

énervé les sinus carotidiens et sectionné les deux nerfs vago-aortiques. L'hyperventilation provoque alors une chute profonde de la pression artérielle, chute qui progresse au fur et à mesure que l'alcalose s'intensifie. La seule énervation des sinus carotidiens ou la seule bivagotomie cervicale ne produisent, séparément, que des effets modérés et inconstants.

De même, au cours de l'apnée, on observe une hausse de tension considérable seulement lorsque les deux groupes de récepteurs sont éliminés. Cette hypertension artérielle ne cède que lentement lorsque la respiration spontanée reprend. Chez l'animal normal, pourvu de ses récepteurs, la hausse de tension en cours d'apnée est très modérée et compensée dès le début de la reprise respiratoire.

De ces observations nous pouvons conclure que l'alcalose *per se* et sa rétrocession s'accompagnent de modifications tensionnelles seulement lorsque les mécanismes sino-carotidiens et cardio-aortiques d'homéostasie circulatoire sont éliminés. La vasoconstriction périphérique causée par l'acapnie et par l'alcalose, et signalée par plusieurs auteurs (bibliographie dans un article précédent de ce laboratoire¹, est donc d'origine réflexe sino-carotidienne et cardio-aortique.

Lorsque les apnées sont très prolongées au point d'entraîner la mort de l'animal privé de ses nerfs sino-carotidiens et cardio-aortiques (plus de deux ou trois minutes selon les cas), une chute de tension, puis une nouvelle hausse succèdent à l'hypertension artérielle du début. La dernière phase est caractérisée enfin par une bradycardie intense et la chute définitive de la pression artérielle. Une interprétation de ces phénomènes sera proposée dans un travail ultérieur.

C. HEYMANS et J. JACOB

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique) et Ella Sachs Plotz Foundation, le 15 juillet 1947.

Summary

Suppression of the chemo-receptors of the carotid sinus and aorta *aëreas* prolongs the acapnic apnea markedly. Animals deprived of their chemo-receptors may even die in apnea.

During hyperventilation, the expiratory position of the thorax increases. During the acapnic apnea the inspiratory position returns progressively to normal. During hyperventilation and acapnic apnea, rhythmic changes occur in the tonus of the respiratory muscles. These changes in tonus occur in normal animals as well as in animals deprived of their chemo-receptors and vagi nerves.

In normal dogs, hyperventilation and acapnea do not induce a fall in arterial blood pressure. Arterial hypotension occurs, however, during hyperventilation in dogs deprived of their carotid sinus and aortic innervation. During acapnic apnea, the arterial blood pressure rises in animals deprived of their carotid sinus and aortic nerves. A secondary fall of arterial pressure occurs during prolonged acapnic apnea in these animals.

¹ C. HEYMANS, R. PANNIER et A. VAN DEN OSTENDE, Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap. 72, 430 (1946).

Über das Vorkommen und die Natur der Cholinesterase der Schlangengifte

Unter den Wirkungen, die die Schlangengifte auf das Nervensystem ausüben, ist die curareartige von besonderer Bedeutung, weil sie durch die Lähmung der Atem-

muskulatur häufig den Tod der gebissenen Tiere verursacht. Das Gift der *Naia flava* läßt beispielsweise Nerv und quergestreiften Muskel intakt, verhindert aber den Übergang des nervösen Reizes auf das Erfolgsorgan¹. Dieser Effekt kommt nur bei der Applikation der Gifte der *Colubridae* zustande, während er bei Vergiftungen mit den Vertretern der andern Giftschlangenfamilie (*Viperidae*) fehlt. Es wurde vermutet, daß der Vagusstoff in irgendeinem Zusammenhang mit dieser Funktion der Schlangengifte stehen müsse¹.

Wenn ein Agens der Schlangengifte für diese curareartige Wirkung verantwortlich gemacht werden soll, so darf es demnach nur in *Colubridengiften* gefunden werden. Diese Bedingung wird von der Cholinesterase (ChE) erfüllt: Von den untersuchten Giften, die von über 40 Arten und Unterarten stammen², und die sich auf 9 *Colubriden-* (*Acanthophis*, *Bungarus*, *Demansia*, *Denisonia*, *Elaps*, *Naia*, *Notechis*, *Pseudechis*, *Sepedon*) und auf 7 *Viperidengattungen* (*Aghistrodon*, *Bitis*, *Bothrops*, *Crotalus*, *Echis*, *Sistrurus*, *Vipera*) verteilen, wiesen alle *Colubridengifte* eine ChE-Aktivität auf, während ausnahmslos alle *Viperidengifte* frei von diesem Ferment waren.

