zeigt eine stetige Zunahme der Hemmung von 0 auf 100% während eines Inkubationszeitraumes von 2 bis etwa 10 min (s. Abb. 1).

Bei der Beurteilung der Aggregationshemmung ergibt sich das Problem eines geeigneten Bezugssystems. Da die Durchführung einer Versuchsserie unter Berücksichtigung von Doppelbestimmungen immerhin mehrere Stunden beansprucht, mußte ein Bezugssystem gewählt werden, das den funktionellen Veränderungen der Plättchen während dieser Zeit Rechnung trägt.

Zahlreiche eigene Untersuchungen der Plättchenaggregation, bei der die Auslösung der Aggregation im plättchenreichen EDTA-Plasma durch Zugabe von Ca^{++} bzw. Mg^{++} erfolgte, haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

Untersucht man Plättchenpräparationen direkt nach der Herstellung von plättchenreichem Plasma, so führt die Zugabe von Ca^{++} oder Mg^{++} zu EDTA-Plasma im allgemeinen zu einer schwachen Aggregation. Über ähnliche Beobachtungen hat BORN [3] berichtet. Das Aggregationsvermögen steigt während der nächsten 2–3 Std an, wenn man das plättchenreiche Plasma bei 4° C aufbewahrt. Gewöhnlich wird nach 3 Std eine konstante und maximale Aggregation erreicht. Löst man direkt nach der Herstellung von plättchenreichem Plasma die Aggregation durch gleichzeitige Zugabe von Ca^{++} bzw. Mg^{++} und ADP aus, so wird diese maximale Aggregation sofort erreicht.

Aus Versuchen mit hämolytischem Plasma geht hervor, daß bereits zum Zeitpunkt 0 (direkt nach Gewinnung des plättchenreichen Plasmas) eine starke Aggregation stattfindet. Daraus kann geschlossen werden, daß in hämolytischem Plasma genügend ADP vorhanden ist, um Aggregate zu erzeugen. Die Zugabe einer Lösung von Ca^{++} oder Mg^{++} zu plättchenreichem Plasma 0, 30, 60 und 120 min nach Präparation führt in dem Maße, in dem ADP aus den Plättchen freigesetzt wird, zu verstärkter Aggregation (Abb. 4 und 5). Diese zeitlich verschiedene plättchenbedingte Aggregationsfähigkeit unter normalen Versuchsbedingungen muß beim Vergleich der Aggregationsfähigkeit inkubierter Plättchen mit den Kontrollversuchen berücksichtigt werden. Bei der Betrachtung der mit 12 Versuchspersonen durchgeführten Inkubationsversuche ließen sich 2 Gruppen von Hemmkurven unterscheiden (s. Abb. 2). Ein derartiges Ergebnis stimmt gut mit den mit Hilfe der Kammermethode erhobenen Befunden überein. Auch mit Hilfe der Rührmethode läßt sich also eine Einteilung der plättchenhaltigen

Plasmen in solche mit unterschiedlicher Inkubationsresistenz treffen. Die Tatsache, daß sich hinsichtlich der Inkubationsresistenz mit Hilfe der Kammermethode 4 Gruppen (Gruppe II–V), mit Hilfe der Rührmethode jedoch nur 2 Gruppen unterscheiden lassen, wird verständlich, wenn man einerseits die zeitliche Raffung der Aggregation durch den Rührvorgang und andererseits die relativ kurze Inkubationszeit berücksichtigt.

Zusammenfassung. Es wird über den Einfluß der Inkubation von plättchenreichem EDTA-Plasma bei 37° C auf die Plättchenaggregation und ihre Bestimmung mit Hilfe der photometrischen Methode (Rührmethode) berichtet.

Die Plättchenaggregation wird durch die Inkubation gehemmt. Die Hemmung nimmt während eines Inkubationszeitraumes von 2 bis etwa 10 min stetig von 0 auf nahezu 100% zu. Die plättchenhaltigen Plasmen der untersuchten Versuchspersonen lassen sich in 2 Gruppen einteilen, deren Hemmkurven bei Inkubationszeiten zwischen 3 und 4 min einen signifikant unterschiedlichen Verlauf zeigen.

