

no activity and morin, a derivative of flavonol, showed only a weak inhibition of the bacterial growth.

Cystein did not have any antagonistic effect.

Extracts of drugs, which contain natural flavanones, flavones, isoflavones and flavonols, are more or less bacteriostatic.

Die Beeinflussung der Fibrinogengerinnung durch Ribosenukleinsäure und adenosintri-phosphorsäures Na (ATP)

Während die hochmolekularen Nukleinsäuren vom Ribosetypus geeignet sind, die Gerinnung allein durch die starke Erhöhung der Viskosität der Lösungen zu hemmen, fällt dieser physikalische Faktor bei den Ribosenukleinsäuren dahin. Die Löslichkeit der letzteren in Wasser oder NaCl (phys.) ist derart gering (vgl. WUNDERLY¹), daß von dem vorliegenden Tetranukleid² ($C_{38}H_{49}O_{29}N_{15}P_4$) und der Adenosin-3-phosphorsäure² ($C_{16}H_{14}N_5O_7P \cdot H_2O$) Stammlösungen (Wasser) von nur 30 mg% Gehalt hergestellt wurden. Die Lösung von ATP ($C_{16}H_{12}O_{13}P_3Na_4$) enthielt 1 g%. Das Fibrinogen wurde aus Oxalatplasma vom Pferd, nach der Methode von ASTRUP und DARLING³ gewonnen. Als Meßvorgang wurde die Sol/Gel-Umwandlungszeit (SGZ) gewählt, deren Technik wir beschrieben haben (WUNDERLY⁴).

Um die Beeinflussung der Gerinnung von Fibrinogen durch Thrombin zu verfolgen, enthalten die Ansätze neben 200 mg% Fibrinogen und 10 mg% Thrombin-Roche² (entsprechend 5 Mellanby-Einheiten) so viel an Ribosenukleinsäuren und ATP wie auf der Abbildung angegeben ist. Das Volumen der Ansätze ist 0,5 cm³; Volumenausgleichsflüssigkeit ist physiologische NaCl-Lösung. Die SGZ des Leerversuchs beträgt 21'' bei einer Badtemperatur von 30°C.

Demnach ist die hemmende Wirkung von Adenosintri-phosphorsäure stärker als die der Hefenukleinsäure, und diese letztere rund 20mal stärker als die von ATP. Die Wirkung der beiden erstgenannten Stoffe beruht auf den freien Phosphorsäuregruppen, denn die Hemmung von 5 mg% Adenosin-3-phosphorsäure mit einer freien Phosphorsäuregruppe in 3-Stellung des Riboserestes wird durch den Zusatz von 1,2 mg% NaHCO₃ aufgehoben.

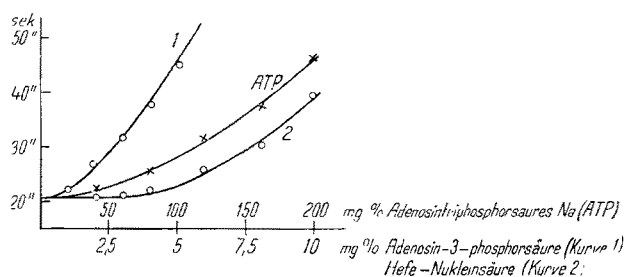
Gehalte im Ansatz		Sol/Gel-Umwandlungszeit
NaCl, physiologisch. . .	—	21''
—	Albumin 820 mg%	22''
Hefenukleinsäure 6 mg%	Albumin 820 mg%	22''
Hefenukleinsäure 6 mg%	Albumin 410 mg%	22''
Adenosin-3-phosphorsäure 6 mg%	Albumin 820 mg%	22''
Adenosin-3-phosphorsäure 6 mg%	Albumin 410 mg%	26''
ATP 100 mg%	Albumin 820 mg%	28''
ATP 200 mg%	Albumin 820 mg%	43''
ATP 300 mg%	Albumin 820 mg%	56''

¹ CH. WUNDERLY, Helv. chim. acta 28, 911 (1945).

² Die Präparate wurden von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

³ F. ASTRUP und S. DARLING, Acta physiol. Scand. 4, 45 (1942).

⁴ CH. WUNDERLY, Helv. physiol. pharmacol. acta 5, C 38 (1947); Helv. chim. acta 31, 50 (1948).



Um den Einfluß von Albumin auf die Verzögerungen der Sol/Gel-Umwandlung kennenzulernen, wurden Ansätze gemessen, in welchen neben 200 mg% Fibrinogen, 10 mg% Thrombin-Roche (5 Mellanby-Einheiten), Ribosenukleotide, noch salzarmes Serumalbumin vorhanden war. Die mg% beziehen sich auf den Gesamtansatz von 0,5 cm³.

