

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

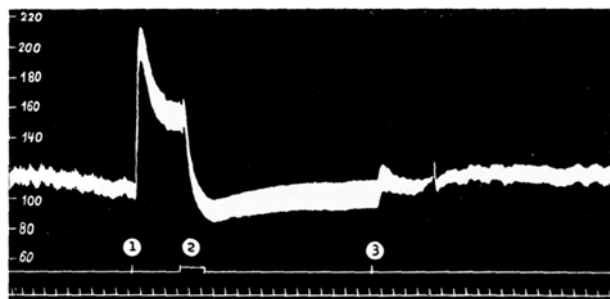


Abb. 1. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:200 000 während 20 Min. (total 31,5 cm³). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Ergotamin

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 moschatina¹

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.

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

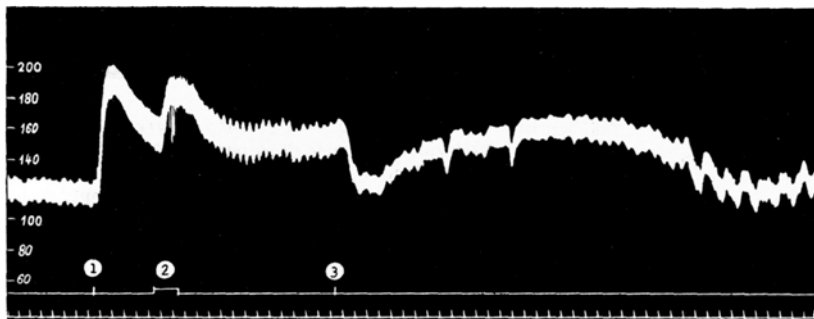


Abb. 2. Bei 1–3: Infusion von Adrenalin 1:100 000 während 20 Min. (total 26 cm³). Bei 2: intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Dihydroergotamin

Somministrazioni successive di quantità uguali di estratto non permettono di apprezzare né fenomeni di sensibilizzazione né fenomeni di tachifilassi.

Dopo iniezioni intramuscolari di quantità di estratto corrispondenti a 1 g di tessuto salivare fresco per kg di peso, la caduta massima di pressione, iniziante dopo 30–50 sec e attuantesi poi rapidamente, è all'incirca uguale a quella ottenibile per via endovenosa, ma il ritorno alla norma è assai più lento (90–120 min). A gradi non troppo accentuati di ipotensione si osserva spesso un cospicuo incremento nell'ampiezza del polso arterioso (fig. 1).

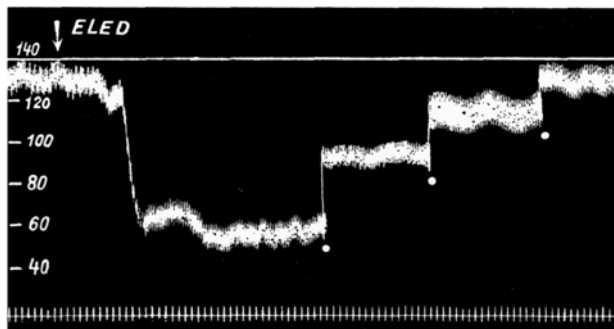


Fig. 1. – Cane di 5 kg in narcosi da seconal, 3 mg di solfato di atropina sottocute. Pressione carotidea. Alla freccia iniezione intramuscolare dell'estratto corrispondente a 5 g di tessuto salivare fresco di *Eledone*. Ai segni • arresto del chimografo per 30 min. Tempo: 10 sec.

Evidenti e persistenti cadute di pressione si hanno anche dopo iniezione sottocutanea.

Nell'uomo la modica ipotensione provocata dall'iniezione intramuscolare dell'estratto corrispondente a 1–3 g di tessuto salivare fresco è accompagnata da arrossamento del volto, da senso soggettivo di calore alla faccia e, talvolta, da lieve capogiro.

Non è ancora stata precisata, nei suoi dettagli, l'azione della sostanza ipotensiva sul cuore. È però fin d'ora possibile affermare che la funzionalità dell'organo non viene direttamente compromessa neanche da dosi massime di sostanza.

2.° L'attività eccitante sugli organi cavi a muscolatura liscia è particolarmente evidente per l'intestino crasso di coniglio (metà distale).

Il reattivo risponde con comparsa o accentuazione dei movimenti ritmici già all'introduzione, nel piccolo bagno nutritizio (9–10 cm³), dell'estratto corrispondente a 0,3–1 mg di tessuto salivare fresco.

Per dosi elevate di estratto si ha un formidabile aumento di tono e insieme la comparsa di più o meno vivaci movimenti. Aumento di tono e movimenti cessano subito quando si lavi con liquido di Tyrode fresco; persistono invece, anche per delle ore, quando non si cambi la soluzione nutritizia contenente l'estratto salivare (fig. 2).