Auf die Bedeutung eines geeigneten Bezugssystems für derartige Untersuchungen wird hingewiesen.

Summary. The effect of incubation of platelet rich plasma at 37° C on the aggregation of platelets is reported. The determination of aggregation is done by the photometric method.

Platelet aggregation is inhibited by incubation at 37° C. The inhibition is increased by incubation times from 2 to 10 min from 0 to nearly 100%.

Platelet rich plasmas can be classified in 2 groups, the inhibition of which is significantly different at incubation times between 3 and 4 min.

The significance of an appropriate reference system for investigations of this kind is commented.

Literatur. I. NIEMEYER, G., H. REUTER u. R. GROSS: Untersuchungen über die Aggregation menschlicher Blutplättchen. II. Mitt.: Über den Einfluß der Temperatur auf die Plättchenaggregation. *Klin. Wschr.* 45, 1142 (1967). — 2. GROSS, R., G. NIEMEYER u. H. REUTER: Untersuchungen über die Aggregation menschlicher Blutplättchen. I. Mitt.: Standardisierte Methoden zur quantitativen Bestimmung der Aggregation. *Klin. Wschr.* 45, 931–939 (1967). — 3. BORN, G.V.R., and M. J. CROSS: The aggregation of blood platelets. *J. Physiol. (Lond.)* 168, 178–195 (1963).

Dr. H. REUTER
Dr. G. NIEMEYER
Prof. Dr. R. GROSS
Med. Univ.-Klinik
5 Köln-Lindenthal

Untersuchungen über die bronchokonstriktorische Wirkung des β -Rezeptorblockers Propranolol bei Meerschweinchen und Patienten mit Asthma bronchiale

H. HERXHEIMER und I. LANGER

Asthmapoliklinik der Freien Universität Berlin

Einleitung

Nach AHLQUIST (1948) werden die adrenergischen Impulse durch α - und β -Rezeptoren übertragen. Sie sind in den Organen gelegen und vermitteln diesen den Reiz der Überträgersubstanz. β -Rezeptoren befinden sich u. a. in der Bronchialmuskulatur. Ihre Erregung führt zur Erschlaffung der Bronchialmuskulatur, und

ihre Blockierung verhindert diese Erschlaffung. MCNEILL (1964) hat an vier von zehn Asthmatikern beobachtet, daß die i.v. Injektion von 5–10 mg des β -Rezeptorblockers Propranolol eine erhebliche Reduktion der Lungenfunktion verursachte. Bei Gesunden war mit dem Körperplethysmographen ebenfalls eine, wenn auch geringere, Reduktion der Lungen-

funktion nachzuweisen, die jedoch von den Versuchspersonen subjektiv nicht empfunden wurde (McNEILL, 1966).

Später haben ZAID u. BEALL (1966) am Menschen die mit Histamin oder Acetylcholin experimentell produzierte Bronchialobstruktion mit Propranolol verstärken können. OUELETTE u. REED (1966) ist dies bei Heufieberkranken, die Ragweed-Aerosol ausgesetzt wurden, ebenfalls gelungen. McCULLOCH, PROCTOR u. RAND (1967) haben die Potenzierung des Histamin-effektes durch Propranolol bei künstlich beatmeten Tieren bestätigt.

Wie McNEILL (1964) ausgeführt hat, bedeutet die systemische Verabreichung von Propranolol ein gewisses Risiko, da infolge der individuellen Reaktionsweise das Ausmaß der Wirkung nicht vorhergesehen werden kann. Es lag daher nahe, nach einer Methode der Verabreichung zu suchen, die dieses Risiko vermindert. Uns erschien die Aerosolmethode hierzu am geeignetsten, da sie die Substanz in sofortigen Kontakt mit der Bronchialwand bringt und eine wesentlich geringere Latenzzeit als die orale oder injizierte Gabe hat. Dementsprechend ermöglicht sie die unmittelbare Beobachtung des Effektes des Propranolols auf die Lungenfunktion und gestattet bei drohender Überdosierung den rechtzeitigen Abbruch des Experiments. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit dem Einfluß von Propranolol auf die Atmung von Meerschweinchen und Asthmatikern. Ein Teil der Ergebnisse ist bereits an anderer Stelle veröffentlicht worden (HERXHEIMER, 1967; LANGER, 1967).

