkeit der Haut nicht beeinflussen. Akut mobilisiertes Histamin (endogenes) vermindert die Resorption infolge zirkulatorischer Störungen.

IV. Azulen SN, welches die Histaminausschüttung aus dem Gewebe verhindert, vermindert die Resorptionsfähigkeit der Haut, was mit den oben erwähnten Resultaten mit Histamin übereinstimmt.

V. Von den verwendeten Sterinen schützt Desoxycorticosteron das Tier völlig von der Resorption durch die Haut, während Decholin dies nur in grösserer Dosis vermag. K-Strophantin ergab keine einheitlichen Resultate.

Es wird über die Bedeutung dieser Resultate für die Pathophysiologie der Hautkrankheiten diskutiert.

L I T E R A T U R A

1. Rothman S.: Physiology and Biochemistry of the Skin. The University of Chicago Press 1954.
2. Szakall A.: Berufsdermatosen 6, 171 (1958).
3. Shelley W., Melton F.: J. invest. dermat. 13, 61 (1949).
4. Parratt J., West G.: J. Physiol. 139, 27 (1957).
5. Perry W.: Ciba Symposium on Histamine. J. Churchill, London 1956. 42.
6. Stern P.: Radovi naučnog društva NRBiH VI, 6, (1956).
Stern P.: III med. kongres za alergiju, Paris 1958. Excerpta medica.

7. Stern P., Adamič S.: Arch, int pharmacodyn 119, 177 (1959).
8. Stern P.: Jubilarno izdanje u čast Joachimoglu G. U štampi.
9. Stern P.: I med. kongres za alergiju, Zürich 1951. S. Karger Verlag Basel-New York 1952, 542.
Stern P., Milin R.: Arzneimittelforschg. 6, 445 (1956).
10. Weese H.: Verhandlungen der dtsh. Gesellsch. f. Kreislaufforschung 16, 66 (1950).
11. Massmann W.: Arch toxicol. 16, 208 (1956).
12. Feldberg W., Talesnik J.: J. Physiol. 120, 550 (1953).
13. West G. B.: Int. Arch. Allergy 10, 257 (1957).
14. Code C.: J. Physiol. 89, 257 (1937).
15. Langemann H.: Klin. Wschr. 1956, 237.
16. Amin A., Crawford T., Gaddum J.: J. Physiol. 126, 596 (1954).
17. Patton W.: Brit. J. Pharmacol. 6, 499 (1951).
18. Parratt J., West G.: J. Physiol. 140, 105 (1958).
19. Selye H.: Endocrinology 21, 169 (1937).
20. Rosen A., Strandberg T., Uvnäs B.: Acta pharmacol. et toxicol. 13, 267 (1957).
21. Stern P.: Bulletin scientifique 3, 74 (1957).
22. Stern P., Adamič S.: U pripremi za štampu.
23. Stern P., Nikulin A.: Aertzliche Forschung 11, 495 (1957).
24. Adamič S., Stern P.: Allergie und Asthma 5, 29 (1959).
25. Rowley D., Benditt E.: J. exper. med. 103, 399 (1956).
26. Farris E., Griffith J.: The Rat. Lippincott Comp. II izdanje, Philadelphia, London, Montreal 1949.
27. Jaques R.: Helv. physiol. acta 11, C55 (1953).
28. Lewis G.: 5-Hydroxytryptamine. Pergamon Press, New York, London, Paris, Los Angeles 1958.
29. Hawerback B., Bogdansky D.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 95, 392 (1957).
30. Selye H., Bois P.: Allergie und Asthma 3, 11 (1957).
31. Schnyder U., Storck H.: Dermatologica 112, 419 (1956).
32. Greef K.: Dtsch. Med. Wschr. 1956, 666.