Fenomeni in tutto analoghi si notano a carico degli altri organi a muscolatura liscia, meno sensibili peraltro del crasso di coniglio. Degno di rilievo è il fatto che l'utero di ratto, in estro e non in estro, è del tutto insensibile alla sostanza e che insensibile è anche l'intestino di *Eledone moschata* e di *Octopus vulgaris*.

3.° Per il principio attivo ora descritto viene proposto il nome di *moschatina*, dall'*Eledone moschata* in cui per la prima volta è stato individuato.

La moschatina ha le seguenti proprietà:

a) resiste all'atropina e, per quanto un pò meno, anche agli antiistaminici di sintesi (3277 R.P. e antistin);

b) resiste egregiamente, anche per qualche ora, a ebollizione in ambiente neutro. Viene invece rapidamente distrutta dagli alcali (attività residua dopo NaOH n, 5 min a 100°, = < 3% controllo), più lentamente dagli acidi (attività residua dopo HCl n, 60 min a 100°, = circa 5% controllo; dopo HCl n, 10 min a 100°, = circa 25–30% controllo);

c) non è inattivata né dai sali di diazonio, né dall'aldeide formica. L'iodato di potassio in soluzione acida la distrugge solo in parte;

d) è intensamente adsorbita dal carbone animale e discretamente dal caolino. Non viene estratta dalle sue soluzioni acquose neutre né dall'etere di petrolio, né dall'etere etilico né dal cloroformio.

4.° La moschatina è localizzata, nell'organismo dell'*Eledone*, solo nelle ghiandole salivari posteriori: muscolatura, intestino, epatopancreas, testicolo, ovaia, branchie, rene non ne contengono quantità apprezzabili.

La moschatina non è presente nelle ghiandole salivari posteriori di *Octopus vulgaris*, *Octopus macropus* e *Octopus De Filippii* né nell'organo ipobranchiale di *Murex trunculus* e *Murex brandaris*.

5.° La moschatina è già stata ottenuta, in piccola quantità, allo stato di purezza sotto forma di picrato e, verosimilmente, sotto forma di reineckato.

Il picrato di moschatina è attivo sulla pressione del cane già a dosi di 1 γ /kg e stimola il crasso di coniglio fino a diluizioni 1/30 000 000.

Saggi preliminari sembrerebbero indicare che il contenuto in moschatina (espresso in picrato) delle ghiandole salivari di *Eledone* s'aggira sui 500–1500 γ per g di tessuto fresco.

La moschatina non è un derivato della colina ma è verosimilmente un prodotto risultante dalla riunione di un'altra base azotata con un radicale ignoto, che può essere staccato nell'idrolisi alcalina. Qualche dato indurrebbe a sospettare che questo radicale possa essere identico o molto simile per la moschatina e per la murexina.

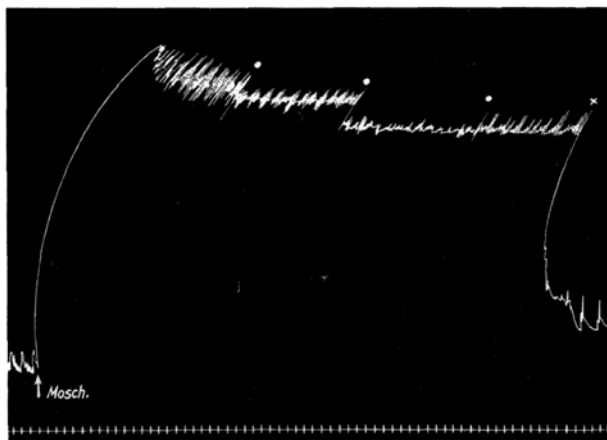


Fig. 2. – Intestino crasso isolato di coniglio, atropinizzato all'1/500 000. Alla freccia introduzione nel bagno di sospensione, 10 cm³, die 0,2 mg di picrato di moschatina. Ai segni • arresto del chimografo per 30 min; al segno x lavaggio con liquido di Tyrode fresco. Tempo: 20 sec.

6.° La moschatina è agevolmente e nettamente distinguibile, anche per via biologica, dall'acetilcolina e dalla colina, dalla murexina, dall'enteramina, dall'istamina, dai composti adenosinici, dall'octopamina e dalla tiramina, dalla sostanza antidiuretica delle ghiandole salivari, dalla callicreina, dalla sostanza P di

EULER e GADDUM ecc. Sui caratteri differenziali si insisterà diffusamente nel lavoro *in extenso*.
Le attuali ricerche sono state condotte su estratti ottenuti da quasi 1500 g di ghiandole salivari fresche, rimosse da oltre 1200 esemplari di *Eledone*.

V. ERSPAMER

Istituto di Farmacologia dell'Università di Bari, agosto 1948.