Methodik

a) Für die Tierexperimente wurden Meerschweinchen gewählt, weil die Bronchien dieser Tiere auf spasmogene Reize ähnlich wie die von Asthmatikern reagieren. 6 Tiere erhielten 3–40 mg Propranolol intraperitoneal, 34 Tiere wurden paarweise unter einer Glasglocke (HERXHEIMER, 1952) dem Aerosol einer 12%igen wäßrigen Propranolollösung ausgesetzt. Die zunehmende Atemnot der Tiere zeigte sich durch immer tiefer werdende Einziehungen der Flankenmuskulatur, atem-synchrones Kopfnicken und Stützen auf die Vorderpfoten. Wenn diese Zeichen einen Grad erreichten, der erfahrungsgemäß den baldigen Kollaps des Tieres vorhersehen ließ, wurde der Versuch abgebrochen, und das Tier erholte sich wieder. Die bis zu diesem Zeitpunkt in Sekunden gemessene Zeit ist die Kollapszeit (preconvulsion time, HERXHEIMER, 1952).

Um die Möglichkeit einer Gewöhnung und damit die Reproduzierbarkeit des Propranololbronchospasmus zu überprüfen, wurden 9 Tiere 2–4mal in der Woche mehrere Wochen hindurch, insgesamt 15mal, dem Propranolol ausgesetzt.

In weiteren Versuchen wurden mögliche Antagonisten der Propranololwirkung untersucht. Als solche Antagonisten müssen Substanzen angesehen werden, die die Propranolol-

wirkung behindern oder aufheben, d.h. die Propranolol-Kollapszeit verlängern. Am ehesten kommen hierfür Substanzen in Betracht, die die nervösen Überträgermechanismen verhindern.

Untersucht wurden folgende Substanzen:

- Hexamethonium a) 2–2,5 mg/kg i.p.
b) Aerosol einer 10%igen Lösung für 300, 450 und 600 sec.
Atropin a) 6 mg/kg i.p.
b) Aerosol einer 2%igen Lösung für 300 und 600 sec.
Mepyramin (Neoantergan) 3 mg/kg i.p.
Guanethidin a) Aerosol einer 10%igen Lösung für 300, 450, 600 und 1200 sec.
b) 2, 3, 4, 5 und 7 mg/kg i.p.

Die Propranololexposition erfolgte beim Hexamethonium nach 20–30 min, bei den anderen Substanzen nach 60 min. Abgesehen von den Gewöhnungsversuchen wurden mit keinem Tier mehr als 2 Versuche pro Woche durchgeführt. Die Ergebnisse wurden auf ihre statistische Signifikanz untersucht.

b) Unsere 5 Versuchspersonen waren Patienten mit Asthma bronchiale, die unter einer bestimmten Dauermedikation fast beschwerdefrei waren, und deren Lungenfunktionswerte zur Zeit der Versuche im Bereich der Norm lagen. Zur Beurteilung der Lungenfunktion diente die Vitalkapazität, gemessen an einem Benedict-Roth-Spirometer mit Zusatzapparatur zur Vernebelung ins geschlossene System (HERXHEIMER, 1949), und der mit dem Wrightschen Peak-Flow-Meter (WRIGHT u. MCKERROW, 1959; LEONARDS, 1965) bestimmte maximale Expirationsstrom. Die Patienten erhielten in das geschlossene System des Spirometers Aerosole einer 1- oder 5%igen Propranolollösung für eine gewisse Zeit, z.B. 30 sec. Wenn dies nicht zu einer Abnahme der Meßwerte führte, wurde die Vernebelung fortgesetzt, und dies so oft wiederholt, bis die Vitalkapazität oder der Peakflow sich um mindestens 20% gesenkt hatte.

