

drop in viscosity, much stronger indeed than that obtained even by addition of a large amount of sperm (Experiment 10 of the Table). However, microscopic observation of the sperm shows that they have been seriously damaged. Immediately following the addition of octyl alcohol, the head of the sperm swells up and afterwards breaks up into small fragments. When the sperm are centrifuged off, the jelly solution appears to be strongly opalescent. These observations suggest that the effect of octyl alcohol may well be due to the liberation of nuclear material from the broken-up sperm heads causing a microprecipitation of the jelly and hence a drop in viscosity.

Furthermore it has recently been reported that fixed spermatozoa can still be agglutinated by jelly-coat solution¹. Our experiments reported in Table II show that they are also able to split the jelly coat.

These results contraindicate the assumption that the splitting of the jelly-coat by the sperm is an enzymatic reaction. The fact that mucopolysaccharidase activity has been found in sperm extracts does not necessarily mean that the enzyme must be operative in the physiological process of the splitting of the jelly-coat. We rather think that in the reaction of the sperm with the jelly-coat some surface groups of the sperm react with some groups of the jelly. Fragments of the jelly would thus be detached, each fragment binding two spermatozoa. Thus an agglutination of the sperm results which is paralleled by a depolymerization of the jelly. In the normal course of events, namely when the sperm after crossing the jelly-coat enters the egg, we may assume either that it carries into the egg parts of the jelly bound to its surface, or in any case that it is a modified sperm surface that is involved in the reaction, as is shown by the fact that spermatozoa once agglutinated cannot be reagglutinated². To decide between these two possibilities may be very important for the knowledge of the biochemical mechanisms underlying fertilization.

The experiments described in this paper were carried out at the Zoological Station, Naples. We wish to thank Dr. R. DOHRN for the use of the facilities of the Station and Dr. P. DOHRN for his friendly cooperation.

A. MONROY and LUISA TOSI³

Institute of Comparative Anatomy, University of Palermo, May 1, 1952.

Zusammenfassung

Es werden Experimente beschrieben, die gegen eine enzymatische Spaltung der Gallerthülle des Seeigels durch Spermatozoen sprechen.

¹ C. B. METZ and J. DONOVAN, Biol. Bull. 101, 202 (1951).

² A. TYLER, Biol. Bull. 81, 190 (1941).

³ Permanent address: Istituto di Zoologia, Università di Milano, Italy.

Morphinantagonisten

In neueren Veröffentlichungen der amerikanischen Literatur¹ wird berichtet, dass N-Allyl-normorphin (I) die atemhemmende Wirkung morphinartig wirksamer Pharmaka aufhebt. (-)-N-Allyl-3-oxymorphinan (II),

¹ Chem. Engin. News 29, 5058, 26. November 1951. – J. E. ECKENHOFF, Amer. J. Med. Sci. 223, 191 (1952). – A. WIKLER, R. L. CARTER, H. F. FRASER und H. ISBELL, Federation Proc. 11, 1. Teil, 402, März 1952. – K. UNNA, J. Pharmacol. Exper. Therap. 79, 27 1943.

das chemisch dem «Dromoran» [(-)-N-Methyl-3-oxymorphinan] entspricht wie (I) dem Morphin, hebt ebenfalls die hemmende Wirkung des Morphins auf die Atmung auf. Die antagonistische Wirkung von (II) ist ebenso gegen Morphin wie gegen Dromoran oder andere Präparate der pharmakologischen Gruppe des Morphins gerichtet. Abbildung 1 zeigt die Aufhebung der Atem-

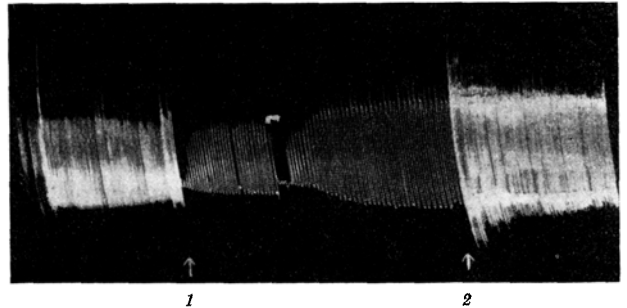


Abb. 1. Kaninchen ohne Narkose. Atmung: Nasenkanüle. Bei 1: Morphin 15 mg/kg i. v., bei 2: 0,1 mg/kg (-)-N-Allyl-3-oxymorphinan i. v.

