

Stoffwechsel normaler Ratten selbst von der einmaligen Injektion von 1 mg unbeeinflusst bleibt. Schilddrüsenlose Tiere sind daher einmaligen Thyroxingaben gegenüber mehr als 500mal so empfindlich als normale. Prüft man die Wirkung wiederholter Gaben, so ist der Unterschied bedeutend geringer und den Angaben von MEYER und WERTZ etwa entsprechend.

Substances synaptolytiques, curarisantes et nicotinolytiques

On sait que différentes substances, parmi lesquelles la nicotine, le di-isopropylfluorophosphonate (DFP)¹, le hexa-éthyltétraphosphonate (HETP)² et l'acétylcholine, excitent les synapses ganglionnaires végétatifs et peuvent les paralyser ensuite.

D'autres substances paralysent les synapses autonomes périphériques, sans les stimuler d'abord. Parmi ces substances signalons le tétra-éthylammonium (TEA)³, le diéthylaminoéthyl-ester de l'acide phényl-cyclopentane carboxylique (Parpanit)⁴, la phénothiazinyl-éthyl-diéthylamine (2987 R. P. ou Diparcol)⁵, la tubocurarine, la méthyltubocurarine⁶, le diiodoéthylate de bis(quinoléyl-8')-1,5-pentane (3381 R. P.)⁷ et le lauryl-diméthyl-aminoéthanol (764 L.)⁸. Le Parpanit et le Diparcol paralysent également les éléments périphériques de l'innervation post-synaptique du parasymphatique (action atropinique), et dépriment les centres nerveux moteurs (action anticonvulsive)⁹. Parmi ces substances synaptolytiques, certaines (tubocurarine, méthyltubocurarine, 3381 R. P. et 764 L.) sont également curarisantes, alors que les autres ne le sont pas.

Signalons, d'autre part, une substance synthétique, le triiodure de tri(triéthylammoniumméthoxy)-1, 2, 3- benzène (2559 F.), qui est très curarisant, tout en n'étant pas synaptolytique¹⁰. Les propriétés curarisantes et synaptolytiques ne sont donc pas liées l'une à l'autre.

Remarquons également que ces substances synaptolytiques et curarisantes sont dépourvues de propriétés anticholinestésiques, à l'exception du Diparcol qui inactive, d'une manière sélective, la «pseudo-

cholinestérase» *in vitro* et *in vivo*, sans inhiber la «vraie cholinestérase»¹. Ces faits montrent que l'action curarisante et synaptolytique est indépendante de l'action anticholinestésique.

Parmi les substances synaptolytiques et curarisantes, certaines possèdent une action antagoniste très prononcée vis-à-vis de la nicotine et les substances nicotiniques.

Nous avons observé que le Parpanit² et le Diparcol³ protègent l'organisme vis-à-vis de très fortes doses de nicotine et de substances nicotiniques (acétylcholine, autres dérivés cholinergiques de la choline, DFP, HETP, hordénine, pilocarpine). Ces composés nicotinolytiques empêchent la bradycardie, les irrégularités cardiaques, la fibrillation cardiaque, l'hypertension, le bronchospasme, l'hyperpéristaltisme, la salivation, le myosis, les convulsions et les trémulations musculaires, provoqués par la nicotine et les substances nicotiniques, particulièrement le DFP. Le Parpanit et le Diparcol protègent également, mais à un moindre degré, le centre respiratoire contre l'action paralysante des substances nicotiniques.

Les curarisants synaptolytiques (tubocurarine, méthyltubocurarine, 3381 et R. P. 764 L.) possèdent les mêmes propriétés que le Parpanit et le Diparcol, mais ne protègent pas contre les actions muscariniques que certaines substances nicotiniques (acétylcholine et dérivés de la choline) possèdent également.

Le tétra-éthylammonium, substance synaptolytique très active, mais non curarisante, protège contre la bradycardie, le bronchospasme, l'hyperpéristaltisme, la salivation, l'hypertension et le myosis nicotiniques, mais ne protège pas contre les convulsions et les trémulations musculaires nicotiniques. Le 2559 F., curarisant non synaptolytique, protège contre les convulsions et les trémulations musculaires, mais non contre les autres actions nicotiniques.

Ajoutons que l'atropine protège contre la bradycardie, le bronchospasme, l'hyperpéristaltisme, la salivation et le myosis nicotiniques, mais non contre l'hypertension artérielle, les convulsions et les trémulations musculaires nicotiniques.

C. HEYMANS et G. VAN DEN HEUVEL

Institut de pharmacologie de l'Université de Gand (Belgique), le 14 février 1949.

Summary

Diethylaminoethyl ester of phenyl-cyclopentane carboxylic acid (Parpanit) and diaminoethylphenothiazine (2987 R. P., Diparcol), substances paralyzing the autonomic synapses, the postsynaptic cholinergic innervation and the motor centers, protect very actively against nicotinic and cholinergic intoxication. Parpanit has no anticholinesterase action, while Diparcol inactivates selectively pseudo-cholinesterase *in vitro* and *in vivo*.