Summary

Moschatine, a new powerful hypotensive and intestine-stimulating agent, was found in extracts of posterior salivary glands of *Eledone moschata* and *Eledone Aldrovandi*.
Extracts prepared from other tissues and organs of *Eledone* are quite ineffective.
The substance is also wanting in salivary extracts of *Octopus vulgaris*, *Octopus macropus* and *Octopus De Filippii* as well as in extracts from the hypobranchial body of *Murex trunculus* and *Murex brandaris*.
Moschatine was isolated as highly active picrate and, probably, as reineckate. It is not a choline derivative.
The *moschatine* content of the salivary extracts of *Eledone* varies, when expressed in picrate, between 500 and 1500 γ per g fresh tissue.

Toxicity of Raw Kidney-Beans

In feeding experiments with diets containing raw or autoclaved kidney-beans (*Phaseolus vulgaris*) we found that they are toxic for rats, producing rapid loss of weight and even death after a short time. As KLOSE and coworkers¹ reported recently on a fraction from Lima beans that retarded the growth of rats, we want to present some of our findings.
Each experimental group consisted of 2 male and 2 female Sprague Dawley rats, individually housed in screen-bottomed cages. Food and water were given *ad libitum*. The diets were made to contain 12% protein (about 40% of beans) with the given amount of dried and ground-beans; moreover, the following ingredients were added:— salts 44%, NaCl 1%, l-methionine 0.3%, cotton seed oil containing 0.5% of oleum percomorphum 4%, sucrose 20%, 10 crystallized B-vitamins as indicated earlier² and corn starch to make up to 100%. In addition,

Table I
Weight changes and food consumption of rats fed with diets containing black kidney beans

Group No.	Diet	Body weight change/day/animal	Food consumption/day/animal
1	Raw beans	−5.1 g	1.1 g
2	Autoclaved beans	−1.3 g	5.6 g
3	Cooked beans	+2.3 g	7.7 g
4	Alcohol extracted beans . .	−1.7 g	4.7 g
5	Raw beans + 20% casitone	−1.5 g	6.0 g
6	Raw beans + 20% casein .	+0.2 g	5.2 g

¹ A. A. KLOSE, J. D. GREAVES, and H. L. FEVOLD, Science 108, 88 (1948).
² W. G. JAFFÉ and C. A. ELVEHJEM, J. Biol. Chem. 169, 287 (1947).

3 drops of liver extract were given 3 times weekly by dropper. Additions to the diet were made at the expense of corn starch. In the experiments reported in Table II, a soy meal-corn ration¹ to which 20% of raw kidney-beans had bean added at the expense of the whole ration, was used.
Groups 1–3, presented in Table I, are typical for the pronounced difference of weight changes between animals receiving raw, autoclaved (10 minutes at 115°C), or cooked beans. Similar results were obtained with 7 samples including black, white, and red kidney-beans. Animals kept on the raw bean diet died within less than 10 days. Group 4 shows that alcohol extraction (8 hours) did not remove the toxic principle. The results from groups 5 and 6 demonstrate that even 20% of a tryptic casein digest (Casitone "Difco") did not prevent completely the loss of weight, and that casein was somewhat more active. This and the very severe growth retardation produced by raw beans make it improbable that proteolytic enzyme inhibition is the explanation for the toxic effect. No hydrocyanic acid or alcaloids could be detected by routine analytical methods.

Table II
Comparison between highest dilution of bean-extracts capable of agglutination of washed red blood cells and growth of rats fed a soy meal-corn ration containing 20% of the same raw beans

Bean sample	Highest dilution agglut.		Growth/day/animal
	Rat blood cells	Horse blood cells	
47–166 (black) . . .	1:150	1:5000	0.10
Orlandilla (black) . .	1:800	1:22000	0.17
Controls			3.5

Hemagglutinins but no toxins have been reported by several authors to occur in beans². All samples used in the present study had agglutinating activity, but preliminary experiments did not reveal evidence for a quantitative correlation between the hemagglutinating and growth-retarding properties (Table II).
None of the following legumes showed growth-retarding effects comparable to those observed with kidney-beans:— *Phaseolus aureus*, *Phaseolus angularis*, *Vigna sinensis*, *Pisum sativum*, *Cajanus indicus*, *Cicer arietinum*, *Lens esculenta*, *Glycine soja*. W. G. JAFFÉ

División de Química, Sección de Química de Nutrición
Ministerio de Agricultura y Cría, Caracas, Venezuela,
September 26, 1948.

Zusammenfassung

Ratten, die mit einer Diät ernährt wurden, die ca. 40% trockene, gemahlene, rohe Bohnen (*Phaseolus vulgaris*) enthielt, verloren sehr schnell an Gewicht und starben nach weniger als 10 Tagen. Autoklavierte Bohnen verursachten einen geringeren Gewichtsverlust und gekochte erlaubten ein normales Wachstum. Alkohol-extraktion, Casein oder tryptisch verdautes Casein konnten den toxischen Effekt nicht völlig neutralisieren. Es konnte keine quantitative Beziehung zwischen Bohnenagglutininen und Wachstumsdepression gefunden werden.

¹ W. G. JAFFÉ and C. A. ELVEHJEM, J. Biol. Chem. 169, 287 (1947).
² O. WIENHAUS, Biochem. Z. 18, 288 (1909).