

fusion avec le liquide contenant un excès de potassium et de calcium, détermine en premier lieu, l'élimination de l'excès de potassium, qui provoque l'abaissement du tonus vasomoteur; lorsque, dans un second stade, l'excès de calcium est, lui aussi, éliminé, la pression artérielle et les réflexes vasomoteurs reprennent leurs valeurs primitives.

La perfusion au moyen d'un liquide ne contenant ni potassium ni calcium est suivie d'une élévation de la pression artérielle et d'une augmentation de l'excitabilité réflexe du centre vasomoteur. Ces phénomènes sont semblables à ceux que l'on observe sous l'effet d'une solution privée de calcium et contenant une concentration normale de potassium. Le passage du liquide sans potassium et sans calcium au liquide de base, abaisse la pression artérielle et diminue l'intensité des réflexes vasomoteurs jusqu'à ce que la situation normale se soit rétablie. Il semble donc que les effets observés lors de la perfusion au moyen d'un liquide privé de potassium et de calcium soient uniquement dus au manque de calcium, le défaut de potassium n'y jouant aucun rôle.

I. LEUSEN

Laboratoire de pathologie générale de l'Université de Gand (Belgique), le 14 février 1948.

#### Summary

In dogs anesthetized with morphine-chloralose, the cerebral ventricles are perfused with artificial solutions. After having been warmed up to body temperature, these solutions are allowed to flow into a lateral ventricle by a needle inserted laterally through the skull, the outflow taking place through a second needle placed suboccipitally in the cisterna. An excess of potassium in the cerebral ventricles increases the vasomotor tonus and the vasomotor responses produced by faradization of the central end of the vagus in the neck and by changing the pressure in the isolated carotid sinuses. An excess of calcium depresses the tonus of the vasomotor center and its reflex responses. An excess of calcium may be neutralized by an excess of potassium. Perfusion with a solution containing no calcium increases the tonus and the responses of the vasomotor center, while the absence of potassium does not seem to have any influence on the vasomotor system. A solution without potassium and calcium produces an increase of the tonus and the responses of the vasomotor center, these effects being due to the absence of calcium.

### Recherches sur le mécanisme de l'action centrale de l'hexachlorocyclohexane et de la dibenzylméthylamine chez les animaux supérieurs

Poursuivant nos recherches sur le mécanisme d'action de l'hexachlorocyclohexane et de la dibenzylméthylamine administrés au chien ou au lapin par voie intraveineuse, nous avons constaté une série de faits nouveaux.

1° La dose minimum de l'isomère  $\gamma$  de l'hexachlorocyclohexane susceptible de provoquer l'apparition de convulsions chez le chien chloralosé est proche de 1 mg/kg. Elle est un peu plus élevée pour le lapin non anesthésié et correspond à 1,75 mg/kg.

2° Les isomères  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$  de l'hexachlorocyclohexane, même administrés à forte dose (30 à 50 mg/kg) n'entraînent jamais de convulsions chez le chien, mais l'isomère  $\beta$  tue souvent cet animal en déterminant une chute

brusque de la pression artérielle. Les produits que nous avons utilisés pour ces recherches ont été isolés et purifiés avec un soin tout spécial<sup>1</sup>. C'est peut-être la raison pour laquelle nous avons pu reconnaître une spécificité pharmacodynamique particulière à l'isomère  $\gamma$ .

3° Si nous administrons au chien chloralosé une dose d'isomère  $\gamma$  incapable de provoquer des convulsions (0,25 mg/kg), celles-ci se développent dès l'administration d'ésérine (0,25 mg/kg). De même, une quantité non convulsivante d'ésérine injectée en premier lieu permet à une dose très faible d'isomère  $\gamma$  de provoquer de violentes convulsions. L'action de ce dernier semble donc liée à l'activité des cholinestérases. Nous avons relevé des faits d'ordre semblable en ce qui concerne un autre excitant du système nerveux central, la dibenzylméthylamine, qui, administrée au chien à la dose de 4–6 mg/kg, provoque des convulsions du même type.

4° Nous complétons actuellement ces recherches en étudiant l'activité anticholinestérasique de ces produits mesurée *in vitro* à l'aide du manomètre de Warburg. Alors que l'isomère  $\gamma$  de l'hexachlorocyclohexane n'influence nullement la pseudocholinestérase *in vitro*, la dibenzylméthylamine accuse un pouvoir inhibiteur 4 à 5 fois plus puissant que le sulfate de benzédrine. Nous poursuivons en envisageant plus particulièrement l'influence de ces produits sur la cholinestérase du système nerveux.