Curarizing and synaptolytic agents as tubocurarine, methyltubocurarine, diiodoethylate of bis (quinoleyl-8'-1,5-pentane) (3381 R. P.) and lauryl-dimethyl-aminoethanol (764 L.), protect against nicotinic intoxication,

¹ C. HEYMANS, R. PANNIER et R. VERBEKE, Arch. int. Pharmacodyn. 72, 405 (1946). – C. HEYMANS et J. JACOB, ib. 74, 233 (1947). – R. VERBEKE, ib. 75, 415 (1948); ib. 79, 1 (1949).

² R. VERBEKE et Z. VOTAVA, ib., sous presse (1949).

³ G. H. ACHESON et G. K. MOE, J. Pharmacol. 84, 189 (1945); 87, 220, 273 (1946). – R. E. BOELAERT, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 417 (1948).

⁴ R. DOMENJOZ, Schweiz. med. Wschr. 50, 1282 (1946). – C. HEYMANS et G. R. DE VLEESCHOUWER, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 413, 307 (1948).

⁵ H. GILMAN et D. A. SHIRLEY, J. Amer. Chem. Soc. 66, 888 (1944). – D. BOVET, J. FOURNEL et P. CHARPENTIER, Thérapie 2, 115 (1947). – C. HEYMANS, J. J. ESTABLE et S. CASTILLO DE BONNEVEAUX, C. R. Soc. biol. Montevideo (25 nov. 1948); Science 109, 122 (1949) Arch. int. Pharmacodyn., sous presse (1949).

⁶ C. HEYMANS, H. MAZZELLA et E. MIGLIARO, C. R. Soc. Biol. Montevideo (25 nov. 1948); Arch. int. Pharmacodyn., sous presse.

⁷ D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et R. HORCLOIS, C. R. Acad. Sci. 1, 597; 2, 1733 (1947). – A. VAN DEN OOSTENDE, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 419 (1948).

⁸ L. BHAN et coll., ib., sous presse (1949). – M. J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT, ib., sous presse (1949). – G. VAN DEN HEUVEL, ib., sous presse (1949).

⁹ C. HEYMANS, J. J. ESTABLE et S. CASTILLO DE BONNEVEAUX, C. R. Soc. biol. Montevideo (25 nov. 1948); Science 109, 122 (1949); Arch. int. Pharmacodyn., sous presse (1949).

¹⁰ D. BOVET, F. DEPIERRE et Y. DE LESTRANGE, C. R. Acad. Sci. 2, 74 (1947). – A. VAN DEN OOSTENDE, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 419 (1948).

¹ C. HEYMANS, J. J. ESTABLE et S. CASTILLO DE BONNEVEAUX, C. R. Soc. biol. Montevideo (25 nov. 1948); Science 109, 122 (1949); Arch. int. Pharmacodyn., sous presse (1949). – J. J. GORDON, Nature 162, 146 (1948).

² C. HEYMANS et G. R. DE VLEESCHOUWER, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 413, 307 (1948).

³ C. HEYMANS, J. J. ESTABLE et S. CASTILLO DE BONNEVEAUX, C. R. Soc. biol. Montevideo (25 nov. 1948); Science 109, 122 (1949); Arch. int. Pharmacodyn., sous presse (1949).

but do not suppress the muscarinic actions of cholinergic agents.

Triiodate of tri(tri-ethylammonium-methoxy)-1,2,3-benzene (2559 F.), curarizing, but not synaptolytic substance, protects only against nicotinic convulsions and muscular fasciculations.

Tetra-ethyl-ammonium, synaptolytic substance, protects only against synaptic stimulations induced by nicotinic agents.

Atropine protects against nicotinic and muscarinic actions of nicotinic substances, but not against nicotinic convulsions and muscular fasciculations.

The curarizing and synaptolytic substances as well as atropine do not inhibit cholinesterases. Thus no correlation exists between anticholinesterase, synaptolytic and nicotinolytic properties.

Reduktionsfähigkeit des Urins bei Nierenkrankheiten

Bei Normalkindern schwankt die Reduktionsfähigkeit des Urins zwischen 10 und 200 mg v. H. nach HAGEDORN-JENSEN (auf Glukose umgerechnet). Parallel mit der Reduktionsfähigkeit nehmen auch Gesamtstickstoffgehalt, Bisulfitbindungsfähigkeit und Gesamtketongehalt des Urins zu.

Bei Nephritis werden die stickstoffhaltigen Substanzen schlecht ausgeschieden, weil die Menge des Glomerulusfiltrats verringert ist und auch die tubuläre Resorption zunehmen kann¹. Bei Nephrose kann die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffe erhöht sein, was mit dem Eiweiß- und Aminosäureverlust des Organismus zusammenhängen mag².

Da die Reduktion des eiweiß- und zuckerfreien Urins vor allem durch die Reduktion von stickstoffhaltigen Stoffen bedingt ist, bestimmten wir den Reduktionswert von 0,1 cm³ Urin nach HAGEDORN-JENSEN bei Kranken, die das klinische Bild von Nephritis bzw. Nephrose aufwiesen.

