

3° L'extrazione rénale du *p*-aminohippurate ne diminue pas à la suite de l'injection i. v. de 0,7 mg de CCK chez un hypertendu (tableau II). Ce fait signifie que la chute de C_{PAH} n'est pas due à un défaut d'excrétion tubulaire ni à l'ouverture de «shunts», mais qu'elle est réellement l'expression d'une ischémie rénale.

Conclusions

Des doses de 0,4 à 1,0 mg de DHE, DHO et CCK peuvent provoquer chez l'homme sain et hypertendu une réduction marquée du flux sanguin rénal. L'action constrictrice s'exerce principalement sur l'artère efférente. Il ne nous est pas possible actuellement de dire dans quelle mesure l'ischémie rénale contribue à l'hypertension légère observée dans ces conditions. S'il existait une relation, on pourrait concevoir au moins 2 mécanismes, soit que l'accroissement de la résistance rénale suffise par lui-même à élever de façon appréciable la résistance périphérique totale, soit que l'ischémie du rein provoque la libération de substances vasopressives. F. REUBI

Clinique médicale de l'Université de Berne, le 24 février 1949.

Summary

The effects of dihydrogenated ergot derivatives (DHE, DHO, and CCK) upon the renal circulation have been investigated in normotensive and hypertensive patients, using the clearance techniques. Doses of 0.4–1.0 mg reduce the renal plasma flow markedly and increase the filtration fraction and the renal arteriolar resistance. The rise in blood pressure above the control levels occurring after a transitory fall might tentatively be explained on the basis of renal ischaemia.

Azione del

2-*N*-fenil-*N*-benzil-aminometil-imidazolo sulla diuresi sperimentale¹

Nel quadro delle ricerche condotte in questo Istituto² sugli effetti del 2-*N*-fenil-*N*-benzil-aminometil-imidazolo e di altre sostanze antagoniste all'istamina in taluni reattivi biologici, si è esteso lo studio della loro azione sulla diuresi sperimentale nel coniglio a dieta costante.

Le sostanze studiate sono state le seguenti:

1° 2-*N*-fenil-*N*-benzil-aminometil-imidazolo (*Antistin*).

2° R. P. (*N*-dimetil-amino-2-propil-tiodifenilamina) (3277).

3° *N*-parametossibenil-*N*-dimetilaminoetilamino-piridina (*Neoantergan*).

4° *N*-benzil-*N*-(dietilaminoetil)-anilina (2323).

La diuresi fu seguita attraverso il cateterismo vescicale che permette di seguire goccia a goccia l'eliminazione delle urine.

Quali diuretici furono usati il sale sodico dell'acido trimetilciclopentadecarbonio allilamido-mercurio (Novurit), la 1,3-dimetilxantina (Teocina), il cloruro di sodio e l'acqua.

¹ Nota preliminare.

² V. ERSFAMER e A. PAOLINI, Exper. 2, 455 (1946); Azione inibitrice di sostanze antiistaminiche nell'edema polmonare sperimentale da adrenalina. – IV Congresso Soc. ital. di Farmacologia, Roma, 15 Ottobre 1947. – F. DORDONI, Boll. Ocul. 25, 1120 (1948).

Le conclusioni sono le seguenti:

1° Il 2-*N*-fenil-*N*-benzil-aminometil-imidazolo ed altri composti di comune proprietà antiistaminica somministrati per via endovenosa (mg 5–10/kg) o sottocutanea (mg 50–80/kg) a conigli fino a dosi tollerate (al massimo lievi fatti convulsivi) non lasciano rilevare alcuna influenza sulla diuresi normale.

2° Le stesse sostanze iniettate sottocute alle dosi indicate prima della introduzione di diuretici mercuriali (Novurit cm³ 0,05/kg) oppure somministrati nelle vene contemporaneamente ad essi (stessa dose), riducono l'effetto diuretico fino ad impedirlo completamente.

3° L'azione antidiuretica si prolunga per 4–5 ore circa. In qualche caso al termine di 2 o 3 ore, si verifica uno sblocco improvviso della diuresi che ha portato ad imponente emissione di urine (60 cm³ in 15 min.).

4° Somministrando una seconda volta i preparati prima dello sblocco si prolunga l'azione antidiuretica.

5° Questa azione antidiuretica resta limitata ai diuretici mercuriali. I diuretici purinici (teocina) che provocano nel coniglio intensa diuresi (g 0,05/kg) superiore in alcuni casi a quella mercuriale, non risultano ostacolati dalla iniezione endovenosa dell'*Antistin*. L'eliminazione delle urine si svolge immodificata come nei controlli. Anche la diuresi salina (cm³ 20 di cloruro di sodio 9% per os) e quella acquosa (cm³ 50 per os) molto evidenti nei controlli, non vengono influenzate.

