

Tabella II

	Tempo di Quick
Plasma normale fresco I . . . . .	18½"
Plasma normale fresco II . . . . .	19½"
Plasma normale fresco III. . . . .	17"
Plasma conservato I . . . . .	20"
Plasma conservato II . . . . .	27"
Plasma adsorbito con Al(OH) <sub>2</sub> . . . . .	>300"
Plasma di ittero da occlusione . . . . .	24½"
Plasma di ittero con atrofia giallo-acuta. . .	30"
Plasma di ittero con cirrosi I . . . . .	23"
Plasma di ittero con cirrosi II . . . . .	27"
Plasma di ittero catarrale . . . . .	20"
Plasma di ittero da occlusione + plasma normale I . . . . .	18"
Plasma di ittero da occlusione + plasma normale II . . . . .	19½"
Plasma di ittero da occlusione + plasma normale III . . . . .	17½"
Plasma di ittero da occlusione + plasma adsorbito . . . . .	35"
Plasma di ittero con atrofia g. a. + plasma adsorbito . . . . .	32"
Plasma di ittero con cirrosi I + plasma adsorbito . . . . .	26½"
Plasma di ittero con cirrosi II + plasma normale I . . . . .	19½"
Plasma di ittero catarrale + plasma normale I . . . . .	18"
Plasma di ittero da occlusione + plasma conservato I . . . . .	19"
Plasma di ittero da occlusione + plasma conservato II . . . . .	20"

neonato con ipoprotrombinemia (QUICK<sup>1</sup>). Alla presenza di fattore A in lieve eccesso nel plasma si può attribuire la mancata constatazione di ipoprotrombinemie col metodo di QUICK nel 50% dei casi di ittero da occlusione, come ha osservato QUICK<sup>1</sup> (1942).

Non è certo se esistono ipoprotrombinemie da deficit di fattore labile, data l'incertezza che regna ancora sulla natura di questo componente della protrombina: anche recentissime ricerche di STEFANINI<sup>2</sup> non hanno messo in evidenza alterazioni di questo genere.

Tuttavia la presenza di fattore labile (fattore A della antica classificazione di QUICK<sup>1</sup>) è stata riconosciuta anche nel siero (MUNRO<sup>3</sup> e coll.): se si mescolano dei

Tabella III

	Tempo di Quick
Plasma normale . . . . .	19"
Plasma di ittero con cirrosi . . . . .	23"
Plasma di ittero con atrofia giallo-acuta . . .	30"
Plasma normale + siero normale I (0,7 + 0,3 cm <sup>3</sup> ) . . . . .	9"
Plasma normale + siero normale II (0,7 + 0,3 cm <sup>3</sup> ) . . . . .	10"
Plasma normale + siero di ittero con cirrosi (0,7 + 0,3 cm <sup>3</sup> ) . . . . .	13"
Plasma normale + siero di ittero con atrofia giallo-acuta (0,7 + 0,3 cm <sup>3</sup> ) . . . . .	14"

<sup>1</sup> A. J. QUICK, l. c.  
<sup>2</sup> M. STEFANINI, Clin. Nuova 6, 430 (1948). – A. J. QUICK e M. STEFANINI, J. Lab. e Clin. med. 33, 819 (1948).  
<sup>3</sup> F. L. MUNRO e M. P. MUNRO, Am. J. Physiol. 149, 95 (1947); 150, 409 (1947).

plasma normali con sieri normali, secondo il procedimento già indicato da DE NICOLA<sup>1</sup> nel 1944, si ha un forte accorciamento del tempo di QUICK, non riconducibile all'azione della trombina, già trasformata in metatrombina inattiva. Con i sieri di itterici si ha pure un forte accorciamento, ma di minore entità, forse dovuto in parte a deficit di fattore labile, o piuttosto alla presenza di sostanze inibitrici (DE NICOLA<sup>1</sup>).