Wenn auf diese Weise die für eine bestimmte Versuchsperson ausreichende Inhalationszeit von Propranolol ermittelt worden war, wurde der Versuch mit der gleichen Menge Propranolol an einem anderen Tag wiederholt, um seine Reproduzierbarkeit zu bestätigen. In weiteren Versuchen wurde dann die den Propranololspasmus hemmende oder einschränkende Wirkung von Hexamethonium (i.v. und als Aerosol), Atropin (oral und als Aerosol) und Mepyramin (oral) untersucht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Tierversuche sind in Tabelle 1 bis 3 zusammengestellt. Tabelle 1 zeigt, daß bei häufig wiederholter Exposition keine Propranololgewöhnung eintritt. Die einzelnen Tiere zeigen zwar Schwankungen ihrer Kollapszeit, aber in allen Fällen trat Bronchospasmus ein. Tabelle 2 zeigt, daß Hexamethonium und Atropin die Propranololwirkung abschwächen, sobald die Dosierung hierzu ausreicht. Mepyramin und Guanethidin zeigen keine statistisch gesicherte Wirkung. Die Versuche mit intraperitonealer Gabe des Guanethidins wurden nur an jeweils 4 Tieren durch-

Tabelle 1

Kollapszeit bei 9 Meerschweinchen, die während 7 Wochen 2–3mal wöchentlich 12%igem Propranolol-aerosol ausgesetzt wurden

Tier Nr.	Tag der Exposition															Standard-abweichung
	22. 9.	26. 9.	29. 9.	3. 10.	6. 10.	10. 10.	13. 10.	17. 10.	20. 10.	24. 10.	27. 10.	31. 10.	3. 11.	5. 11.	7. 11.	
6	410	310	285	350	375	280	320	340	250	320	270	240	300	265	210	51
7	350	245	270	390	280	310	460	190	180	170	150	155	180	170	165	93
8	520	430	510	520	540	600	600	600	490	600	565	550	600	450	485	55
9	150	100	105	140	135	180	180	135	100	100	85	80	90	120	110	31
10	600	180	205	250	310	430	195	150	255	225	210	210	210	200	130	116
11	250	125	150	120	120	220	165	180	200	210	180	245	315	260	230	55
12	250	185	200	220	210	220	255	425	230	270	210	220	155	180	120	65
14	200	190	80	170	120	120	140	155	105	105	85	75	90	125	135	39
15	220	145	165	210	180	160	245	390	220	260	200	300	380	300	130	72
Durchschnitt	328	217	219	263	252	280	284	285	228	251	216	231	260	230	191	

Tabelle 2. Schutzwirkung von verschiedenen Substanzen gegen Propranololaerosol. T = Kollapszeit im Schutzversuch; C = Kollapszeit im Kontrollversuch; p = statistische Signifikanz; N = Zahl der untersuchten Meerschweinchen

	T	C	1000/ T	1000/ C	p
Hexamethoniuminjektion					
2 mg/kg, $N = 9$	298	176	4,08	6,67	$<0,005$
10. 11.					
2,5 mg/kg, $N = 17$	301	164	4,17	8,58	$<0,001$
17. 11.					
2,3 mg/kg, $N = 24$	254	159	4,42	8,01	$<0,001$
24. 11.					
Aerosol von Hexamethonium 10%					
300 sec, $N = 11$	211	124	5,22	9,55	$>0,05$
450 sec, $N = 9$	391	189	3,15	7,39	$<0,005$
600 sec, $N = 6$	258	96	5,75	14,25	$<0,01$
20. 2.					
600 sec, $N = 16$	411	190	2,98	6,60	$<0,001$
27. 2.					
600 sec, $N = 27$	341	166	6,18	7,87	$>0,05$
5. 3.					
600 sec, $N = 17$	284	151	6,28	9,67	$<0,05$
13. 3.					
Atropininjektion					
6 mg/kg					
1. 12., $N = 7$	455	180	3,97	8,33	$<0,01$
8. 12., $N = 31$	271	157	4,68	8,31	$<0,001$
Aerosol von Atropin 2%					
300 sec, $N = 16$	273	205	4,18	6,15	$<0,01$
600 sec, $N = 11$	385	135	3,46	10,96	$<0,001$
9. 1.					
600 sec, $N = 28$	406	129	3,07	10,05	$<0,001$
23. 1.					
Neobridalinjektion					
3 mg/kg					
12. 12., $N = 27$	184	169	8,08	8,33	$>0,05$
17. 12., $N = 27$	193	176	7,47	7,83	$>0,05$
Aerosol von Guanethidin 10%					
600 sec, $N = 29$	212	124	8,00	11,34	$>0,05$
30. 1.					
1200 sec, $N = 6$	118	104	9,42	10,00	$>0,05$
300 sec, $N = 12$	118	96	12,80	13,25	$>0,05$
450 sec, $N = 10$	161	145	9,15	11,03	$>0,05$
600 sec, $N = 28$	204	173	7,02	8,00	$>0,05$
20. 3.					