6° La somministrazione del *N*-benzil-*N*-(dietil-aminoetil)-anilina (2323), (mg 10/kg i. v.) la cui azione verso i tests farmacologici dell'istamina è notevolmente inferiore a quella delle altre sostanze, svolge un'azione antidiuretica molto modesta.

Il differente effetto delle sostanze studiate sulla diuresi suggerisce un carattere differenziale importante fra i diuretici mercuriali, i purinici, l'acqua ed il cloruro di sodio.

La vigente attribuzione «antiistaminica» delle sostanze esaminate apre il quesito della partecipazione istaminica alla diuresi mercuriale.

A. PAOLINI

Istituto di Farmacologia, Università di Roma, il 8 aprile 1949.

Summary

(1) Using the 2-phenylbenzylaminomethyl-imidazolin methansulfonic and other substances having the same antagonistic properties against histamine, the author has succeeded in delaying the mercurial diuresis in rabbits. Purinic and saline diuretics as well as water were not affected in their action.

(2) In the light of these findings it is also possible to differentiate the pharmacologic mechanism of the mercurial diuretics from those of the purinic diuretics and water.

Über die Verwendung von Radiojod (J^{131}) als Indikator der Schilddrüsenfunktion nach Einwirkung von Gonadotropin, männlichem und weiblichem Sexualhormon

Die innersekretorischen Drüsen beeinflussen sich gegenseitig durch mannigfaltige Wechselwirkungen, wobei oft die Hypophyse die übergeordnete Rolle spielt. Dies trifft namentlich für die bereits gut erforschten Zusammenhänge zwischen der Hypophyse und den Keimdrüsen einerseits (gonadotrope Hormone) sowie der

Hypophyse und der Schilddrüse andererseits (thyreotropes Hormon), zu.

Wir haben nun versucht, durch die Bestimmung der relativen Speicherung (uptake) von Radiojod¹ J¹³¹ in der Thyreoidea² quantitative Angaben über die Schilddrüsenfunktion zu erhalten, welche Rückschlüsse auf die Hypophysentätigkeit gestatten. Dieses Vorgehen schien uns aussichtsreich, um zu untersuchen, ob injizierte Sexualhormone, welche hemmend auf das gonadotrope Hormon der übergeordneten Hypophyse wirken, auch die Ausschüttung des thyreotropen Wirkstoffes einschränken, d. h. eine Bremsung der Hypophysenfunktion *in toto* bewirken. Dies ist schon deshalb von praktischem Interesse, weil man annimmt, daß die im Klimakterium auftretenden Beschwerden auf einer Hypersekretion der Hypophyse beruhen, die durch den Wegfall der hemmenden Rückwirkung der Keimdrüsen bedingt ist. Auf diese Weise könnte man am Laboratoriumstier wertvolle Anhaltspunkte über die zu erwartende klinisch-therapeutische Wirksamkeit von Präparaten zur Bekämpfung der klimakterischen Ausfallserscheinungen gewinnen.

Die zunächst an einer kleinen Versuchsreihe unternommenen Tierexperimente haben die Annahme einer generellen Hemmung der Hypophyse bestätigt. Trotz der kleinen Zahl der verwendeten Tiere können die erzielten Resultate in Anbetracht der hohen Genauigkeit der Indikatorenmethode bereits als gesichert angenommen werden, weshalb sie, auch weil sie neue methodische Gesichtspunkte darstellen, mitgeteilt werden. Zu einem späteren Zeitpunkt soll über die Fortsetzung dieser Untersuchungen an einem größeren Tiermaterial berichtet werden.

Tierversuche. Als Untersuchungsmaterial dienten ausgewachsene weibliche Ratten von 170 bis 295 g Körpergewicht. Die Tiere wurden während der ganzen Versuchsdauer jodfrei ernährt und zweimal wöchentlich während zwei Monaten mit verschiedenen Hormonen subkutan injiziert. Verwendet wurden

1. Gonadotropin «Ciba», 100 E *pro dosi*, total 2000 E,
2. Perandren, 5 mg *pro dosi*, total 90 mg,
3. Ovocyclin, 0,5 mg *pro dosi*, total 10 mg.

Diese Mengen entsprechen, umgerechnet pro kg Körpergewicht, etwa einer 25–100fachen mittleren Dosis beim Menschen.

