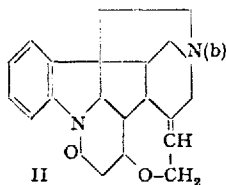
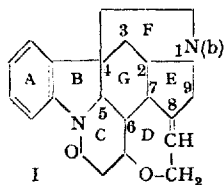
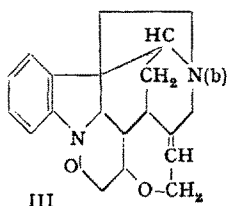


tain other considerations. These latter are chiefly concerned with the results of profound decompositions at relatively high temperatures under the influence of strong caustic alkaline reagents. Any possible explanation of such results involves the disruption of many bonds in the unique polycyclic system of the alkaloid. The formation of tryptamine in this way is certainly significant, but that of β -collidine may indicate little more than the occurrence of a C_4-N-C_4 group in the molecule. The structure (II) contains $N(b)(CH_2)_3$; and cannot provide an explanation of the properties of pseudostrychnine (hydroxystrychnine)¹ which undoubtedly contains $:C(OH)-N(b):$. It does not contain $-CH(OH) \cdot N(b):$, as formula II demands. This is proved by the fact that it cannot be oxidized to a cyclic amide and the product of methylation and hydrolysis is a keto-amine, and not an aldehydo-amine².



This argument is decisive, but II also affords no satisfactory basis for an explanation of the formation and further transformations of methoxymethyldihydro-*chano*-strychnone³, or of dihydrostrychnidine-D⁴.

If PRELOG and SZPILFOGEL are able to provide new evidence that ring E is six-membered the formula that must be considered is III.



This formula is derived from I by moving $N(b)$ from union with C^2 , to C^3 , and the skeleton is actually that proposed for dihydrostrychnidine-D. We have frequently contemplated the possibility that the skeletons for dihydrostrychnidine-A and -D can be transposed; both are strainless.

The only disadvantages of III for strychnine are again concerned with the interpretation of reactions of methoxy-methyldihydro-*chano*-strychnine and methoxy-methyldihydro-*chano*-strychnone. In relation to these problems further experimental evidence has been secured and will be reported in another place. Meanwhile the decision between I and III must be regarded as *sub iudice*.

R. ROBINSON

Dyson Perrins Laboratory, Oxford University, England, December 4th 1945.

Zusammenfassung

Die von PRELOG und SZPILFOGEL vorgeschlagene Strychninformel kann die Eigenschaften von Pseudo-

strychnin (Hydroxystrychnin) nicht erklären. Für den Fall, daß sich $N(b)$ in einem sechsgliedrigen Ring befindet, wird eine abgeänderte Strukturformel zur Diskussion vorgeschlagen.

Histaminämie nach Adrenalin

(Eine physiologische Gegenregulation)

In Versuchen mit Gefäßanastomosen an Hunden hat C. HEYMANS¹ nachgewiesen, daß eine Druckerhöhung im isoliert durchströmten Sinus caroticus, sei sie durch Adrenalin oder Ephedrin hervorgerufen, von dieser vasosensiblen Zone aus vagale Reflexe auslöst, welche zu Blutdruckabfall im allgemeinen Kreislauf, Bradykardie und Verminderung der Adrenalinsekretion führt.

1927 haben BURN und DALE² auf Grund von Unterschieden im Blutdruckabfall an der Katze nach Adrenalin die Vermutung geäußert, Adrenalin könnte in der Lunge Histamin freisetzen und dadurch zum Blutdruckabfall führen. Weitere Untersuchungen von DALE und RICHARDS³ haben dann aber keine experimentellen Beweise dafür beibringen können, daß unter Adrenalin aus der Lunge oder irgendeinem andern Organ Histamin freigesetzt würde. Die Vasodilatation bei Hund und Katze nach kleinen Dosen Adrenalin erwies sich als peripherer Gefäßeffect. Die Annahme, daß die physiologische Adrenalin-konzentration einen bestimmten Gefäßtonus aufrechterhalte, der dann bei zusätzlicher kleiner Dosis Adrenalin zu einer Erschlaffung führe, konnte nicht als befriedigende Erklärung für den Blutdruckabfall bei Katze und Hund angesehen werden.