M. J. DALLEMAGNE, E. PHILIPPOT et J.-M. GERNAY

Laboratoire de biochimie de l'Institut supérieur d'éducation physique et Laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de médecine, Université de Liège, le 10 février 1948.

#### Summary

New experimental results concerning the toxicity of hexachlorocyclohexane show that the  $\gamma$ -isomer injected intravenously into dogs produces severe convulsions, but that the  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\delta$ -isomer do not have the same effect. The action of the  $\gamma$ -isomer seems to involve the activity of cholinesterase.

Similar results were obtained with dibenzylmethylaniline, which also provokes hypermotor activity. Dibenzylmethylaniline is a powerful inhibitor of pseudocholinesterase activity *in vitro*, which is not the case with the  $\gamma$ -isomer of hexachlorocyclohexane.

<sup>1</sup> Nous remercions la Direction des laboratoires de recherche de la Société belge de l'Azote d'avoir bien voulu nous les préparer.

### Wiederherstellung des normalen Herzschlages nach elektrisch erzeugtem Kammerflimmern durch Adenosintriphosphorsäure

In einer früheren Publikation<sup>1</sup> wurde gezeigt, daß *Azetylcholin* den durch elektrische Stromstöße von 40 bis 110 mA Wechselstrom (50 Perioden) von 1–5 Sekunden Dauer hervorgerufenen Kammerstillstand resp. das Kammerflimmern am isolierten Säugetierherzen und — wie weitere noch unpublizierte Versuche gezeigt haben — auch am Ganztier zu beheben vermag. Dies gelingt durch vorübergehende absolute Stilllegung des Herzens unter völligem Ausfall der Aktionsströme, d.h. durch totale Blockierung der die rhythmischen Säugetierherzen aussendenden Reizleitungsapparate. Unter dieser Voraussetzung gelingt es fast zu 100 %, das Kammerflimmern zu unter-

<sup>1</sup> R. FRÖHLICHER, *Helv. physiol. et pharmacol. acta* 3, 280 (1945).

brechen und nach ein bis einigen Sekunden absoluten, aktionsstromfreien Herzstillstandes den normalen Herzrhythmus wiederherzustellen. Voraussetzung einer solchen Wirkung ist, daß die blockierende Substanz weder den nervösen noch den muskulären Apparat des Herzens irreversibel schädigt und daß die absolute Stilllegung des Herzens zeitlich auf wenige Sekunden begrenzt werden kann. Digitalisartig wirkende Blockgifte sind deshalb von vornherein als ungeeignet auszuschließen. Es wurden Stoffe gewählt, von denen erwartet werden konnte, daß sie nach Ausübung ihrer spezifischen Herzwirkung durch das lebende (überlebende) Gewebe rasch enzymatisch abgebaut und dadurch inaktiviert werden. Neben dem bereits als wirksam erwiesenen Azetylcholin wurde die *Adenosintriphosphorsäure* (ATP) als ausgesprochenes Blockgift geprüft, wobei erwartet werden konnte, daß ATP durch die Adenosintriphosphatase des Herzmuskels relativ rasch zu den weniger energiereichen Stufen der Di- und Monoadenosintriphosphorsäure abgebaut wird. Versuche mit intrakardialer Injektion von 0,25–5–20 mg ATP am isolierten Kaninchen-, Katzen- und Hundeherzen (nach modifizierter LAGENDORFF-Methode) führten in einer Versuchsserie von vorläufig gegen 100 Herzen zu einem vollen Erfolg (vgl. Abbildung). Es gelingt also, das so schwer zu behebende



Versuch Nr. 214b. Katze 3,2 kg.

a EKG des isolierten Herzens. Frequenz 120.

b EKG nach Elektrokution 25 V 5 sec 70 mA Kammerflimmern.

c EKG nach Injektion von 5 mg Adenosintriphosphorsäure. Übergang vom Herzkammerflimmern zur normalen Schlagfolge.

d EKG 5 min nach der Injektion. Frequenz 120.

Kammerflimmern mit ATP völlig rückgängig zu machen und den normalen Herzrhythmus mit voller hämodynamischer Leistungsfähigkeit des Herzens wiederherzustellen.

