

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkungen kleinster Substanzmengen auf ausgewählte Funktionen in verschiedenen Kompartimenten der Rattenleber sowie im Lebergesamthomogenat. Bei diesen Substanzen handelt es sich um homöopathisch hergestellte Verdünnungen (Potenzierungen) von Kalium cyanatum, Ferrum phosphoricum und Adrenalinum, welche in Form von handelsüblichen Milchzuckertabletten über sieben Tage oral an Ratten verabreicht wurden. Die Gruppengröße betrug in allen Fällen $n = 6$ Tiere. Zusätzlich zu den Wirkstoffgruppen gab es bei jeder getesteten Substanz eine Gruppe, die ein Placebo erhielt und eine Gruppe, die unbehandelt blieb (Nullkontrolle). Die Placebogruppe diente als Bezugsgruppe. Die durch diese Vorbehandlung hervorgerufenen Effekte werden mit biochemischen Verfahren analysiert.

Die durchgeführten Untersuchungen erbrachten folgende Resultate:

- 1) Alle getesteten Substanzen haben in bestimmten Potenzierungen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch in Mitochondrien. Während Kalium cyanatum bei D 4 und D 30 sowie Adrenalinum hauptsächlich bei D 8 zu einem Anstieg der O_2 -Utilisation führen,

bewirkt die Vorbehandlung mit Ferrum phosphoricum einen Abfall derselben, vor allem bei D 8, D 12 und D 30.

2) Der gemessene Sauerstoffverbrauch korrespondiert mit der Aktivität sauerstoffabhängiger Enzyme, vor allem derjenigen der Xanthin-Oxidase und der NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase; und zwar ist bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch auch die Aktivität dieser Enzyme gesteigert und bei einem Abfall entsprechend erniedrigt. Dieser Effekt ist besonders deutlich bei Kalium cyanatum (Anstieg) und Ferrum phosphoricum (Verringerung).

3) Die Succinat-Dehydrogenase und die Reduktion von Cytochrom c in Mitochondrien verhalten sich bei Ferrum phosphoricum ebenso wie unter 2) geschildert (Aktivitätsabfall).

4) Bei Adrenalinum D 8 steht dem maximal gesteigerten Sauerstoffverbrauch ein maximaler Abfall der Konzentration vom GSH im Lebergesamthomogenat gegenüber, was auf die vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen im Sinne des "oxidativen Stress" hindeutet.

5) Bei Ferrum phosphoricum korrespondiert ein verminderter Sauerstoffverbrauch in Mitochondrien mit einer verminderten Aktivität der mitochondrialen Superoxid-Dismutase.

6) Die mikrosomalen sowie die zytosolischen GSH-S-Transferasen zeigen nach der Vorbehandlung mit Adrenalinum D 12 einen maximalen Aktivitätsanstieg. Gleichzeitig ist u.a. auch bei Vorbehandlung mit dieser Potenz der GSH-Gehalt der Leber signifikant erniedrigt.

7) In mehreren Fällen deuten die Meßergebnisse auf eine besondere, nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Verwendung kleinster Wirkstoffmengen hin. Es treten dabei Wendepunkte mit Wirkungsumkehr vor allem bei den Potenzen D 8 und D 12 auf.

Diese Ergebnisse werden gewertet und diskutiert. Einige Effekte lassen sich nicht ohne weiteres in die bekannten biochemischen Regulationsmechanismen einordnen und bedürfen der weiteren Klärung.

SUMMARY

Hinrich Horstmann :

Directly or indirectly oxygen-dependent reactions in the rat liver after oral administration of lowest amounts of substance

The dissertation in hand deals with effects of lowest amounts of substance on selected functions of different compartments of the rat liver and total liver homogenate. These substances are homoeopathically prepared dilutions (potentisations) of Kalium cyanatum, Ferrum phosphoricum and Adrenalinum, which have been administered orally to rats as commercially available lactose tablets over a period of seven days. Number of animals for each group amounted to $n = 6$. One group received placebo and one remained untreated (zero-control). Placebo-group served as reference. Effects brought about by this pretreatment were examined by means of biochemical-analytical procedures.

The investigations lead to the following results:

- 1) With certain potentisations all substances tested exert influence on oxygen consumption in mitochondria. Hence Kalium cyanatum in D 4 and D 30 and Adrenalinum predominantly in D 8 cause an increase of O_2 -utilisation, the pretreatment

with Ferrum phosphoricum in contrast to this produces a decrease mainly in D 8, D 12 and D 30.

- 2) The oxygen consumption measured corresponds with the activity of oxygen-dependent enzymes, especially that of xanthine oxidase and NADPH-cytochrome P-450 reductase, the activity of those enzymes being enhanced in high oxygen consumption and vice versa. This effect is especially pronounced in Kalium cyanatum (increase) and Ferrum phosphoricum (decrease).
- 3) With Ferrum phosphoricum succinic dehydrogenase and reduction of cytochrome c in mitochondria behave as described in point 2) above (decrease in activity).
- 4) With Adrenalinum D 8 maximal increase of oxygen consumption contrasts with maximal decrease of GSH-concentration in total liver homogenate, thus indicating an enhanced generation of reactive oxygen species along the lines of "oxidative stress".
- 5) With Ferrum phosphoricum decreased oxygen consumption in mitochondria corresponds with reduced activity of mitochondrial superoxide dismutase.

6) With Adrenalinum D 12, enhancement of activity of microsomal and cytosolic glutathione S-transferases is maximal. Similarly, in pretreatment with this potentiation liver GSH-concentration is significantly lessened.

7) In several cases results suggest the existence of a particular non-linear dose-effect relation, if, as in this case, lowest amounts of substance are used. Thereby, inflection points with reversal of effect are found with D 8 - and D 12 - potentisations.

These results are evaluated and discussed. Some effects do not easily fit in known mechanisms of biochemical regulation, thus requiring further clarification.