Secondo recenti vedute (MUNRO e coll.<sup>2</sup>) il fattore labile non sarebbe un componente della protrombina, dato che è presente anche nel siero: la protrombina potrebbe essere perciò considerata anche come un principio risultante dall'unione dei fattori A e B con quello labile (QUICK<sup>3</sup>). Quest'ultimo può essere inattivato con la conservazione a *p*<sub>H</sub> neutro o meglio alcalino e riattivato da altre proteine presenti nel plasma o nel siero (fattore A di MUNRO<sup>2</sup> o fattore labile di QUICK<sup>3</sup>).

Molti dati fanno pensare a delle analogie tra questi due fattori ancora poco noti della protrombina (fattore A e fattore labile) e altri descritti recentemente (accelerator-globulin di WARE, MURPHY e SEEGER<sup>4</sup>, fattore V di OWREN<sup>5</sup>, protrombochinasi di MILSTONE<sup>6</sup>, globulina di FANTL<sup>7</sup>). Sono in corso ricerche dirette a chiarire questi rapporti e a istituire dei nessi con le forme di ipoprotrombinemia descritte più sopra.

P. DE NICOLA

Clinica Medica dell'Università di Pavia, il 18 agosto 1948.

Summary

After referring to the constitution of prothrombin as it is generally accepted to-day (A-factor, B-factor, labile factor) the author describes procedures according to which it is possible to distinguish the forms of hypoprotrombinemia resulting from the lack of A- and B-factor respectively:— in the former are included the cases of dicumarol intoxication and those with plasma treated with colloidal aluminium hydroxide, in the latter those of K-avitaminosis (icterus with or without hepatic insufficiency). In this last condition it can be shown that the sera act differently from the normal, which probably is to be referred to a lack of A-factor.

<sup>1</sup> P. DE NICOLA, Arch. Sci. méd. 81, 179 (1946).  
<sup>2</sup> F. L. MUNRO e M. P. MUNRO, Am. J. Physiol. 149, 95 (1947); 150, 409 (1947).  
<sup>3</sup> A. J. QUICK, l. c.  
<sup>4</sup> A. G. WARE, R. C. MURPHY e W. H. SEEGER, Science 106, 618 (1947). – A. C. WARE e W. H. SEEGER, J. Biol. Chem. 172, 699 (1948). – R. C. MURPHY, A. C. WARE e W. H. SEEGER, Am. J. Physiol. 151, 338 (1947). – A. C. WARE e W. H. SEEGER, J. Biol. Chem. 174, 365 (1948); Am. J. Physiol. 152, 567 (1948).  
<sup>5</sup> P. A. OWREN, The Coagulation of Blood (J. Chr. Gundersen, Oslo, 1947).  
<sup>6</sup> J. H. MILSTONE, Science 106, 546 (1947); J. Gen. Physiol. 31, 301 (1948).  
<sup>7</sup> P. FANTL e M. NANCE, Nature 158, 708 (1946).

Über die Bedeutung der Nierentätigkeit für die Blutdruckwirkungen eines dehydrierten Ergotderivats, Dihydroergocornin<sup>1</sup>

Neben der rein sympathikolytischen Wirkung auf die peripheren menschlichen Gefäße<sup>2</sup>, ist Dihydroergocornin

<sup>1</sup> Über Chemie und Pharmakologie von Dihydroergocornin siehe:  
<sup>1a</sup> A. STOLL und A. HOFMANN, Helv. chim. acta 26, 2070 (1943).  
<sup>1b</sup> E. ROTHLIN, Helv. physiol. acta 2, C 48 (1944).  
<sup>1c</sup> E. ROTHLIN, Bull. acad. Suisse Sci. méd. 2, 249 (1947).  
<sup>2</sup> H. J. BLUNTSCHLI und R. H. GOETZ, Amer. Heart J. 35, 873 (1948).