Tabelle 3. Durchschnittswerte der Propranololkollapszeit von jeweils 4 Meerschweinchen nach Guanethidin i.p.

Guanethidin	T	C
2 mg/kg	239	209
3 mg/kg	210	241
4,5 mg/kg	229	341
7 mg/kg	149	299

Tabelle 4. Unterschiedliche Propranololwirkung auf Vitalkapazität und Peak Flow bei 5 Patienten mit Asthma bronchiale

Patient	Datum	Konzentration des Propranolol-aerosols	Dauer der Inhalation (sec)	VK		Niedrigster Wert von		... min nach Beendigung der Inhalation
				vor der Inhalation	PF	VK	PF	
H. V.	6. 10.	5%	120	3415	388	2500 (-27%)	206 (-47%)	10
F. St.	27. 4.	1%	480	3740	275	2600 (-30%)	180 (-35%)	7
R. Sk.	25. 5.	5%	60	4410	400	2430 (-45%)	185 (-54%)	5
K. Sch.	6. 7.	5%	720	5340	410	3550 (-34%)	176 (-57%)	5
K.-H. Sch.	4. 7.	5%	45	4825	400	2530 (-48%)	130 (-67%)	10

geführt und daher nicht statistisch ausgewertet; eine Übersicht über die Ergebnisse zeigt Tabelle 3.

Bei intraperitonealer Gabe tritt beim Meerschweinchen erst bei der Dosierung von 40 mg/kg deutliche Dyspnoe auf, die durch heftige Nebenwirkungen wie Muskelschwäche und Benommenheit fast verdeckt wird.

Die Untersuchungen an Patienten mit Asthma bronchiale ergaben, daß bei jedem Patienten mit einer geeigneten Dosierung von Propranolol ein Bronchospasmus hervorgerufen werden kann. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die angewandten Propranololmengen, die einen etwa vergleichbaren Bronchospasmus erzeugten. Die Intensität und Dauer des Bronchospasmus hängt außer von der Menge des zugeführten

Abb. 1. Unterschiedliche Propranololwirkung bei einem Patienten

Propranolols auch vom Grad des bei Versuchsbeginn bestehenden Bronchospasmus ab. Daher kann bei ein und derselben Person die erforderliche Propranololmenge erheblich schwanken.

Abb. 1 zeigt Werte von einem jungen Bäcker mit Mehl asthma. Als er keinen Allergenkontakt hatte, wurde er fast propranololresistent. Bei Wiederaufnahme der Arbeit mit Mehl stellte sich innerhalb von 7 Wochen die alte Empfindlichkeit allmählich wieder ein. Die Basiswerte von Vitalkapazität und Peak Flow waren während der gesamten Beobachtungszeit unverändert. Abb. 2 zeigt verschiedene Versuche mit Atropin im Vergleich mit je einem vorher und nachher durchgeführten Kontrollversuch. Das Atropin wurde entweder als 2%iges Aerosol oder oral 60' vor Propranololinhalation gegeben. Dabei ist in den meisten Versuchen ein vollkommener Schutz zu beobachten; in 2 Fällen ist wegen der schwankenden Propranololwirkung nur einer der beiden Kontrollversuche deutlich vom Schutzversuch verschieden. Abb. 3 zeigt einen Versuch, bei dem unmittelbar vor der Propranololinhalation 34 mg Hexamethonium i.v. gegeben wurden. Hier wurde ein fast vollkommener Schutz erreicht. Da bei der intravenösen Gabe von Hexamethonium in

Abb. 2. Schutzwirkung von Atropin gegen Propranolol; gezeigt am Verlauf der Vitalkapazität. K Kontrolle

Abb. 3. Verlauf von Vitalkapazität (—) und Peak Flow (---) nach 480 sec Propranolol-aerosol. Oberes Kurvenpaar: nach 34 mg Hexamethonium i.v. Unteres Kurvenpaar: Kontrolle, ohne Hexamethonium

einiger solcher Untersuchungen; eine teilweise Blockierung der Propranololwirkung ist deutlich zu erkennen.

