

Substanz dar;  $K_{p,06}$  141–142°. Beide Substanzen sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Die akute perorale *Toxizität* (DL 50) beträgt an Mäusen für G 23645 > 5000 mg/kg Körpergewicht, für G 23992 4850 mg/kg; an Ratten > 5000 mg/kg für G 23645 und 3100 mg/kg für G 23992<sup>1</sup>.

Die biologische Prüfung der Akarizide im Laboratorium wurde an *Tetranychus urticae* Koch auf Bohnen durchgeführt<sup>2</sup>.

Als Vergleichsprodukt diente das ebenfalls in diese Gruppe gehörende, technisch bis heute schwer zugängliche Methyl-di-(*p*-chlorphenyl)-karbinol<sup>3</sup>. Bei direkter Behandlung der verschiedenen Stadien auf Bohnenblättern mit Emulsionen dieser Präparate konnte folgender Abtötungsverlauf festgestellt werden (Tab. I).

Die beiden Präparate haben eine gute Direktwirkung auf alle Stadien und zeigen sich dem Vergleichsprodukt ebenbürtig.

Zur Prüfung der Dauerwirkung infizierten wir, in Abständen von einem Tag, behandelte Bohnenblätter mit je 20 weiblichen Adulten und kontrollierten den Infektionserfolg nach 1 und 5 Tagen, wie Tabelle II zeigt.

Während bei beiden Präparaten die Infektionen vom 1. bis zum 6. Tag nicht angehen, kommt es vom 7. Tag an zu Eiablagen. Die Dauerwirkung beider Präparate ist ungefähr gleich und dem Vergleichsmittel besonders in der geringeren Konzentration überlegen.

Die im Laboratorium an *Tetranychus urticae* erhaltenen günstigen Resultate konnten in den Freilandversuchen im Sommer 1951 sowohl an *Tetranychus urticae* wie an *Metatetranychus ulmi* Koch bestätigt werden. Die Wirkung erfolgt nur durch Kontakt; die beiden Präparate haben weder Gas- noch eine innertherapeutische Wirkung.

Sowohl die Insektizid-Teste im Laboratorium wie die Freilandversuche zeigten, daß beide Substanzen praktisch keine insektizide Wirkung haben, sodaß die Nützlingsfauna geschont wird. Ebenso konnte keine fungizide Wirkung nachgewiesen werden.

R. GASSER

Aus den Forschungslaboratorien für Schädlingsbekämpfung der J. R. Geigy AG., Basel, den 14. November 1951.

### Summary

The 2 compounds ethoxymethyl-di-(*p*-chlorophenyl)-karbinol and 4,4'-dichlorobenzilicacid-ethylester were tested in the laboratory against *Tetranychus urticae* and in field trials against *Metatetranychus ulmi* and *Tetranychus urticae*. Both compounds are selective acaricides, which show a contact action against all stages of development of red spiders and which also have a residual action.

<sup>1</sup> Die Toxizitätsbestimmungen wurden von Herrn Prof. Dr. R. DOMENJOZ, Pharmakologische Abt. der J. R. Geigy AG., durchgeführt.

<sup>2</sup> Über Morphologie und Biologie der roten Spinnen, zum Beispiel *Tetranychus urticae*, vgl. die unter Anmerkung 1 angeführte Literatur.

<sup>3</sup> 1-Methyl-1,1-di-(*p*-chlorphenyl)-karbinol = Dimite von *Sherwin-Williams Co., USA.*

meist sehr ausgeprägte Tachypnoe verursachen. Es wird angenommen, daß diese Änderung des Atemtypus durch eine Erregung von Rezeptoren verursacht wird, die in der Lunge gelegen sind. Die zugehörigen afferenten, wahrscheinlich relativ markarmen Fasern verlaufen im Lungenvagus; sie konnten jedoch bisher nicht mit Sicherheit identifiziert werden (Literatur siehe WHITTERIDGE<sup>1</sup>, und SAMAAN und WILSON<sup>2</sup>). Eine Erregung der sogenannten Lungendehnungsrezeptoren wurde ausgeschlossen (WALSH und WHITTERIDGE<sup>3</sup>). Nach klinischen Untersuchungen von SCHNEIDER<sup>4</sup> besitzt das Pendiomid bei akuten Lungenembolien eine therapeutisch günstige Wirkung.