Bei der gewählten Albuminkonzentration wird die hemmende Wirkung von ATP nicht beeinflusst, dagegen diejenige der Ribosenukleotide. Ähnliche Verhältnisse werden auch bei der Gerinnung des Blutplasmas beobachtet, jedoch sollen sie einer umfassenderen Bearbeitung vorbehalten sein.

CH. WUNDERLY

Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 20. Juli 1948.

Summary

The coagulation of fibrinogen by thrombin is delayed by yeast nucleic acid and still more by adenosin-3-phosphoric acid. This action is due to a free phosphoric acid group and can be measured already in concentrations of 6 mg% yeast nucleic acid or of 2 mg% adenosin-3-phosphoric acid, whereas ATP only becomes effective in a concentration of 75 mg%.

Presenza di un principio antidiuretico nelle ghiandole salivari posteriori degli Octopodi¹

Nel corso di esperienze dirette a studiare l'azione ipotensiva degli estratti di ghiandola salivare posteriore di *Eledone* nell'uomo sano e malato, avemmo la sorpresa di constatare che in un diabetico insipido, iniettato intramuscoli con l'estratto ottenuto da 1,5 g di tessuto salivare fresco, s'era verificata una riduzione della diuresi giornaliera da 8 litri a 5 litri circa. L'effetto benefico si ripeté a una seconda iniezione.

Questa casuale osservazione ci ha spinti a studiare a fondo l'azione antidiuretica degli estratti di ghiandola salivare posteriore di Octopode. Le complesse esperienze sono tuttora in corso. Qui ci limiteremo semplicemente a riassumere i primi risultati ottenuti con la metodica di GILMAN e GOODMAN² su circa 100 gruppi di 4-5 ratti.

1.° Gli estratti salivari, alcoolici e acetonic, di *Eledone moschata*, *Eledone Aldrovandi* e *Octopus vulgaris* posseggono tutti una sicura, evidente azione di ostacolo sulla diuresi provocata nel ratto da somministrazione di acqua. L'intensità dell'effetto antidiuretico sembra all'incirca uguale per gli estratti di *Octopus vulgaris* (allestiti da materiale freschissimo) e per quelli di *Eledone* (allestiti da materiale prelevato da animali morti da qualche giorno e conservati su ghiaccio).

L'effetto si comincia a apprezzare con evidenza per dosi di estratto corrispondenti a 0,1 g di tessuto salivare fresco per 100 g di ratto.

¹ Le presenti ricerche sono state in parte sovvenzionate da un contributo straordinario del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

² A. GILMAN e L. GOODMAN, J. Physiol. 90, 113 (1937).

Nel mentre i controlli eliminano il 50 % dell'acqua somministrata fra i 60 e i 90 min, i ratti iniettati sottocute con l'estratto corrispondente a 0,1 g (1), 0,2 g (2), 1 g (3), 3 g (4), 5 g (5) di tessuto salivare eliminano questo 50 % solo dopo 90-130 min (1), 120-200 min (2), 200-360 min (3), 300-450 min (4), oltre 500 min (5).

In nessun caso l'effetto antidiuretico fu seguito da poliuria secondaria, almeno nel periodo di tempo, 4-9 ore, per cui è stata protratta l'osservazione.

2.° Il principio antidiuretico è stato finora riscontrato solo nelle ghiandole salivari posteriori. Estratti acetonicici di intestino, epatopancreas, rene, branchia, testicolo e muscolatura di *Octopus vulgaris* si sono infatti dimostrati privi di qualsiasi azione sulla diuresi, almeno fino a dosi corrispondenti a 1-2 g di tessuto fresco.

L'azione antidiuretica degli estratti salivari non è imputabile al loro contenuto in sali. Persiste infatti invariata dopo precipitazione della massima parte di questi sali a mezzo di alcool 95°. I sali precipitati non hanno, d'altro canto, alcuna azione sulla diuresi neanche a dosi relativamente elevate (10-50 mg/100 g), corrispondenti a quelle contenute nell'estratto di almeno 1,5-7 g di tessuto salivare fresco.

3.° Gli estratti di ghiandola salivare posteriore di *Octopus macropus* hanno costantemente spiegato, al posto dell'azione antidiuretica, una evidente e pronta azione diuretica che forma oggetto di ulteriori nostre ricerche.