Diese Wirkung scheint wider Erwarten mit der energetischen Wirkung des ATP (SZENT-GYÖRGYI<sup>1</sup>, DUBUISSON<sup>2</sup>, BAILEY<sup>3</sup> u. a.) nichts zu tun zu haben, sondern auf der typischen Herzwirkung der *Adenylverbindungen* zu beruhen, wie sie von DRURY und SZENT-GYÖRGYI<sup>4</sup>, GILLESPIE<sup>5</sup> u. a. schon früher festgestellt wurde. Daß es sich bei dieser ATP-Wirkung primär nicht um eine den

Aktomyosinkomplex des Herzmuskels aktivierende (Muskel-)Wirkung, sondern um eine spezifische Wirkung auf die reizleitenden Elemente des Herzens handelt, geht daraus hervor, daß es auch mit der von Muskelphosphatasen nicht angegriffenen *Hefeadenylsäure* und ebenso mit dem phosphorsäurefreien *Adenosin* gelingt, das elektrisch erzeugte Kammerflimmern am isolierten Säugetierherzen zu beheben, wobei allerdings beträchtlich größere Dosen erforderlich sind als bei ATP, was mit der von DRURY, SZENT-GYÖRGYI, GILLESPIE u. a. festgestellten geringeren Herzaktivität des Adenosins und anderer Adenylverbindungen in Übereinstimmung steht. Ob sekundär bei der Wiederherstellung des normalen Herzschlages das mit der Infusionsflüssigkeit zugeführte oder intrakardial applizierte ATP energetisch eine gewisse Bedeutung besitzt, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, erscheint aber nach den Erfahrungen mit Hefeadenylsäure und Adenosin unwahrscheinlich. Hingegen ist es durchaus denkbar, aber experimentell noch nicht sichergestellt, daß bei der Erholung des Herzens der koronarerweiternden Wirkung der Adenylverbindungen, die bei Adenosin am ausgesprochensten ist, eine gewisse Rolle zukommt.

Diese auch am Ganztier (mit eröffnetem Thorax) unter EKG-Kontrolle bestätigten Versuche lassen die Erwartung zu, daß es vielleicht auf diesem Wege gelingen wird, elektrisch Verunfallte durch intrakardiale Injektion von ATP (evtl. zusammen mit Azetylcholin) wieder ins Leben zurückzurufen. Durch Versuche am Ganztier soll diese Frage eingehender Prüfung unterworfen werden.

H. FISCHER und R. FRÖHLICHER

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, den 28. Januar 1948.

#### Summary

(1) In the isolated mammalian heart (rabbit, cat, dog) electrically induced ventricular fibrillation is stopped in practically 100 % of the cases by adenosin-triphosphoric acid (ATP) in doses of 0.25–20 mg, and the normal rhythm of the heart is permanently restored (as far as the experiment extends).

(2) This effect of ATP follows from a primary blocking, which leads to a complete cessation of the activity of the ventricles with diastolic dilatation of the heart.

(3) In as much as adenyl acid from yeast and adenosin (in large doses) also stop ventricular fibrillation, the energetic effect of ATP seems to be of no importance in stopping it; it is a specific effect of the adenyl compounds on the bundle of His.

#### Lo sviluppo dei tumori da benzopirene nel ratto, studiato nella struttura dei nuclei cellulari

Le recenti ricerche di CUSMANO (1947)<sup>1</sup> hanno provato nel carcinoma dell'utero umano che i nuclei delle cellule neoplastiche assumono aspetti tipici, in accordo con le precedenti osservazioni di CASPERSSON e SANTESSON (1942)<sup>2</sup> e di KOLLER (1943)<sup>3</sup>. In particolare risulta che cellule ipercromatiche proliferanti (dette A) sono variamente miste a cellule in condizioni subletali ipocromatiche (dette B).

<sup>1</sup> L. CUSMANO, Tumori 33, 10 (1947); ib. 33, 107 (1947); ib. 33, 178 (1947).

<sup>2</sup> T. CASPERSSON e L. SANTESSON, Acta Radiologica, Suppl. 46, 17 (1942).

<sup>3</sup> P. C. KOLLER, Nature 151, 144 (1943).

<sup>1</sup> A. SZENT-GYÖRGYI, Chemistry of muscular contraction (New York, 1947).

<sup>2</sup> M. DUBUISSON, Exper. 3, 213 (1947).

<sup>3</sup> KENNETH BAILEY, The proteins of skeletal muscle in: Advances in protein chemistry 1, 289 (1944).

<sup>4</sup> A. N. DRURY and A. SZENT-GYÖRGYI, J. Physiol. 68, 213 (1929); 72, 288 (1931); 74, 147 (1932).

<sup>5</sup> J. H. GILLESPIE, J. Physiol. 80, 345 (1934).