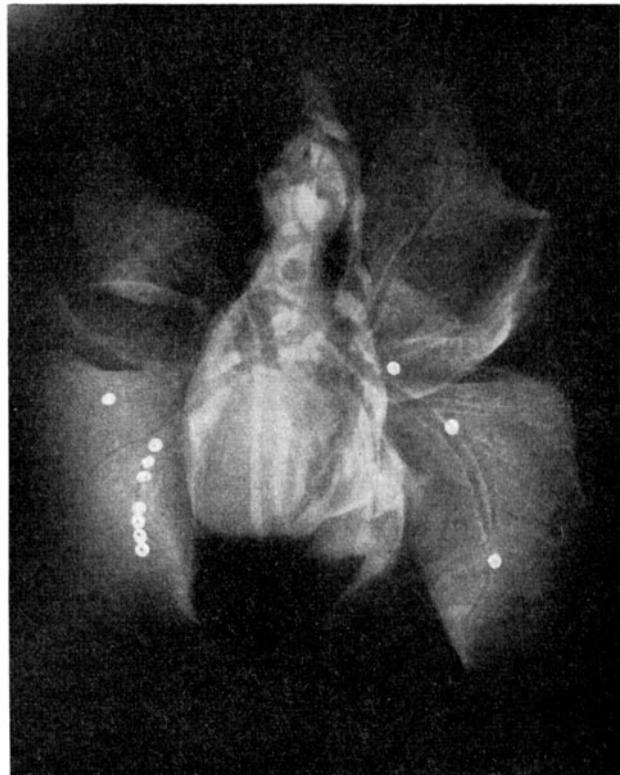


Abb. 1. Röntgenaufnahme eines Herz-Lungen-Präparates einer Katze, die die Lage der Glasperlen in den relativ großen Lungenarterien und ihre - von Versuch zu Versuch wechselnde - Verteilung zeigt.

Es schien uns deshalb von Interesse, zu untersuchen, wie sich der Embolicatenotypus durch Pharmaka, die auf das vegetative Nervensystem wirken, experimentell beeinflussen läßt, in erster Linie durch ganglionär blockierende Substanzen. Das dieser Gruppe zugehörige Pendiomid (N,N,N',N'-3-Penta-methyl-N,N'-diäthyl-3-aza-pentylen-(1,5)-diammonium-dibromid) hemmt Hustenstöße, die durch Reizen der Trachea ausgelöst werden (BEIN und MEIER<sup>5</sup>), und blockiert bestimmte afferente, und zwar relativ markarme Leitungsbahnen im Darmgebiet, während die Aktivität von Lungen- und Darmdehnungsrezeptoren mit stark markhaltigen Nervenfasern nicht beeinflußt wird (BEIN<sup>6</sup>).

<sup>1</sup> D. WHITTERIDGE, Physiol. Rev. 30, 475 (1950).

<sup>2</sup> A. SAMAAN und W. H. WILSON, Arch. int. pharmacodyn. 86, 292 (1951).

<sup>3</sup> E. G. WALSH und D. WHITTERIDGE, J. Physiol. 103, 37 P (1941/45).

<sup>4</sup> J. SCHNEIDER, Helv. Chirurg. acta 18, 370 (1951).

<sup>5</sup> H. J. BEIN und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 81, 446 (1951).

<sup>6</sup> H. J. BEIN, Helv. physiol. acta 9, C<sub>15</sub> (1951).

### Vergleichende Untersuchungen von ganglionär-blockierenden Substanzen, von Sympathikolytika und von Parasympathikolytika bei experimenteller Lungenembolie

Intravenös injizierte Fremdkörper werden durch den Blutstrom in die Lungen getragen, wo sie entsprechend ihrer Größe in engeren oder weiteren Lungengefäßen steckenbleiben und bei verschiedenen Tierarten eine

Die Versuche wurden an wenig tief narkotisierten Katzen (Dial 15 mg/kg i.p. und 15 mg/kg s.c.) und an einzelnen Kaninchen (Urethan 700 mg/kg s.c.) durchgeführt. Als Emboli wurden Glasperlen mit einem Durchmesser von rund 1,25 mm verwendet, die in eine *Vena jugularis externa* oder in eine *Vena iliaca* injiziert wurden (siehe Abb. 1). Die Atembewegungen wurden von der Trachea auf eine Marey-Kapsel, der arterielle Mitteldruck von der rechten *Carotis communis* auf ein Quecksilbermanometer mit Schwimmenschreiber übertragen und die Pulsfrequenz mit einem von GROSS und HÄFELFINGER<sup>1</sup> angegebenen Frequenzschreiber registriert.