hemmung nach 15 mg/kg Morphin durch 0,1 mg/kg (II) i. v. am nicht narkotisierten Kaninchen bei direkter Registrierung mit Nasenkanüle. Die zur Wirkung erforderlichen Dosen des Antagonisten sind 1/100 bis 1/200 der Dromoran- bzw. Morphindosen. Auch an der Katze in Numalnarkose erregen kleine Dosen von (II) die durch Morphin oder Dromoran gehemmte Atmung. (+)-N-Allyl-3-oxymorphinan, die (II) entsprechende rechtsdrehende Verbindung (III), lässt die Atemhemmung durch Morphin oder verwandte Präparate völlig unbeeinflusst.

Der Antagonismus betrifft auch die analgetische Wirkung. An der Ratte mit der Brennglasmethode nach HARDY und WOLFF geprüft (Tabelle) hebt (I) die analgetische Wirkung der 60fachen Dose Morphin auf, schwächt aber die der 100fachen Dose Morphin nur ab. Die rechtsdrehende Verbindung (III) lässt die analgetische Wirkung von Dromoran auch bei massiver Überdosierung unbeeinflusst. Die linksdrehende Verbindung (II) hebt die analgetische Wirkung der 5fachen Dose Dromoran auf und schwächt die der 20fachen Dose Dromoran ab. Auch die bereits entwickelte analgetische Wirkung von Morphin wird durch eine nachträgliche Injektion von (I) rasch aufgehoben. Die bei (II) gefundenen Dosenverhältnisse deuten auf die Möglichkeit hin, bei Aufhebung der Atemhemmung eine noch ausreichende Analgesie zu erhalten.

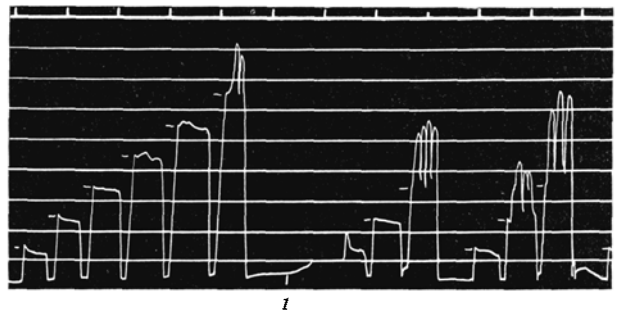


Abb. 2. Meerschweinchen, Urethannarkose. Innendruck einer Dünndarmschlinge in Zentimeter Wasser (auf die Hälfte verkleinert). Abstand der Linien: 1 cm Wasserdruck. Jeweils bis «-» Innendruck künstlich erhöht. Über «-» reflektorische Peristaltik. Beginn: unter Morphin 0,1 mg/kg i. v. Bei 1 0,2 mg/kg (-)-N-Allyl-3-oxymorphinan i. v. Oben: Zeit in Minuten.

Analgetische Wirkung an der Ratte, Mittel aus je 5-10 Einzelversuchen

Morphin mg/kg	Antagonisten mg/kg	Reaktionszeit in Sekunden						
		vor	15'	30'	nach			150'
					60'	90'	120'	
15	0	2,4	3,3	8,0	10,2	7,2	4,6	2,4
15	(I) 0,25	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,4	
15	(I) 0,15	2,4	2,4	5,0	3,7	3,0	3,0	2,4
15	-	2,4	3,7	8,2	-	-	-	-
-	W + (I) 0,5	-	-	-	→ 2,8	2,5	2,4	-
Dromoran								
5,0	0	3,5	6,1	10,0	7,4	8,7	5,2	3,6
5,0	(II) 1,0	3,1	3,1	3,1	3,2	3,2	3,1	3,1
5,0	(II) 0,25	2,7	3,1	3,4	8,0	6,1	5,0	2,9
5,0	(III) 50,0	2,8	4,7	7,6	12,3	9,6	5,8	3,7

Die Lähmung des Dehnungsreflexes des Meerschweinchendarms *in situ* nach STRAUB und LEO¹ ist eine periphere neurale Wirkung von Präparaten der pharmakologischen Gruppe des Morphins. Abbildung 2 zeigt die Erhöhung der Reizschwelle auf 7 cm Wasserdruck durch Morphin. Intravenöse Injektion von (II) setzt diese Reizschwelle rasch wieder auf 1 bis 2 cm Wasserdruck herab. Auch hier genügt 1 mg des Antagonisten, um die Wirkung von 5 mg Dromoran aufzuheben. Analoge Effekte erzielt man auch gegen andere Präparate mit Morphinwirkung.