Am Ende der Vorbereitungsperiode wurde jedem Tier durch Schlundsonde in 1 cm³ Lösung ca. 15–20 µc trägerfreies radioaktives Jod verfüttert und eine gleiche Menge als Standard beiseite gestellt. Die Tiere wurden nach 47 Stunden getötet und die Schilddrüse auspräpariert. Die Radioaktivität der Thyreoidea wurde in einem konstanten Abstand von 6,5 cm mit einem Geiger-Müller Zählrohr gemessen und mit dem Standardpräparat bei identischer Meßgeometrie verglichen. Zwischen dem Zählrohr und dem Präparat befand sich ein Hartholzwürfel von 5 cm Kantenlänge. Es wurde somit nur auf die γ-Strahlung abgestellt, wobei der Zählfehler der Apparatur in üblicher Weise korrigiert wurde. Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

¹ Das verwendete Radiojod (J¹³¹, $\frac{T}{2}$ = 8 Tage) wurde uns in zuvorkommender Weise von der U. S. Atomic Energy Commission, Oak Ridge, Tenn., geliefert.

² J. PERLMAN, J. L. CHAIKOFF und M. E. MORTON, J. Biol. Chem. 139, 433 (1941).

Stöße pro Minute

Injiziertes Hormon	Standardpräparat der verabreichten Menge J ¹³¹	Von der Schilddrüse aufgenommen	Aufnahme %
Kontrolle	1028	538	52,3%
Perandren	569	181	31,9%
Ovocyclin	569	124	21,8%
	706	87	12,4%
Gonadotropin	580	217	37,4%
	580	243	41,9%

Es zeigt sich also, daß die Behandlung mit starken Dosen von Sexualhormonen eine deutliche Hemmung der Jodspeicherung in der Schilddrüse bewirkt. Am stärksten ausgeprägt ist dieser Effekt für das Follikelhormon. Die histologischen Untersuchungen scheinen diese Tatsache zu bestätigen, indem bei den mit Sexualhormon behandelten Tieren eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüsenbläschen im Vergleich zum normalen Bild festgestellt werden konnte. Auch zeigen die Epithelien morphologisch die Merkmale reduzierter Aktivität. (Die Thyreoidea der mit Gonadotropin behandelten Ratten wiesen dagegen eher leicht vergrößerte Bläschen auf.)

Es ist anzunehmen, daß diese Wirkung dadurch zustande kommt, daß die Hypophyse als Ganzes und damit auch die Ausschüttung des thyreotropen Hormons gehemmt wird. Immerhin wäre theoretisch auch eine direkte Beeinflussung der Thyreoidea durch die verabreichten Sexualhormone denkbar. Versuche, am hypophysektomierten Tier den Gegenbeweis zu erbringen, müssen von Anfang an daran scheitern, daß die Hypophysektomie auch die Ausschaltung des thyreotropen Faktors und damit eine wesentliche Herabsetzung der Jodspeicherung bewirken muß¹. Wir haben daher an einem *in vitro*-Test mit überlebendem Schilddrüsen-gewebe² zu beweisen versucht, daß eine direkte Einwirkung auf die Thyreoidea nicht stattfindet.

Versuchsanordnung. Von einem frisch geschlachteten Ochsen wurde sofort die Schilddrüse entnommen und in körperwarmer Ringer-Lösung aufgefangan. Nach der von MORTON und CHAIKOFF³ angegebenen Technik wurde das Drüsengewebe in möglichst gleichmäßige Stücke zerlegt und diese in je 3 cm³ Ringer-Lösung gebracht, der die entsprechenden Hormone⁴ zugesetzt wurden. Die Konzentration entsprach der theoretisch höchstmöglichen Blutkonzentration bei den Versuchstieren. Die Gewebstücke wurden während je ein und zwei Stunden bei 37° C in der hormonhaltigen Ringer-Lösung belassen, der wir nachher ca. 20 µc trägerfreies Radiojod zusetzten. Nach einer Stunde wurde die Gesamtaufnahme des Jods mit der gleichen Meßanordnung wie bei den Versuchen an der Rattenschilddrüse gemessen und direkt mit einem Standard verglichen. Die Aufnahme von Jod in den Gewebstückchen betrug durchschnittlich 29% der zugesetzten Jodmenge. Die Schwankungen waren gering und zeigten keinerlei Gesetz-

¹ C. P. LEBLOND, P. SUE und A. CHAMORRO, C. R. Soc. biol. Paris 133, 540 (1947).