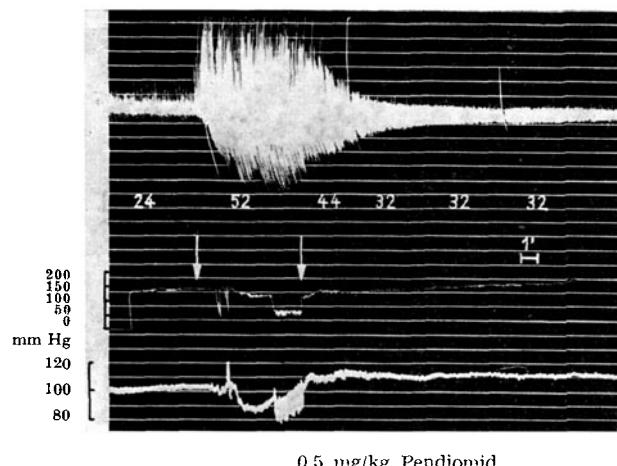


Abb. 2. Katze. Wirkung von 0,5 mg/kg Pendiomid, i.v. injiziert, (2. Pfeil) nach intravenöser Gabe von 9 Glasperlen (1. Pfeil). Von oben nach unten: 1. Atmung (die Zahlen geben die Atemfrequenz/Minute an). 2. Pulsfrequenz. 3. Arterieller Mitteldruck. Die starke Vergrößerung der Atemschreibung nach eingetretener Embolie ist wegen Registrierung mit einer druckempfindlichen Mareyschen Kapsel nicht so sehr Ausdruck eines vergrößerten Atemzugvolumens als einer krampfartigen, stoßweisen Atmung.

Nach der intravenösen Injektion der Glasperlen tritt eine Tachypnoe auf, die in einzelnen Versuchen über Stunden andauern und mit meist starkem Stridor einhergehen kann. Außerdem wurden in der Mehrzahl unserer Versuche Störungen des großen Kreislaufes, Extrasystolen und eine oft ausgeprägte Bradykardie beobachtet.

<sup>1</sup> F. GROSS und CH. HÄFELFINGER, Helv. physiol. acta 9, C<sub>6</sub> (1951).

tet. Nach relativ kleinen Dosen Pendiomid, 0,5 mg/kg i.v. (annähernd 1/200 der intravenösen Letaldosis) weicht die «Embolieatmung» dem vorher bestandenen Atemtypus; die Schlagfrequenz und die Schlagfolge des Herzens werden wieder normalisiert (Abb. 2 und 3). Die kurative Wirkung einer solchen intravenösen Gabe von Pendiomid hält über Stunden an; vor Ablauf von 1½ bis 2 Stunden lassen sich durch weitere Embolien die beschriebenen Störungen der Atmung und des Kreislaufes nicht mehr auslösen.

Sympathikolytika dagegen, zum Beispiel das «DHE 45», das «Hydergin» (bis 1 mg/kg i.v.), das Priscol und das Regitin<sup>1</sup> (bis 3 mg/kg i.v.), wie auch Parasympathikolytika, zum Beispiel das Atropin (bis 3 mg/kg i.v.) erwiesen sich in der gleichen Versuchsanordnung als unwirksam. Novocain, das intravenös in relativ hohen Dosen sensible Rezeptoren lähmt (siehe dazu: BEIN<sup>2</sup>), besitzt in Dosen von 7–10 mg/kg lediglich eine kurzdauernde und relativ geringe Wirkung auf die Tachypnoe (Abb. 4).

Da das Pendiomid die Funktion des efferenten Sympathicus und Parasympathicus unterdrückt, indem es die Reizübertragung in den ganglionären Synapsen beider Systeme hemmt, wurden ferner Kombinationen von Atropin mit sympathikolytisch wirksamen Verbindungen geprüft, ohne daß jedoch eine dem Pendiomid entsprechende Wirkung eintrat.

Andere ganglionär blockierende Verbindungen von chemisch ebenfalls quaternärem Charakter, zum Beispiel das Hexamethonium (PATON und ZAIMIS<sup>3</sup>) und das Tetraäthylammoniumbromid (ACHESON und MOE<sup>4</sup>) waren auch in hohen Dosen (10 mg bzw. 20 mg) überraschenderweise nicht so wirksam wie das Pendiomid (Abb. 5). Von MARXER und MIESCHER<sup>5</sup> hergestellte chemische Analoge des Pendiomid zeigten, wie an anderer Stelle berichtet werden soll, eine unterschiedliche Wirkung. Die Wirkung des Pendiomid beruht somit nicht nur auf seinem allgemeinen pharmakologischen Wirkungscharakter als ganglionär blockierende Verbindung – obwohl dies möglicherweise eine der Voraussetzungen für eine entsprechende Wirkung ist –, sondern auf einer besonderen chemischen Struktur.