Die charakteristische Schwanzreaktion an der Maus und der zerebrale Erregungszustand der Katze nach Morphin werden durch (II) aufgehoben: das aufgeregt und halluzinierend umherspringende Tier sitzt nach der Injektion von (II) ruhig; der Gang ist langsam und normal koordiniert. Dieser Effekt entspricht dem Auftreten von Abstinenzerscheinungen bei Morphinsüchtigen durch Injektion von (I), wie von WIKLER c. s. (a. a. O.) beschrieben.

Ohne Einfluss sind die Antagonisten gegen die toxischen Wirkungen von Morphinpräparaten an Kaninchen und Mäusen, die durch allgemeine Krämpfe bestimmt sind: die letalen Dosen bleiben da unbeeinflusst: Die antagonistischen Wirkungen sind nur gegen die spezifischen morphinartigen Wirkungen gerichtet und dürften als Verdrängungserscheinungen aufzufassen sein.

K. FROMHERZ und B. PELLMONT

Pharmakologisches Laboratorium der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 24. Juli 1952.

Summary

Levorotatory (-)-N-allyl-3-hydroxymorphinan (II) neutralizes the inhibitory action on respiration of about 100fold larger doses of morphine and morphine-like drugs, a property previously established for N-allyl-normorphine (I). On the other hand, both of these two compounds neutralize the analgesic action. Considering these proportions of activity, it should be possible to find a dosage of (-)-N-allyl-3-hydroxymorphinan which neutralizes respiratory inhibition without preventing analgesia. It seems that the margin between the anti-analgesic and the anti-asphyxial dose of (I) against morphine is smaller than the com-

parative margin of (II) against Dromoran. In our opinion, this wider therapeutic margin between anti-respiratory-inhibiting (or anti-asphyxial) activity and anti-analgesic activity presents a definite advantage of (II).

(-)-N-allyl-3-hydroxymorphinan antagonizes also other specific morphine actions, such as inhibition of the dilatation reflex of the guinea-pig's small intestine and the cerebral excitement in cats, but does not antagonize the general spasm-producing action in mice and rabbits. The lethal doses for the latter two species are, therefore, not affected by morphine antagonists. Dextrorotatory (+)-N-allyl-3-hydroxymorphinan shows no antagonistic properties. The antagonistic activity might be due to competition with morphine and Dromoran at specific sites of action.

La réaction plasmocytaire dans l'intoxication des mammifères par le DDT et par le diphénylméthane

Nous avons étudié¹ les lésions que produisent dans l'organisme du chien des injections intramusculaires répétées de p-p'-dichloro-diphényl-trichloréthane ou DDT. Cette substance était administrée en solution huileuse à 10% à raison de 100 mg/kg par jour, pendant 25 à 30 jours. Des chiens témoins recevaient les mêmes volumes d'huile d'olive. Les animaux traités par le DDT ne manifestaient guère de signes d'intoxication, sauf une perte de poids transitoire. A l'autopsie, on observait une décoloration de la surface des reins et la présence de taches et de dépressions blanchâtres irrégulières; des sections montraient que celles-ci se prolongaient par des traînées radiaires blanches.

L'examen histologique des nodules rénaux a révélé qu'il s'agit de plasmocytomes. Au voisinage de la capsule, des tubes rénaux sont détruits et remplacés par des amas de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires; dans les couches profondes de la corticale et dans la zone médullaire, il n'y a pas de destructions tissulaires, et les nodules sont constitués uniquement de plasmocytes: formes adultes, formes jeunes, plasmocytes

¹ M. A. GEREBTZOFF, M. J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT, C. r. Soc. Biol. 144, 1135 (1950). - M. A. GEREBTZOFF et M. J. DALLEMAGNE, C. r. Assoc. Anat., 37^e Réunion Louvain 1950 62, 208 (1951).

¹ W. STRAUB und E. LEO, Archiv exp. Path. Pharm. 169, 1 (1933).