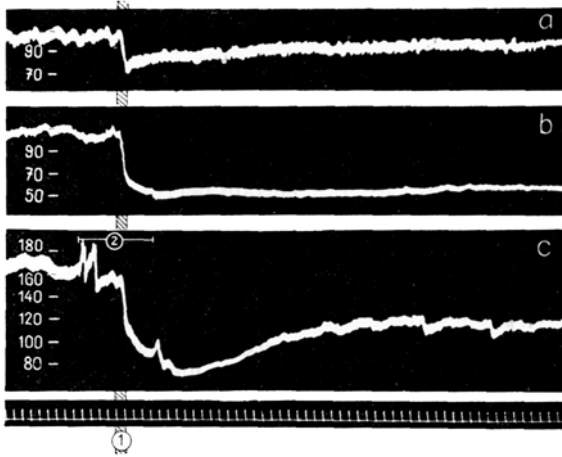


Abb. 1. Dihydroergocornin – Blutdruckwirkung an der Katze. *a* am Ganztier, *b* am nephrektomierten Tier und *c* während Abklemmen der Nierenarterien (bei ② Nierenarterien vorübergehend abgeklemmt). Bei ① intravenöse Infusion von 0,03 mg/kg DHO. Druckregistrierung blutig in der linken Karotis; Werte in mm Hg. Zeitmarkierung in Minuten. Reproduktion  $\frac{1}{3}$  natürlicher Größe.

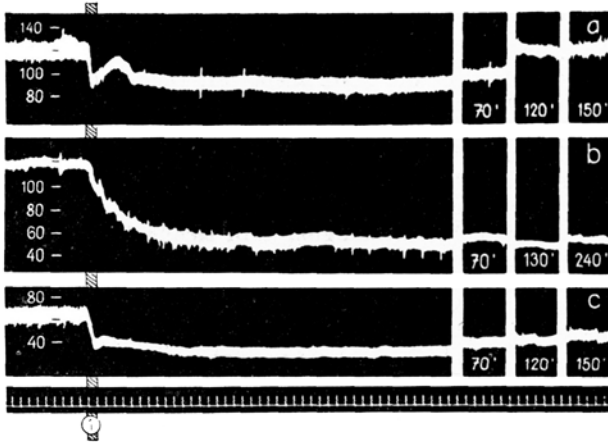


Abb. 2. Dihydroergocornin – Blutdruckwirkung am Hund. *a* am Ganztier, *b* am nephrektomierten Tier und *c* am Hund mit isolierter und am Hals implantierter Niere (siehe Text). Druckregistrierung in der rechten Arteria femoralis. Infusion, Zeitmarkierung und Reproduktion wie bei Abb. 1.

(DHO) von besonderem klinischen Interesse, weil es das erste Mutterkornderivat ist, welches den pathologisch gesteigerten Blutdruck in zahlreichen Hypertoniefällen zu senken vermag<sup>1</sup>. Diese Befunde lassen Untersuchungen, die sich mit dem Wirkungsmechanismus dieser Substanz befassen, als besonders aktuell erscheinen.

Die Dihydroderivate der Ergotamin/Ergotoxin-Gruppe<sup>2a</sup> wirken am anästhesierten Ganztier blutdrucksenkend<sup>2b</sup>; am Spinaltier hingegen bewirken sie eine Blutdrucksteigerung<sup>2c</sup>. Diese letztere ist nach ROTHLIN das Resultat einer direkten Alkaloidwirkung auf die Blutgefäße<sup>2c</sup>.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Blutdruckwirkung von Dihydroergocornin (0,03 mg/kg) im Tier-

versuch<sup>1</sup> vor-, während und nach Ausschaltung der Nierentätigkeit analysiert.

#### Versuchsergebnisse

1. Am Ganztier kommt es – nach Infusion i. v. von DHO – zu einem Blutdruckabfall um 20–40 % des Ausgangswertes. Sekundär folgt ein langsamer Wiederanstieg des Blutdrucks (Abb. 1a, 3f). In einzelnen Versuchen wird zusätzlich – kurz nach Erreichen des tiefsten Wertes – ein vorübergehender steiler Blutdruckanstieg registriert (Abb. 2a).

