

zahl (LZ) chronischer Leukämiker mittels einige Tage hindurch peroral verabreichter, kleinerer PABA-Dosen bedeutend gesteigert wird. Wie BICHEL uns später mitzuteilen die Liebenswürdigkeit hatte, steuerte er die Dosierung so, daß das PABA-Niveau des Blutserums ungefähr 10 mg % betrug. In seinen 4 lymphoiden und 2 myeloiden Fällen betrug die tägliche LZ-Steigerung 10 000–100 000<sup>1</sup>.

KELEMEN und TÉNYI<sup>2</sup> beobachteten nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 5 g Natrium-p-Aminobenzoat (Na-PAB) bei myelozytären Leukämien mit Frösteln bzw. mit Schüttelfrost einhergehendes Fieber. Ihrer vorhergehenden Mitteilung zufolge war in 6 Fällen mit myelozytärer Leukämie die Reaktion positiv, während 2 aleukämische lymphozytäre und eine akute (paraleukoblastische) Form negative Ergebnisse zeigten, d. h. es bestand keine Temperaturerhöhung usw., und ebenfalls negativ war die Reaktion bei 6 nichtleukämischen Kontrollen.

Gegenstand unserer gegenwärtigen Untersuchungen war die Frage, ob a) das BICHEL-Phänomen und b) die oben von KELEMEN und TÉNYI beschriebene Fieberreaktion auch bei urethanbehandelten Leukämiekranken ausgelöst werden könne.

a) 4 Kranke mit chronischer Leukose (3 myelozytäre und 1 lymphozytäre) erhielten nach erfolgreicher Urethanbehandlung – ähnlich wie bei BICHEL – 4–5 Tage hindurch insgesamt 49–76 g PABA *per os*. Der PABA-Serumspiegel betrug am 2. und 3. Tag etwa 10 mg %. Die Leukozytenzahl stieg in keinem dieser Fälle, d. h. das Urethan verhinderte die Entstehung des BICHEL-Phänomens. In unserem fünften (lymphozytären) Fall bekam der Patient bis zur PABA-Verabreichung nur 16 g Urethan, was bedeutet, daß hier das Knochenmark (nach 4–8 Tagen) noch nicht unter Urethanwirkung stehen konnte. In diesem Fall kam es zu einer signifikanten Leukozytose. Durch diese Beobachtung wird unsere Vorstellung, daß nicht die Anwesenheit des Urethans, sondern die unter der bereits völlig entfalteten Urethanwirkung zustande gekommene Veränderung des leukopoetischen Systems das Entstehen des BICHEL-Phänomens verhindert.

b) In 4 unserer urethanbehandelten myelozytären Leukosen gaben wir während der vollständigen Remission 5 g Na-PAB intravenös. Das Blutserum-PABA-Niveau (Maximum) betrug etwa 20 mg %. Die von KELEMEN und TÉNYI beschriebene Temperaturerhöhung, Fieber, Frösteln bzw. Schüttelfrost blieben in diesen 4 Fällen aus, obwohl wir diese Symptome vor der Urethanbehandlung auch hier hervorrufen konnten. Nur im 5. Fall, wo die intravenöse Injektion inmitten der Behandlung verabreicht wurde, war das Fieber auszulösen. Wenngleich hier die Leukozytenzahl statt 250 000 nur noch 35 000 betrug, halten wir es für wichtig, zu erwähnen, daß trotz des auf Grund der Leukozytenzahl als gut anmutenden Urethaneffekts das qualitative weiße Blutkörperchenbild sich gleichzeitig nur wenig veränderte, d. h. die übliche ausgesprochene Rechtsverschiebung blieb in diesem Falle aus. Hiernach scheint das durch einmalige intravenöse Injektion von 5 g Na-PAB bei myeloiden Leukämikern verursachte Fieber an einem unter vollkom-

mener Urethanwirkung stehenden leukopoetischen System nicht auslösbar zu sein.

Die angeführten 10 Fälle, auf Grund derer wir die *in vivo*-Interferenz zwischen PABA und Urethan annahmen, berechtigen nicht zu endgültigen Schlüssen. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Interferenzfrage sind – gleichzeitig mit der Erforschung des Wirkungsmechanismus des Urethans<sup>1</sup> und der PABA<sup>2</sup> – Gegenstand unserer noch laufenden Untersuchungen<sup>3</sup>.

Unsere späteren Beobachtungen zufolge ist die Interferenz nicht ausschließlich an Urethan gebunden. (Spätere Mitteilung.)

E. KELEMEN<sup>4</sup>, A. BENKÖ und M. TÉNYI

Innere und Diagnostische Klinik der Universität Szeged (Ungarn), den 20. Oktober 1948.

### Summary

Leukæmias in the phase of a fully developed urethane-effect fail to show the PABA-leukocytosis (described by BICHEL) as well as fails the phenomenon of PABA-fever, with shivering or chill, following the intravenous administration of a single dose of 5 g Na-PAB in leukæmic leukoses, which was reported by KELEMEN and TÉNYI.