1940 fanden EICHLER und BARFUSS⁴ nach Dauerinfusion hoher Adrenalinmengen an Katzen einen beträchtlichen Histaminanstieg im Blut. Es handelte sich bei diesen Versuchen um hochtoxische Adrenalinmengen; die Mehrzahl der Tiere erlag einem Lungenödem. Als Ort des Freiwerdens von Histamin wurden entweder die Gewebe im Bereich der peripheren Adrenalinwirkung oder die Lunge angesehen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Erstickung infolge des Lungenödems schuld ist an der Histamin-erhöhung im Plasma, denn EICHLER und SPEDA⁵ haben im Tierversuch auch eine Histaminzunahme nach Atemlähmung durch Morphin oder durch mechanische Behinderung der Ventilation gefunden; verbesserte Ventilation verringerte die Histaminämie.

Auf jeden Fall handelte es sich in den letzterwähnten Adrenalinversuchen um tödliche Vergiftungen, welche keineswegs den Schluß zulassen, daß im physiologischen Bereich eine Adrenalin-Histamin-Gegenregulation besteht. Das Umgekehrte, eine Adrenalinsekretion auf Histamininjektion ist dagegen auf verschiedene Weise in Tierversuchen nachgewiesen. Die nachstehenden Versuchsergebnisse sind am Menschen im Rahmen klinischer Untersuchungen über Histaminämie erhoben worden; es sollte ein Test für Schock- oder Allergiebereitschaft gesucht werden.

Versuchs-anordnung: Nüchterne, erwachsene Versuchspersonen. Langsame, möglichst gleichmäßige intra-

¹ K. WARNAT, *Helv. chim. acta* 14, 99 (1931).

² B. K. BLOUNT and R. ROBINSON, *J. chem. Soc. (London)*, 2305 (1932); 590 (1935).

³ L. H. BRIGGS and R. ROBINSON, *J. chem. Soc. (London)* 590 (1934); T. M. REYNOLDS and R. ROBINSON, *ibid.* 592 (1934); 935 (1935).

⁴ O. ACHMATOWICZ and R. ROBINSON, *J. chem. Soc. (London)*, 581 (1934), 1467 (1938).

¹ C. HEYMANS, *Amer. J. Physiol.*, Bd. 85, 498 (1928); *Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérap.*, Bd. 35, 307 (1929).

² BURN und DALE, *J. Physiol.* 61, 185 (1926).

³ DALE und RICHARDS, *J. Physiol.* 63, 201 (1927).

⁴ EICHLER und BARFUSS, *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 195, 245 (1940).

⁵ EICHLER und SPEDA, *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 195, 152 (1940).

venöse Injektion von 0,1–0,2 mg Adrenalin. Wiederholte Bestimmungen von Plasmahistamin nach BARSOUN-GADDUM, Modifikation CODE¹, fortlaufende Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz.

Resultate: Ein Teil der Versuchspersonen zeigt während der Adrenalininjektion einen Histaminanstieg im Plasma, der gegen Ende der Injektion oder kurz nach Schluß der Injektion sein Maximum erreicht und rasch wieder zur Norm abfällt (siehe Fig. 1). Die Reaktion ist individuell außerordentlich verschieden; neben Fällen mit Anstieg der Histaminämie um das Mehrfache des Ausgangswertes, sind solche mit sehr

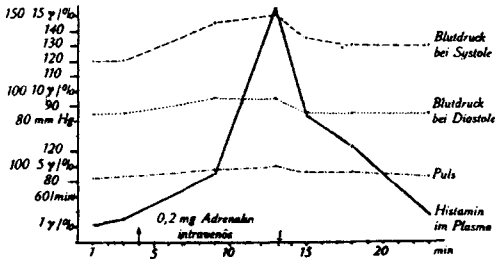


Fig. 1.

geringer oder ohne Histaminerrhöhung vorhanden. Das Maximum der Histaminämie kann mit dem Beginn des Abfalls der Adrenalinhypertonie zeitlich zusammenfallen.

Folgerungen: Adrenalinwirkungen können am Menschen zu einer Histamingegenregulation führen; dieser Effekt tritt nach physiologischen oder therapeutischen Adrenalin Dosen auf.

Der nachgewiesene gegenregulatorische Effekt bietet eine Erklärungsmöglichkeit für Kollapszustände nach Leitungs- und Infiltrationsanästhesie und läßt ihre Verhütung mit Antihistaminsubstanzen möglich erscheinen. Der individuelle Unterschied im Reaktionsausfall kann klinische Bedeutung haben.

H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik, Basel, den 8. Dezember 1945.

Summary

The effects of adrenaline on human subjects can induce a histamine-counter-regulation, which appears after physiological or therapeutical adrenaline-doses.