Diskussion

Bei Meerschweinchen hat sich die Aerosolmethode als wirksam erwiesen; allerdings muß eine verhältnismäßig hohe Konzentration (12%) angewandt werden, damit bei allen eine, wenn auch variable bronchokonstriktorische Wirkung erreicht wird. Intraperitoneale Darreichung von 3–20 mg/kg Propranolol war dagegen unwirksam. Dies spricht dafür, daß durch intrabronchiale Administration lokal höhere Propranolol-Konzentrationen erreicht werden können, als es parenteral ohne toxische Effekte möglich ist. Blockierung der autonomen Ganglien durch Atropin und Hexamethonium hat in allen Fällen zu einer definitiven Verminderung des Propranololeffektes geführt. Dieser Antagonismus könnte dadurch erklärt werden, daß beide Substanzen den normalerweise vorhandenen

Abb. 4. Schutzwirkung von Hexamethonium-aerosol (600 sec) auf die Propranololwirkung bei 2 Patienten; gezeigt am Verlauf der Vitalkapazität. K Kontrollversuche

hoher Dosierung die Gefahr eines Kreislaufkollapses besteht, wurde es in den folgenden Versuchen nicht mehr i.v., sondern 600 sec lang als Aerosol einer 10%igen Lösung gegeben. Abb. 4 zeigt den Verlauf

cholinergischen Reiz auf den Bronchialmuskel blockieren und dadurch zu einer Erweiterung des Bronchus führen. Ob darüber hinaus die Propranololwirkung auch noch durch eine direkte Einwirkung dieser Sub-

stanzen auf adrenergische Fasern beeinträchtigt wird, kann bisher nicht beurteilt werden. Eine Blockierung des Propranololeffektes durch Guanethidin haben wir nicht feststellen können. Dies ist verständlich, da die Hauptwirkung dieser Substanz die Hemmung adrenergischer Impulse und eine Drosselung der Noradrenalinfreisetzung ist. In dieser Beziehung ist es dem Propranolol ähnlich. Das Antihistamin Mepyramin, das die Propranololwirkung überhaupt nicht beeinflusste, wurde als Kontrollsubstanz gegenüber den Ganglienblockern benutzt, da seine antispasmodische Wirkung beim Histaminbronchospasmus und beim anaphylaktischen Schock nicht über das Ganglion abläuft.

Auch beim Menschen war die Darreichung des Propranolols in Form des Aerosols wirksam. In diesem Fall ist es möglich, die Propranololwirkung durch Isoprenalinaerosol zu kupieren, wenn es in ausreichender Menge gegeben wird. Der Propranololeffekt konnte bei allen untersuchten Versuchspersonen ausgelöst werden. Seine Intensität schien jedoch stark abhängig von dem Grad der vorhandenen bronchialen Obstruktion, die sie stark variieren ließ. Diese Variation war um so stärker, je stärker der Bronchialspasmus war. Dies erschwerte die Reproduzierbarkeit der Basiswerte für die Versuche mit Antagonisten. Selbst bei befriedigender Lungenfunktion und konstanten Werten war der Propranololeffekt manchmal variabel. Dies spricht dafür, daß die Lungenfunktionswerte kein absoluter Gradmesser für die Ansprechbarkeit des Bronchialmuskels auf Reize sind. Immerhin berechtigen unsere Ergebnisse mit Atropin und Hexamethonium zu der Annahme, daß diese Substanzen beim Menschen ebenso wie beim Meerschwein die Propranololwirkung blockieren.

Zusammenfassung. 1. Die bronchokonstriktorische Wirkung von Propranolol-aerosol wurde an Meerschweinchen und an 5 Patienten mit Asthma bronchiale untersucht.

2. Beim Meerschwein gelang es regelmäßig durch die Einatmung von 12% Propranolol-aerosol schwere Dyspnoe hervorzurufen, die in ähnlicher Form auftrat wie beim anaphylaktischen Mikroschock.