13 nierenkranke Kinder wurden von diesem Gesichtspunkt aus untersucht. Bei 2 bestand klinisch eine klassische Nephrose, bei 4 eine Mischform, bei den übrigen eine Glomerulonephritis. Im Urin von 1008–1010 spez. Gewicht fanden wir bei Nephritis im allgemeinen niedrige Reduktionswerte (26, 44, 48, 50, 60, 86, 145 mg v. H.). Bei Nephrose waren die Reduktionswerte bei gleichfalls niedrigem spez. Gewicht – in schwerem Allgemeinzustand – über 380 mg v. H. im eiweißfreien Urin. Glukose kam als reduzierender Stoff nicht in Betracht, wie es durch Gärungsproben bewiesen werden konnte. Bei Nephrose war Verschlimmerung und Besserung des Zustandes durch die Zunahme bzw. Abnahme des Reduktionswertes gekennzeichnet. Dieses Zeichen trat früher ein als die Zu- bzw. Abnahme der Eiweißausscheidung. Im Urin von hohem Reduktionswert war die Ausscheidung der nichteiweißartigen stickstoffhaltigen Substanzen hoch. Allerdings, die hohen Reduktionswerte lassen sich weder durch die Harnsäurewerte allein noch durch die kreatinin- oder sogar die bisulfitbindenden Substanzen allein erklären. Untersuchungen zur Identifizierung der reduzierenden Stoffe sind im Gange. Der Reduktionswert des Urins hat nun bei Nierenkrankheiten eine diagnostische Bedeutung.

¹ P. GÖMÖRI, M. FÖLDI und G. SZABÓ, Orvosok Lapja 4, 258 (1948).

² S. P. GOTTFRIED, J. STEIMANN und B. KRAMER, Amer. J. Dis. Childr. 74, 283 (1947).

³ L. E. FARR, J. Paed. 17, 734 (1940).

Darüber hinaus kommt dem Reduktionswert auch eine prognostische Bedeutung zu, da er bei Besserungen und Verschlimmerungen ab- bzw. zunimmt.

Es hat den Anschein, daß die Vermehrung von nicht-eiweiß- und nichtzuckerartigen reduzierenden Stoffen im Urin ein empfindliches Zeichen des pathologischen Eiweißzerfalls darstellt.

L. BARTA

Universitätskinderklinik Budapest, den 20. Januar 1949.

Summary

The quantity of the non-protein and non-carbohydrate reducing substances is in the urine, generally, low in nephritis but high in nephrosis. In our view, the high reductive capacity of the urine may be considered as a symptom of the pathologic protein decomposition.

DISPUTANDA

Zur Frage der Beziehungen zwischen Anfällen von Spasmophilie und ultravioletter Sonnenstrahlung

Unter diesem Titel erhebt MÖRIKOFER in Exper. V/2, S. 86 (1949), mehrere Einwände gegen die Beweisführung unserer Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen meteorologischen Faktoren und spasmophilen Krämpfen, die wir in dieser Zeitschrift kurz zusammengefaßt und in den Acta Paed. Lat. 7, 11 (1948) ausführlicher veröffentlicht haben.

Gegen diese Einwände glauben wir folgendes bemerken zu müssen:

1. In unserer ausführlicheren Veröffentlichung werden wohl alle von MÖRIKOFER angeführten meteorologischen Gesichtspunkte ausdrücklich, wenn auch kurz, diskutiert. Trotz der gar nicht verheimlichten Ungenauigkeit der Berechnung (die übrigens nicht, wie MÖRIKOFER unzutreffend annimmt, die Bewölkung des Himmels vernachlässigt¹), heben wir deshalb die überraschende Tatsache hervor, daß nur das grob errechnete UV, nicht aber irgendeine der originalen meteorologischen Daten, die uns zur Verfügung standen², mit den Krampfanfällen auf statistisch gesicherte Weise in Zusammenhang zu bringen war, weil unsere Beobachtung auf dem relativen Vergleich zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen von je 330 mit den mit der gleichen Ungenauigkeit berechneten UV-Tagesdosen beruht. Dies dürfte wohl unsere Annahme einer reellen Zunahme des UV im Außenklima rechtfertigen und die genaue Kenntnis der absoluten Werte entbehren lassen.

2. Wenn wir dann annehmen, daß ein größerer UV-Reichtum des Außenklimas letzten Endes eine D-Vitamin-Wirkung im Organismus leichter zustande kommen lasse, dann kann diese Annahme doch nicht als sinnlos gelten, weil ja das UV direkt (durch Bestrahlung der Haut im Freien oder durch offene Fenster), aber auch indirekt (z. B. über die Bildung von D-Vitamin im Organismus weidender Kühe oder sich ins Freie begebender Mütter und Abscheidung des Vitamins in die Milch) wirken kann. Das Innenklima ist somit kein

¹ Siehe Seite 21 unserer zitierten Arbeit, wo wir eine Korrektur von —5,6% diffusen UV pro 1/10 Bewölkung (nach BÜTTNER) vornehmen.

² Und zwar: Barometerstand, Temperatur *min* und *max*, Feuchtigkeit relativ und absolut, Bewölkung, Niederschläge, Sonnenstunden und deren Verteilung.