<sup>1</sup> F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 81, 352 (1951).

<sup>2</sup> H. J. BEIN, Helv. physiol. acta 9, C<sub>1</sub>, (1951).

<sup>3</sup> W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. 4, 381 (1949).

<sup>4</sup> G. H. ACHESON und G. K. MOE, J. Pharmacol. 87, 220 (1946).

<sup>5</sup> A. MARXER und K. MIESCHER, Helv. chim. acta 34, 924 (1951).

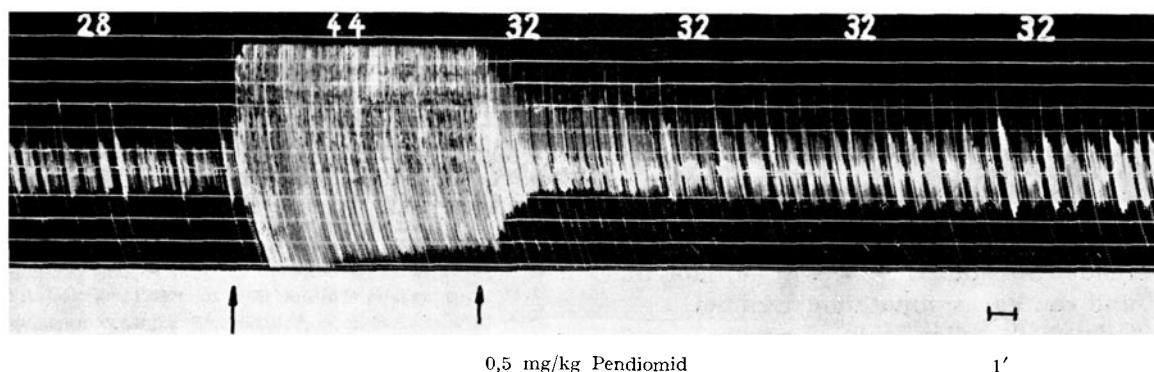


Abb. 3. Katze. Siehe Legende zu Abbildung 2.

Das Pendiomid (0,5 mg/kg i.v.) beeinflußt nur die «Embolieatmung»; der vor der Embolie bestandene Cheyne-Stokes-Atemtypus wird nicht beeinträchtigt.

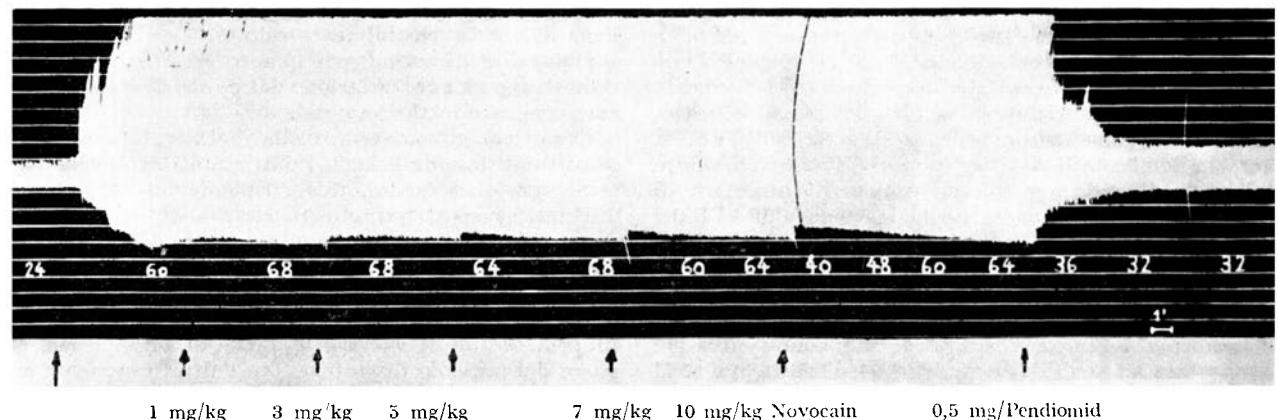


Abb. 4. Katze. Siehe Legende zu Abbildung 2.

Wirkung steigender Dosen von intravenös injiziertem Novocain und von Pendiomid auf die durch eine Embolie (1. Pfeil) veränderte Atmung.