3. Bei Asthmatikern mit nachweisbarer Bronchialobstruktion wurde diese durch die Einatmung von

1- oder 5%igem Propranolol-aerosol regelmäßig verstärkt.

4. Atropin und Hexamethonium verminderten im Tierversuch und bei Patienten mit Asthma bronchiale signifikant die Propranololwirkung; Guanethidin und Mepyramin blieben wirkungslos.

Summary. 1. The bronchoconstrictor effect of propranolol aerosol was investigated on guinea-pigs and on 5 patients with bronchial asthma.

2. In guinea-pigs a 12% propranolol aerosol regularly caused severe dyspnoea similar to that observed in the anaphylactic microshock.

3. The bronchial obstruction present in asthmatics became more pronounced after inhaling a 1% or 5% propranolol aerosol.

4. In guinea-pigs and in asthmatics the propranolol effect was significantly antagonized by atropine and by hexamethonium; guanethidine and mepyramine had no effect.

Literatur. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* **153**, 586 (1948). — HERXHEIMER, H.: Respiratory recording of asthmatic attacks induced and terminated artificially. *J. Physiol. (Lond.)* **109**, 4 P (1949); — Repeatable "micro-shocks" of constant strength in guinea-pig anaphylaxis. *J. Physiol. (Lond.)* **117**, 251 (1952); — The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 41 P (1967). — LANGER, I.: The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in asthmatic subjects. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 41 P (1967). — LEONARDS, A.K.: Der Maximale Expirationsstrom. Untersuchung der Lungenfunktion bei Gesunden. Diss. Berlin 1965. — McCULLOCH, M.W., C. PROCTOR, and M. J. RAND: The enhancement of histamine bronchospasm after blockade of pulmonary sympathetic function. *J. Physiol. (Lond.)* (im Druck) (1967). — McNEILL, R.S.: Effect of a β -adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* **1964**II, 1101. — McNEILL, R.S., and C.G. INGRAM: Effect of propranolol on ventilatory function. *Amer. J. Cardiol.* **18**, 473 (1966). — OUELETTE, J.J., and C.E. REED: Effect of partial β -adrenergic blockade on the bronchial response of hayfever subjects to ragweed aerosol. *J. Allergy* **37**, 102 (1966). — WRIGHT, B.M., and C.B. MCKERROW: Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Brit. med. J.* **1959**II, 1041. — ZAID, G., and S.N. BEALL: Effect of beta-adrenergic blockade on the bronchial response to histamine and methacholine. *New Engl. J. Med.* **275**, 580 (1966).

Prof. Dr. H. HERXHEIMER
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Univ.-Asthma-Poliklinik
1 Berlin 65, Augustenburger Platz 1

Elektronenoptischer Nachweis des Virus der spitzen Kondylome

LUDWIG OVERBECK

Universitäts-Frauenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. HUBER)

Seit den grundlegenden Versuchen von WAELSCH (1917) und SERRA (1924) ist eine Virusätiologie der spitzen Kondylome gesichert. Den Autoren war es gelungen, durch Überimpfung von Ultrafiltraten von Kondylomsuspensionen auf gesunde Versuchspersonen gleichartige oder ähnliche fibroepitheliale Proliferationen zu erzeugen. Über die Art und Morphologie des kondylomerzeugenden Virus liegen jedoch noch keine sicheren Kenntnisse vor. Eine Vielzahl von klinischen Beobachtungen und experimentellen Ergebnissen [WAELSCH (1917), SERRA (1924), FREY (1924), GOLDSCHMIDT und KLIGMAN (1958) u.a.] führten zu der

Auffassung, daß die Condylomata acuminata wahrscheinlich durch dasselbe Virus wie die Hautwarzen hervorgerufen werden. Auch GANS und STEIGLEDER (1957) vertreten die Ansicht, daß das Virus der spitzen Kondylome vermutlich mit dem der Verrucae vulgares identisch sei. Nach NASEMANN (1961, 1965) stellen die Condylomata acuminata möglicherweise nur eine terrainbedingte Abart der Verrucae vulgares dar.

Die Mikromorphologie des Virus der Verrucae vulgares ist in den letzten Jahren durch elektronenmikroskopische Untersuchungen eindeutig geklärt worden [STRAUSS, SHAW, BUNTING und MELNICK