Taking into consideration WEINSTEIN's and Mc DONALD's paper on *in vitro* interference of this compounds, the authors suggest the possibility of *in vivo* interference in leukæmic leukoses.

<sup>1</sup> E. KELEMEN, Sang 19, 50 (1948).

<sup>2</sup> E. KELEMEN und M. TÉNYI, l. c.

<sup>3</sup> Sowohl das Urethan als auch die PABA wurden uns von der Firma G. Richter AG. in Budapest freundlich zur Verfügung gestellt.

<sup>4</sup> Stipendiat des Lady Tata Memorial Trust.

### Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide

Die Wirkung der Mutterkornalkaloide auf den Kreislauf ist recht komplexer Natur. Der experimentelle Nachweis ergab ausschließlich Blutdrucksteigerung durch die natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide am Blutdruck der dezerebrierten Katze. Dieser Befund war deshalb unerwartet, weil am Ganztier in Narkose die natürlichen Alkaloide bald blutdrucksteigernd (wie *Ergotamin*), bald senkend (wie *Ergocristin*) wirken, während alle dihydrierten Derivate in wirksamen Dosen ausschließlich zur Blutdrucksenkung führen<sup>1</sup>. Außerdem erwies sich am Menschen das Dihydroergotamin, in therapeutischen Dosen i. v. verabreicht, zwar mehrheitlich blutdrucksenkend, aber doch ab und zu blutdrucksteigernd, während die dihydrierten Derivate von Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin in therapeutischen Dosen nur Blutdrucksenkung auslösen. Dabei unterscheiden sich die dihydrierten Alkaloide von den natürlichen nur durch den Mehrgehalt von 2 H-Atomen, indem eine der 5 Doppelbindungen der Lysergsäure abgesättigt wird.

Durch weitere Analysen gelang es nun, das widersprechende Verhalten der natürlichen und dihydrierten Alkaloide am Ganztier und am dezerebrierten Tier aufzuklären, bzw. die Ursache für das gleichsinnige Verhalten der natürlichen und dihydrierten Alkaloide an der Spinalkatze aufzudecken. Werden nämlich bei der dezerebrierten Katze diese Alkaloide während einer in-

<sup>1</sup> ZARAFONETIS und Mitarbeiter<sup>3</sup> sowie MAY und WALLANCE-OVEN<sup>4</sup> verabfolgten PABA längere Zeit hindurch ebenfalls *per os* in großen Dosen, teils in Form ihres Natriumsalzes, und berichten, daß selbst bei 30–60 mg % erreichendem Serumniveau die Leukozytenzahl auf die normalen Werte herabgesetzt werden konnte. Diese Autoren erwähnen, daß bei myeloiden Leukämien die Wirkung eine bessere ist. Nach Absetzen der Behandlung beginnt die LZ prompt zu steigen.

<sup>2</sup> E. KELEMEN und M. TÉNYI, Nature, vor der Veröffentlichung.

<sup>3</sup> C. J. D. ZARAFONETIS u. Mitarb., Blood 3, 780 (1948).

<sup>4</sup> H. B. MAY und J. WALLANCE-OVEN, Lancet 2, 607 (1948).

<sup>1</sup> E. ROTHLIN, Bull. Schweiz. Akad. med. Wissensch. 2, (fasc. 4), 249 (1946/47).

travenösen Adrenalininfusion, d. h. während der Adrenalinblutdrucksteigerung, ebenfalls i. v. injiziert, so ergibt sich folgendes: alle natürlichen Alkaloide (Ergotamin, Ergosin, Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin) steigern vorerst den Blutdruck zusätzlich, und nach Absetzen der Adrenalininfusion bleibt der Blutdruck infolge der vasokonstriktorischen Wirkung dieser Alkaloide in der Regel noch mehr oder weniger lang erhöht. Wird unter

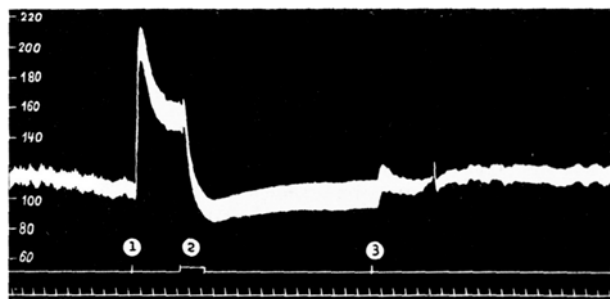


Abb. 1. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:200 000 während 20 Min. (total 31,5 cm<sup>3</sup>). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Ergotamin

denselben Bedingungen das entsprechende Dihydroderivat in derselben Dosis verabreicht, so tritt unmittelbar im Anschluß an die Injektion eine Blutdrucksenkung ein, die selbst unter den Ausgangswert gehen kann, und nach Absetzen der Adrenalininfusion fehlt die sekundäre Drucksteigerung. Die Abb. 1 und 2 illustrieren diese Verhältnisse für das Ergotamin (Abb. 1) und das entsprechende Dihydroderivat Dihydroergotamin (Abb. 2).