Obwohl das Hexamethonium in der beschriebenen Versuchsanordnung ohne Wirkung blieb, beeinträchtigt es diejenige des Pendiomid. Dieses vermag nach vorheriger Gabe des Hexamethonium nicht mehr, oder erst in weit höheren Dosen als sonst, im geschilderten Sinne zu wirken. Durch weitere Untersuchungen bleibt abzuklären, ob sich das Hexamethonium und das Pendiomid nur in

pathicus and the parasympathicus could therefore not be a decisive factor in the test described; alternatively of the substances tested, certain functional elements of these two systems are affected only by Pendiomide.

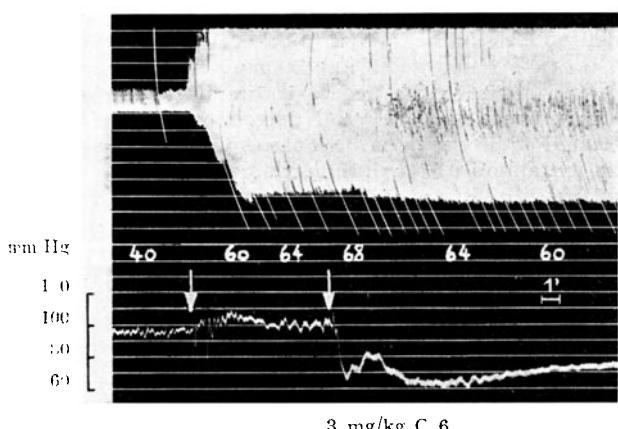


Abb. 5. Katze. Siehe Legende zu Abbildung 2.

Das ganglionär blockierende Hexamethonium wirkt auch in relativ hohen Dosen nicht in gleicher Weise wie das Pendiomid.

dieser Hinsicht oder auch in anderen pharmakologischen Wirkungsqualitäten gegenseitig beeinflussen, ferner ob die Wirkung des Pendiomid möglicherweise auch durch Substanzen mit vom Pendiomid abweichendem chemischen Aufbau und Wirkungstypus verändert werden könnte.

H. J. BEIN

Biologische Abteilung der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 15. Oktober 1951.

#### Summary

The modification of the respiration under consideration, which appear after lung embolism, are not affected by sympathicolitics, parasympathicolitics, by combinations of these two, or by hexamethonium and tetraethylammoniumbromide. They are, however, influenced by the ganglionic blocker, Pendiomide. The efferent sym-

#### Modificazioni nelle proteine muscolari contrattili del coniglio in corso diavitaminosi E

È noto che il mioplasma delle fibre muscolari è massivamente coinvolto nel processo degenerativo cui questo tessuto va incontro nel corso della avitaminosi E (ALOISI<sup>1</sup>). Abbiamo pertanto iniziato uno studio, condotto sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo (per esempio birefrangenza di flusso delle proteine) sulla compagine proteica delle fibre muscolari dei conigli distrofici nel quadro di una indagine più vasta sulla patogenesi della distrofia muscolare da avitaminosi E. In questa Nota vengono riferiti i dati quantitativi sulla estrazione delle varie proteine muscolari.

*Modalità sperimentali.* 21 conigli furono suddivisi in 3 lotti qualificati nella tabella. La dieta carente in vitamina E da noi usata era una lieve modifica di quella di HOUCHIN e MATTILL<sup>2</sup>. Al lotto che riceveva la vitamina E questa veniva somministrata per via orale in ragione di 20 mg due volte la settimana.

Gli animali in avitaminosi venivano uccisi a distrofia conclamata, e quelli degli altri lotti dopo un periodo uguale o maggiore di dieta.

La estrazione delle proteine muscolari è stata seguita secondo la tecnica proposta da SZENT-GYÖRGYI<sup>3</sup>, cioè con una tecnica che è fondamentalmente intesa alla estrazione e purificazione della miosina (miosina solubile in acqua o miosina propriamente detta) lasciando poi un residuo dal quale si può contemporaneamente estrarre l'actina. Questa però, nella maggior parte degli esperimenti, fu estratta seguendo le modificazioni appurate al metodo da FEUER *et al.*<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> M. ALOISI, Arch. Anat. Pat. e Med. Clin. 3, 1 (1940); Atti Soc. it. Patol. 2, 284 (1951).

<sup>2</sup> B. O. HOUCHIN e H. A. MATTILL, J. Biol. Chem. 146, 301 (1942).

<sup>3</sup> A. SZENT-GYÖRGYI, Acta physiol. Scand. 9, suppl. 25 (1945).

<sup>4</sup> G. FEUER, F. MOLNAR, E. PETTKO e F. B. STRAUB, Hung. acta physiol. 1, 150 (1948).