² H. SCHACHNER, A. L. FRANKLIN und J. L. CHAIKOFF, Endocrinol. 34, 159 (1944).

³ M. E. MORTON und J. L. CHAIKOFF, J. Biol. Chem. 147, 1 (1943).

⁴ Von der «Ciba» wurde uns in freundlicher Weise Fenocyclin-Na und Testosteronglukosid, welche beide wasserlöslich sind, zur Verfügung gestellt.

mäßigkeit. Unterschiede zwischen den Kontrollstücken ohne Hormone und den Geweben aus den Hormonlösungen waren nicht feststellbar. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß die Hemmung der Schilddrüsenfunktion auf dem Umweg über die Hypophyse erfolgt. Das Verfahren gibt somit Aufschluß über die hemmende Wirkung, welche Sexualhormone oder andere Substanzen auf die Hypophyse ausüben.

J. H. MÜLLER und H. AEPPLI

Radiologische Abteilung und Hormonlaboratorium der Universitätsfrauenklinik, Zürich, den 11. März 1949.

Summary

The function of the pituitary gland was studied by measuring the uptake of radioiodine (I^{131}) in the rat thyroid. High doses of previously injected sex hormones showed an inhibitory effect on the pituitary gland, demonstrated by a diminished uptake of radioiodine, which results from a lowered production of thyrotropic hormone. This procedure might be used as an indicator of the presumable clinical efficacy of hormones or other substances to be used in the menopausal syndrome.

PRO LABORATORIO

H₂-Detection in the Warburg Constant Volume Respirometer

A method has been worked out by which H₂, produced by bacterial and other tissues from different substrates, may be detected in the Warburg constant volume respirometer. The principle consists in absorbing the evolved hydrogen by colloidal palladium. The latter is prepared according to PAAL *et al.*¹. 150 mg Na-protalbinat² and 250 mg PdCl₂ are dissolved in 5 ml water containing 113 mg NaOH, reduced with H₂ at 60° during 2 hours, and dialysed. Before use an O₂-current is passed through the suspension, the latter precipitated with diluted H₂SO₄, and the precipitate dissolved again in slightly alkaline Na-picrate solution. We used a suspension containing 49 mg colloidal Pd and 220 mg picric acid, as Na-salt, in 12 ml. The activity of this suspension was controlled in the Warburg vessel by means of H₂ produced from Mg and H₂SO₄ (Table I).

¹ C. PAAL and W. HARTMAN, Ber. Dtsch. chem. Ges. 43, 243 (1910). – C. PAAL and C. AMBERGER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 38, 1401 (1905).
² C. PAAL, Ber. Dtsch. chem. Ges. 35, 2195 (1902).

Table I

Time in hours	Total vol. mm ³ H ₂ in the vessel	mm ³ H ₂ uptake/hour
0	322	62
1	260	50
2	210	56
3	154	44
4	105	46
5	59	28

As may be deduced from this table, a quantitative absorption is reached only after several hours, and the rate of uptake is dependent on the partial H₂-pressure.

For the detection of H₂ by this method, two Warburg manometers A and B are required. Both contain the substrate, buffer, and bacterial suspension. In the centre wall of A 0.3–0.4 ml colloidal Pd are introduced. If there is any H₂-production, its absorption will be noticed in A. This method may be used aerobically as well as anaerobically. Table II illustrates an experiment with H₂ produced by *E. coli* (strain K₁) from H·COOH in N₂ atm.

Table II

Warburg manometer	B	A
ml phosphate buffer M/15, p _H 7 .	0.5	0.5
ml glucose solution 4%	0.5	0.5
ml bacterial suspension	1	1
center well: ml colloidal Pd	–	0.3
side-arm: ml KOH solution 10% .	0.1	0.1
H ₂ mm ³ /hour, measured.	710	654
Analogous experiment:		
H ₂ mm ³ /hour, measured.	139	74

Since aerobically O₂ is reduced, and both anaerobically and aerobically, the rate of absorption of H₂ by the colloidal suspension is usually smaller than its production rate by the tissues, there was no quantitative determination obtained in either case.

We are indebted to Prof. Dr. J. GILLIS, Laboratory of Analytical Chemistry, University of Gent, for the kind permission to use the PdCl₂ of his laboratory.

J. DE LEY

Biochemical Laboratory, Veterinary College, University of Gent, Belgium, February 14, 1949.

Zusammenfassung

Wasserstoff, der von Bakterien oder Geweben entwickelt wird, kann mit Hilfe der Warburg-Apparatur bestimmt werden. Hierbei wird kolloidales Palladium als Adsorbens verwendet.