2. Es wird festgestellt, daß, im Gegensatz zu den Verhältnissen am Ganztier, die Blutdruckwirkung von DHO – nach doppelseitiger Nephrektomie – eine einheitliche ist. Der Blutdruckabfall (Depressoreffekt) ist wesentlich ausgesprochener als am Ganztier und beträgt 40–60 % des Ausgangswertes. Ein sekundärer Wiederanstieg des Blutdrucks (Pressoreffekt) läßt sich nicht nachweisen; vielmehr resultiert eine über Stunden anhaltende Blutdruckerniedrigung (Abb. 1b, 2b).

3. Nach einseitiger Nephrektomie gelangen – auf DHO – ähnliche Blutdruckwirkungen wie am Ganztier zur Beobachtung, wobei allerdings der sekundäre Pressoreffekt weniger ausgesprochen ist.

4. Werden beide Nierenarterien 3 Minuten vor der Infusion abgeklemmt, so kommt es – nach Dihydroergocornin – zu einem Depressoreffekt, welcher ebenso ausgesprochen ist wie am nierenlosen Tier (Abb. 1c). Wird 3 Minuten nach Verabreichen von DHO die Zirkulation durch die Nierenarterien wiederum freigegeben, so kommt es zuerst zu einem weiteren Blutdruckabfall, dem sekundär ein Blutdruckanstieg nachfolgt (Abb. 1c).

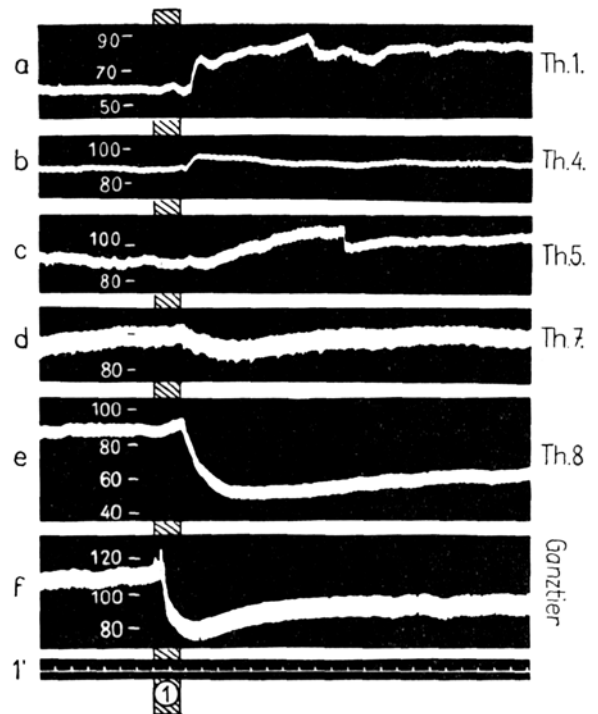


Abb. 3. Dihydroergocornin – Blutdruckwirkung am Ganztier (*f*) und (*a*–*e*) nach Querschnittsdurchtrennung des Rückenmarks auf der Höhe verschiedener Thorakalsegmente. Druckregistrierung in der linken Karotis. Infusion und Zeitmarkierung wie bei Abb. 1. Reproduktion:  $\frac{1}{2}$  natürlicher Größe.

<sup>1</sup> H. J. BLUNTSCHLI, Proc. of the 34th S. Afr. Med. Congress, (Knox Co., Durban, 1946), and S. Afr. Med. J. 21, 21 (1947). – H. J. BLUNTSCHLI und R. H. GOETZ, Schweiz. med. Wschr. 77, 769 (1947); S. Afr. Med. J. 21, 382 (1947). – E. D. FREIS, J. R. STANTON und R. W. WILKINS, Amer. J. Méd. Sci. 216, 163 (1948). – H. J. BLUNTSCHLI, Helv. med. acta, 15, 417 (1948).

<sup>2a-c</sup> Siehe S. 46, Note 1.

<sup>1</sup> Versuche an 48 Katzen (Urethannarkose) und an 14 Hunden (Morphinurethannarkose).