Die Monotonie der Wirkungsweise der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide auf den Blutdruck der dezerebrierten Katze läßt sich somit durch eine künstliche sympathikomimetische Blutdrucksteigerung – Adrenalininfusion –, welche gewissermaßen den zentralen sympathischen Gefäßtonus ersetzt, durchbrechen. Auf diese Weise wird eine *qualitative Differenzierung* zwischen natürlichen und dihydrierten Alkaloiden erzielt, indem sich unter der sympathikotonen (Adrenalin) Belastung am dezerebrierten Tier die *natürlichen* Alkaloide gleichsinnig und immer noch gefäßverengernd erweisen, während unter denselben Bedingungen alle *dihydrierten* Derivate gefäßweiternd bzw. blutdrucksenkend wirken.

Die direkte vasokonstriktorische Gefäßwirkung der natürlichen Alkaloide tritt auch während der sympathikotonen Belastung – Adrenalininfusion – noch in Erscheinung. Dies, trotzdem diese Alkaloide neben der direkten Gefäßmuskelwirkung auch adrenolytisch wirk-

sam sind (Adrenalinumkehr am Ganztier in Narkose oder am dezerebrierten Tier). Im Wettstreit zwischen direkter vasokonstriktorischer und adrenolytischer Wirkung überwiegt die erstere. Im Gegensatz dazu überwiegt bei den dihydrierten Mutterkornalkaloiden die adreno-sympathikolytische Wirkung, was durch den künstlichen Gefäßtonus mittels Belastung durch Adrenalin offensichtlich gemacht werden kann. Die gleichsinnige Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide an der dezerebrierten Katze ohne Adrenalininfusion findet somit ihre Erklärung im Fehlen des normalen Sympathikustonus auf die Gefäße.

Damit ist es gelungen, eine experimentelle Basis für die differente Wirkungsweise der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide beim Ganztier sowie beim Menschen zu geben. Sie bestärkt ferner unsere Auffassung über die Eignung der dihydrierten Alkaloide zur Behandlung der Hypertonie sowie der peripheren, vor allem vasospastischen Durchblutungsstörungen. Diese pathologischen Zustände sind in der Regel durch Störungen der vegetativen Regulation im Sinne einer Sympathikotonie charakterisiert. – Dieses experimentelle Vorgehen dürfte ferner auch für die Analyse anderer gefäßwirksamer Pharmaka von Bedeutung sein.

E. ROTHLIN

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel, den 15. Dezember 1948.

#### Summary

The natural alkaloids of Ergot (ergotamine, ergosine, ergocristine, ergocornine, and ergokryptine as well as their dihydrogenated derivatives increase the blood pressure of the spinal cat. During an intravenous adrenaline infusion which increases the peripheral tone of the blood vessels, the natural alkaloids, given intravenously, usually induce a rise in blood pressure of the spinal cat, while the dihydrogenated alkaloids produce a fall of blood pressure under the same conditions.

#### Ricerche preliminari sulla moschatina<sup>1</sup>

Gli estratti acetonicici o alcoolici di ghiandola salivare posteriore di *Eledone moschata* e di *Eledone Aldrovandi* contengono una sostanza dotata di potente azione ipotensiva nel coniglio, nel gatto, nel cane e anche nell'uomo, nonché di potente azione eccitante su svariati organi a muscolatura liscia (intestino tenue e crasso di coniglio, crasso di cavia, tenue di ratto, tenue di cane, crasso di piccione, utero di coniglio).

1.° Nel cane in narcosi da seconal (sale di sodio dell'acido allimetilbutilbarbiturico) basta già l'iniezione endovenosa, per kg di peso corporeo, dell'estratto ottenuto da 1–2 mg di tessuto salivare fresco per avere una netta caduta di pressione. L'animale sopporta, d'altra parte, iniezioni anche ripetute di dosi di estratto fin 1000 volte superiori. A tali dosi la pressione cade rapidamente di 50–80 mm di Hg, per tornare poi gradualmente alla norma in 30–40 min.

<sup>1</sup> Le presenti indagini sono state sovvenzionate da un contributo straordinario del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

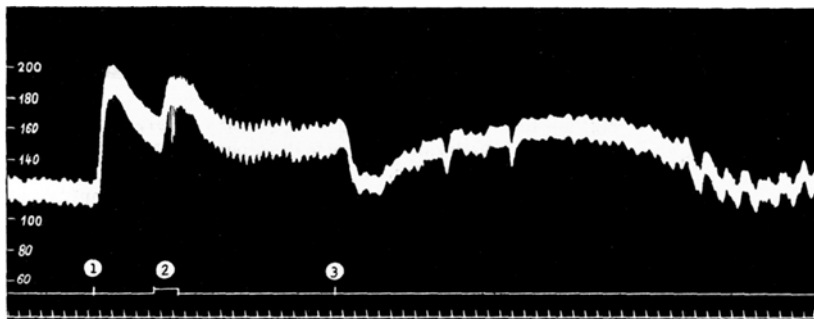


Abb. 2. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:100 000 während 20 Min. (total 26 cm<sup>3</sup>). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Dihydroergotamin