The proved counter-regulation's effect offers a possibility for explanation of collapse-conditions after nerve block and after subcutaneous infiltration anaesthesia. This suggests the prevention of such incidences by anti-histamine-substances. The individual differences in the course of reaction may have clinical importance.

¹ CODE, J. Physiol. 89, 257 (1937).

Über die Wirkung von *l*-Tyrosin auf die junge Ratte

M. X. SULLIVAN¹ et alii und R. D. LILLY² beschrieben 1932 die Wirkung von oral zugeführtem *l*-Tyrosin auf die weiße Ratte. Bei Tyrosinmengen von 2½–20% des Futters beobachteten sie Schädigungen der Corneae (leukozytäre Infiltrate), exsudative Blephariden, Schwellung und Rötung der Extremitäten, degenerative Veränderungen im Parenchym der Leber und der

Niere, Gewichtsabnahmen und Exitus der Tiere nach wenigen Tagen. G. I. MARTIN^{1,2} und W. C. HUEPER und G. I. MARTIN³ erhielten 1943 mit 5 und 10% *l*-Tyrosin die gleichen Resultate; sie erwähnen weiterhin eine blutdrucksteigernde und eine hyperglykämische Wirkung des Tyrosins.

Unsere eigenen Untersuchungen an über 150 Tieren ergaben, daß auch kleine Tyrosinmengen (1–2% des Futters) bei länger dauernder Zufütterung bei weißen Ratten zu einem charakteristischen Krankheitsbilde führen, dessen volle Entfaltung bei großen Tyrosinmengen, wie sie in den früheren Versuchen verwendet wurden, durch den in wenigen Tagen eintretenden Tod der Tiere verhindert wird. Die Schnelligkeit der Entwicklung, der Schweregrad und die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes sind abhängig von der Tyrosindosis und vom Alter des Tieres; sie nehmen mit steigender Tyrosinmenge zu und sind bei gleicher Dosierung bei jungen Tieren größer.

Beobachtet werden eine Verminderung der Gewichtszunahme und eine Verkürzung der Lebensdauer. Neben Konjunktividen verschiedener Grade zeigen sich oberflächliche Defekte und Trübungen der Corneae⁴; trotz fortgesetzter Tyrosinzufuhr erfolgt nach einer dichten Vaskularisierung die Abheilung der Hornhautschädigung bis zur Bildung einer Macula. In einzelnen Fällen schließt sich ein zweiter Trübungsschub an. Flächenhafte symmetrische Haarausfälle verschiedener Lokalisation ohne entzündliche Hautveränderungen, Rötung und Schwellung der Lippen, Verhornungsanomalien im Bereiche der Nägel und der Zehenballen und entzündliche Prozesse an den Endgliedern der Phalangen treten auf. Immer zeigt sich eine Fütterungsalkaptonurie.

Von den zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Tyrosins unternommenen Versuchen sollen hier folgende mitgeteilt werden:

1. Die Entstehung und der Verlauf der Tyrosinschädigung scheinen nicht durch einen Mangel der Vitamine A, B₂ oder B₆ bedingt zu sein.

2. Thiouracil verlängert die Lebensdauer und verhindert oder verzögert die Entwicklung der pathologischen Erscheinungen an den Augen, dem Fell, den Lippen und den Extremitäten.

3. Thyroxin beschleunigt die Entwicklung der Symptome an den Augen und verkürzt die Lebensdauer noch mehr.

W. SCHWEIZER und E. A. ZELLER

Aktiengesellschaft Aligena, wissenschaftliche Laboratorien, Basel, den 15. Dezember 1945.

Summary

Diets with 1–2 p. ct. *l*-tyrosine produce characteristic symptoms in the white rat (loss of weight, conjunctivitis, transitory cloudiness and vascularization of the cornea, loss of hair, cheilitis, inflammation of the toes and alkaptonuria).

Additional administration of thyroxine accelerates the development of the pathological symptoms of the eyes, while simultaneous application of thiouracil has a preventive or delaying effect on the syndrome mentioned above.

¹ Arch. Biochem. 1, 397 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 3138 (1943).

² Arch. Biochem. 1, 435 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 3138 (1943).

³ Arch. Path. 35, 685 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 6337 (1943).

⁴ Die Spaltlampenuntersuchungen wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. R. BRÜCKNER, Universitätsaugenklinik Basel, durchgeführt.

¹ Publ. Health Rep. 47, 75 (1932).

² Publ. Health Rep. 47, 83 (1932).