5. Wird beim Hund die eine Niere entfernt und die andere Niere an den Hals verlagert, d. h. die Nierenarterie an die linke Karotis und die Nierenvene an die Vena jugularis angeschlossen<sup>1</sup>, so werden durch diese Versuchsanordnung die nervösen Beziehungen zwischen Kreislaufsystem und Nierentätigkeit eliminiert. In solchen Versuchen mit *am Hals implantierter Niere* wird nach DHO ebenfalls ein sekundärer Pressoreffekt registriert (Abb. 2c).

Die hier angeführten Versuchsergebnisse zeigen, daß die nach Dihydroergocornin beobachteten sekundären Blutdruckeffekte über einen renalen Mechanismus zustande kommen.

6. Im Versuch mit Organbrei von Katzennieren haben sich bisher keine Anhaltspunkte ergeben, daß das aktive blutdrucksenkende Prinzip von DHO durch die Nieren zerstört wird. Daß die adrenolytische Wirkungskomponente der verschiedenen Dihydroderivate durch die Nierentätigkeit nicht eliminiert wird, geht aus Untersuchungen an der Samenblase des Meerschweinchens hervor<sup>2</sup>.

7. An der Katze mit Rückenmarksquerschnittsläsion im Bereich der thorakalen Segmente dominiert nach DHO entweder ein Depressor- oder ein Pressoreffekt, und zwar je nach der Höhe der Querschnittsdurchtrennung<sup>3</sup>; je höher diese erfolgt desto ausgesprochener ist die Blutdrucksteigerung, je tiefer das Rückenmark durchschnitten wird, desto ausgesprochener die Blutdrucksenkung (Abb. 3).

8. Wird DHO in Zeitintervallen von 20 bis 60 Minuten, nach Rückenmarkquerschnittsdurchtrennung im Bereich der oberen Thorakalsegmente, wiederholt verabreicht, so zeigen die *pressorischen Blutdruckeffekte* das Phänomen der Tachyphylaxie.

#### Folgerungen

Dihydroergocornin verursacht am *Gantzier* primär eine Blutdrucksenkung, sekundär einen Blutdruckanstieg. – Nach *Ausschaltung der Nierentätigkeit* erfolgt nur ein Depressoreffekt. Nach *Rückenmarksquerschnittsdurchtrennung* im Bereich der oberen Segmente kommt es hingegen einzig zu einem Pressoreffekt.

Die *am Gantzier auf Infusion i. v. von Dihydroergocornin resultierende Blutdruckänderung ist somit die Resultante zumindest zweier sich gegensinnig beeinflussender Mechanismen*. Es ist zu vermuten, daß es sich hierbei um zwei verschiedene Wirkungsprinzipien handelt: ein *Depressorprinzip*, dessen Effekte nur dann zustande kommen, wenn bestimmte nervöse Mechanismen unversehrt sind und ein *Pressorprinzip*, dessen Kreislaufeffekte von der Nierentätigkeit abhängig sind. Aus Versuchen am Hund mit isolierter und am Hals implantierter Niere (Abb. 2c) ergibt sich, daß die *sekundäre und pressorische Blutdruckwirkung nach Dihydroergocornin, zumindest vorwiegend, über einen humoralen, renal bedingten Mechanismus zustande kommt*.

H. J. BLUNTSCHLI und H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik, Bürgerspital Basel, den 5. November 1948.

#### Summary

The present report analyses the blood-pressure action of dihydroergocornine (DHO) in anesthetized animals without artificial hypertension. Experiments are carried

out on intact and nephrectomized animals in cats in which the renal arteries are temporarily clamped, in cats with section of the thoracic spinal cord, and in dogs with grafted kidney. Evidence is presented that the changes in blood-pressure following dihydroergocornine in the intact animal are the result of at least two interacting mechanisms. The one (leading to a depressor effect) is only apparent if certain nervous mechanisms are intact, while the second (leading to a pressor effect) depends on renal function. It is probable that these effects on the circulatory system are produced by different active principles. Experiments in dogs with grafted kidney show that the secondary blood-pressure effect following dihydroergocornine is caused predominantly, to say the least, by means of a humoral mechanism of renal origin.