Die Aktivität schwankte innerhalb weiter Grenzen. Am höchsten fand sie sich bei zwei *Bungarus*-Arten, bei *Acanthophis antarticus*, *Naia melanoleuca*, *Naia flava* und *Sepedon haemachates*, am niedrigsten bei zwei *Pseudechis*-Arten und bei *Naia nigricollis*. Die erwähnten Gifte mit hohem ChE-Gehalt sind so aktiv, daß sie in der Minute die gleiche bis doppelte Gewichtsmenge³ an Acetylcholin zu zerlegen vermögen; für die übliche manometrische Bestimmung bei 38° genügen zuweilen 5 Millionstel Gramm. Da die betreffenden Schlangen 20 bis über 100mg³ bei einer Entleerung der Giftdrüsen ausscheiden, so scheint die Voraussetzung gegeben zu sein, daß das in den motorischen Endplatten freigesetzte Acetylcholin so rasch zerlegt wird, daß es seine Funktion als Reizüberträger nicht mehr erfüllen kann. Diese Funktion der *Colubriden*-ChE würde durch die aus kinetischen Daten ermittelte sehr große Affinität des Ferments zu seinem Substrat begünstigt.

Mit Hilfe von Hemmungsreaktionen und durch die Untersuchung der Beziehung zwischen Substratkonzentration und Reaktionsgeschwindigkeit konnte seinerzeit gezeigt werden, daß die ChE des Serums (s-ChE) von dem in Gehirn und Erythrozyten des Menschen vorhandenen Ferment (e-ChE) verschieden ist⁴. Die gleichen Kriterien wurden angewandt um die ChE des Kobragiftes⁵ zu charakterisieren, wobei es sich herausstellte, daß diese zwar einige Unterschiede gegenüber den Säugerenzymen aufwies, aber doch als e-ChE klassifiziert werden konnte⁶. Diese Experimente wurden seither nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt. Es wurden u. a. weitere *Colubridengifte* herangezogen und der Abbau von Benzoylcholin, das nur von der s-ChE angegriffen⁷, und von Acetyl- β -methylcholin, dessen Hydrolyse auch von der e-ChE beschleunigt wird⁵, verfolgt. Von den Giften

¹ O. SCHAUMANN, Behringwerk-Mitteilungen 7, 33 (1936).

² Außer den in den frühern Mitteilungen genannten Donatoren habe ich den Herren Prof. Dr. E. GRASSET (Genève) und Dr. C. H. KELLAWAY (London) für die kürzlich gewährten großzügigen Spenden von zahlreichen Schlangengiftpräparaten zu danken.

³ Alle Gewichtsangaben beziehen sich auf die getrockn. Rohgifte.

⁴ E. A. ZELLER und A. BISSEGER, Helv. chim. Acta 26, 1619 (1943).

⁵ Die Literatur über die Kobra-Cholinesterase findet sich in der folgenden Mitteilung zusammengestellt: F. BOVER NITTI, Exper. 3, 283 (1947).

⁶ E. A. ZELLER und A. MARITZ, Helv. physiol. Acta 3, C 19 (1945).

⁷ B. MENDEL, D. B. MUNDELL und H. RUDNEY, Biochem. J. 37, 473 (1943).

8 verschiedener Gattungen wurde stets 0,03molares Acetyl- β -methylcholin, hingegen nie Benzoylcholin zerlegt. Diese Ergebnisse ergänzen und bestätigen die früheren und führen alle zur Schlußfolgerung, daß die Colubriden-ChE als e-ChE (auch als «spezifische» oder «echte» ChE bezeichnet) anzusprechen ist.

E. A. ZELLER

Pathologisch-anatomische Anstalt der Universität Basel, den 13. August 1947.