### Beitrag zur Wirkung von Deuteriumoxyd (D<sub>2</sub>O) auf das Wachstum

Untersuchungen an Gewebeskulturen  
von Kaninchenfibrozyten

In den letzten Jahren hat die Isotopentechnik in den verschiedensten Gebieten der Biologie Eingang gefunden. Zur Lösung vieler Fragen wurde wohl am häufigsten die Methode der Markierung mit Deuterium angewendet. Die einfachste Deuteriumverbindung, das Deuteriumoxyd (schweres Wasser), das man schon vielfach zur Untersuchung der Wasserbewegung und für Stoffwechselfragen herbeigezogen hat, wirkt in höheren Konzentrationen schädigend auf das Gewebe ein. Zur Analyse einer solchen Schädigung läßt sich, wie an vielen Beispielen gezeigt werden kann, die Gewebezüchtung mit Erfolg verwenden. Dieses Verfahren, das wir auch für unsere Untersuchungen benützten, erlaubt uns nicht nur eine feinere morphologische Erfassung der toxischen Wirkung, sie gestattet uns auch im Hinblick auf Störungen des Teilungsgeschehens Rückschlüsse auf die Kinetik des Mitosenablaufes.

Für unsere Versuche standen uns zweitägige Deckglaskulturen von Fibrozyten junger Kaninchen aus der 5. bis 8. Passage zur Verfügung. Die Hohlschliffe der Objektträger wurden mit Tyrode-Lösung, die D<sub>2</sub>O in entsprechender Konzentration enthielt und auf 38° vorgewärmt worden war, luftblasenfrei ausgefüllt. Um die gewünschte D<sub>2</sub>O-Konzentration zu erhalten, wurde ein bestimmter Tyrode-Anteil eingedunstet, der Rückstand in 100% D<sub>2</sub>O<sup>1</sup> aufgenommen und mit Normal-Tyrode entsprechend verdünnt. Zu berücksichtigen ist, daß das Eindunsten einer Tyrode-Lösung ihr  $p_H$  nach der alkalischen Seite hin verschiebt. Durch Neueinstellung des  $p_H$  läßt sich diese Verschiebung kompensieren. Wesentliche Pufferungsverluste treten dabei nicht auf. Da ferner das Ionenprodukt von D<sub>2</sub>O 5,43mal kleiner ist als dasjenige von H<sub>2</sub>O<sup>2</sup>, ergibt sich daraus eine Änderung aller Dissoziationskonstanten in D<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O-Gemischen. Die uns zur Verfügung stehenden geringen Mengen von D<sub>2</sub>O erlaubten uns keine genaueren  $p_H$ -Messungen. Doch kann die neue Dissoziationskonstante näherungsweise durch lineare Interpolation zwischen  $K_H$  und  $K_D$  berechnet werden. In unserem Fall können wir eine maximale  $p_H$ -Verschiebung in 100% D<sub>2</sub>O von 0,5 Einheiten annehmen.

<sup>1</sup> Versuchsanordnung in Anlehnung an die Methode von J. C. FASCIOLO, B. A. HOUSSAY und A. C. TAGUINI, J. Physiol. 94, 281 (1938).

<sup>2</sup> E. ROTHLIN, Schweiz. med. Wschr. 77, 1161 (1947).

<sup>3</sup> H. J. BLUNTSCHLI, Helv. physiol. acta 6, C 50, (1948).

<sup>1</sup> Das D<sub>2</sub>O-Präparat stammt von der Norsk Hydroelektrisk Kvæstofaktieselskab, Oslo. Der D<sub>2</sub>O-Gehalt beträgt  $100 \pm 0,2\%$ . Es ist frei von Schwermetallen, auch in Spuren.

<sup>2</sup> E. BAMANN und K. MYRBÄCK, Methoden der Fermentforschung (1941), S. 1541.