Summary

An enzyme that hydrolyzes acetylcholine is present in the dried venoms of 19 species of the *Colubridae* (9 genera), but not in the venoms of more than 20 species of the *Viperidae* (7 genera). The enzyme behaves like the e-Cholinesterase of the mammalian tissues.

Traitement de la syphilis expérimentale du Lapin par la pénicilline en suspension dans l'huile

La cure oléo-pénicillinique intramusculaire suivant ROMANSKY et RITTMAN¹ prolonge l'action utile de l'antibiotique au moins jusqu'à la fin de la 24^e heure. Com-

mode pour le malade et le médecin, elle est bien tolérée. ROMANSKY et REIN¹ s'en servirent avantageusement pour le traitement ambulatoire de la vérole à la dose totale de 2 400 000 U. O.², réparties sur 8 injections quotidiennes consécutives. Un de nous l'a appliquée avec succès dans 10 cas de gonorrhée, dont 6 chez l'homme et 4 chez la femme, à raison d'une seule injection de 200 000 U. O. Nous avons contrôlé son efficacité chez le Lapin syphilitique (souche Gand), tout en recherchant la quantité thérapeutique minimale et le rythme optimum des injections.

Conformément aux instructions des inventeurs, 200 000 U. O. de pénicilline C. S. C. (Commercial Solvents Corporation, U.S.A.) furent broyées finement, puis incorporées peu à peu dans 10 cm³ d'huile d'arachides, elle-même mélangée à 3 pour cent de cire d'abeilles et maintenue pendant l'opération à 37 degrés centigrades. On finit ainsi par obtenir une suspension homogène, qui ne sédimente pas même après plusieurs heures à la température ordinaire. Elle se conserve à la glacière dans un exsiccateur en présence de chlorure de calcium. Une heure avant l'emploi, on la fluidifie en la portant à 37 degrés centigrades. L'injection se fait dans les muscles fessiers au travers d'une aiguille de moyen calibre.

Nos Lapins, au nombre de 19, furent infectés dans les deux testicules. Quand leur traitement débuta (voir tableau), 5 étaient encore porteurs de syphilomes flo-

Lapins		Pénicillinothérapie			Délais en mois	Résultats		
Numéro d'ordre	Age de l'infection	Nombre d'injections par jour	Durée de la cure en jours	Dose totale d'U.O. par kilogramme d'animal		Transferts		Inoculation seconde
						des ganglions	d'autres organes	
Groupe 1:								
1	2 mois	2	7½	50 000	6	négatif	—	—
2	2 mois	2	7½	50 000	6	négatif	négatif	—
3	2 mois	2	7½	100 000	6	négatif	—	—
4	2 mois	2	7½	100 000	6	négatif	négatif	—
5	2 mois	2	7½	150 000	6	négatif	—	—
6	12 mois	2	7½	50 000	6	négatif	—	négative
7	12 mois	2	7½	50 000	6	—	négatif	—
8	12 mois	2	7½	100 000	6	—	négatif	—
9	12 mois	2	7½	150 000	6	négatif	—	—
10	12 mois	2	7½	150 000	6	négatif	négatif	—
Groupe 2:								
11	6 mois	1	15	100 000	6	négatif	—	—
12	6 mois	1	15	100 000	6	négatif	—	négative
13	6 mois	1	15	150 000	6	négatif	négatif	—
Groupe 3:								
14	6 mois	1	8	50 000	4	négatif	—	—
15	12 mois	1	8	50 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—
16	6 mois	1	8	100 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	—	négative
17	12 mois	1	8	100 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—
18	12 mois	1	8	150 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	—	négative
19	12 mois	1	8	150 000	4	négatif	—	—
					7	négatif	négatif	—

¹ M. J. ROMANSKY et G. E. RITTMAN, Science, 100, 196 (1944); Bull. U.S. Army med. Dep., No. 81, p. 43 (1944); New Engl. J. Med., 233, 577 (1945); M. J. ROMANSKY, R. J. MURPHY et G. E. RITTMAN, J. Am. med. Ass. 128, 404 (1945).

¹ M. J. ROMANSKY et C. R. REIN, J. Am. med. Ass. 132, 847 (1946).

² U. O. = unités Oxford.