4.° Il principio antidiuretico salivare presenta una notevolissima termostabilità, non solo in ambiente neutro ma anche in ambiente fortemente acido o alcalino. Dopo trattamento per 1 ora a 100° con NaOH n o con HCl n l'attività antidiuretica permane infatti praticamente invariata. In qualche esperienza si è persino avuta l'impressione di un leggero aumento di attività.

Il principio antidiuretico sembra resistere al trattamento a caldo con iodato di potassio in ambiente lievemente acido (in seguito a questo trattamento gli estratti assumono, per la presenza della sostanza enteraminosimile, un intenso color violaceo, poi violaceo bruno). Esso è totalmente adsorbito da carbone animale a qualsiasi pH.

5.° Dal principio antidiuretico dell'ipofisi posteriore quello salivare si distingue già fin d'ora per la sua termostabilità, per la sua azione più protratta e per la mancanza di una poliuria secondaria, facile invece a rilevarsi dopo somministrazione di elevate dosi di preparati ipofisari.

Prendendo come misura dell'attività antidiuretica di un preparato il ritardo, in confronto ai controlli, nell'eliminazione del 50 % dell'acqua somministrata, possiamo dire che l'estratto salivare corrispondente a 0,2-0,4 g di tessuto fresco equivale a circa 1 UI di ipofisi posteriore.

6.° Il principio antidiuretico salivare è sicuramente diverso dall'acetilcolina e dalla colina, dalla murexina¹, dalla tiramina e dall'octopamina², dalla moschatina³.

È probabile che esso sia diverso anche dalla sostanza enteraminosimile², ma sull'argomento necessitano ancora ulteriori, più decisive ricerche.

7.° Finora il principio antidiuretico salivare è stato sperimentato clinicamente in due casi di diabete insipido. In entrambi si ebbe, per dosi di estratto corrispondenti a 1,5-7 g di tessuto fresco iniettate intramuscoli, una evidente riduzione della poliuria (da 7-8 l quotidiani a 4-5) e della polidipsia. In paragone con gli estratti di ipofisi posteriore l'azione degli estratti salivari si è rivelata anche nell'uomo diabetico, come già nell'animale normale, notevolmente più duratura.

È la prima volta che nel campo degli Invertebrati viene segnalata la presenza di un principio antidiuretico. Ed è interessante rilevare come questo principio sia localizzato in quelle ghiandole salivari posteriori che, in base alle più ricerche di uno di noi (ERSPAMER), vanno sempre più acquistando la fisionomia di un vero e proprio magazzino di sostanze attive, alcune delle quali verosimilmente di tipo ormonico.

V. ERSPAMER e L. PEROSA

Istituto di Farmacologia dell'Università di Bari, il 1 settembre 1948.

Summary

Acetone and alcohol extracts of the posterior salivary glands of *Octopus vulgaris*, *Eledone moschata* and *Eledone Aldrovandi* contain a principle which strongly reduces the diuresis in hydrated rats.

The antidiuretic principle is absent in all other *Octopus* tissues as well as in the salivary glands of *Octopus macropus*.

It shows a high thermostability and is strongly adsorbed by animal charcoal at any reaction.

The salivary antidiuretic substance is not identical with the posterior pituitary principle nor with the other active substances found in the salivary glands of *Octopoda*.

The injection of salivary extracts satisfactorily reduces polyuria and polydipsia in human diabetes insipidus.

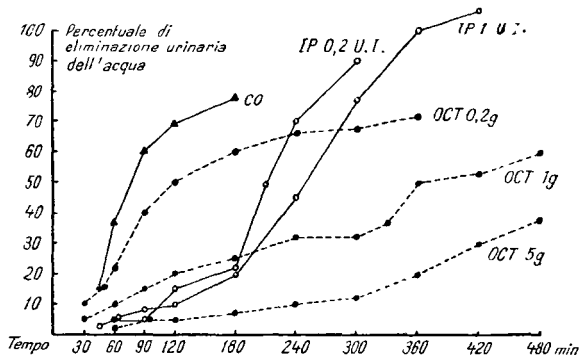
¹ V. ERSPAMER, Exper. 4, 226 (1948).

² V. ERSPAMER, Acta pharmacol. 4, in stampa (1948)

³ V. ERSPAMER, Exper. 5, in stampa (1949).

Darstellung doppelbrechender Lipoidtropfen aus dem Serum

Nachdem bei der Lipoidnephrose und andern Nierenkrankheiten die Hypercholesterinämie als wichtiges Symptom erkannt wurde, brachte man die Lipoidurie, d.h. das Auftreten doppelbrechender Substanzen im Urin damit in Verbindung und suchte den Durchtritt durch die Niere zu erklären. Daß die Tropfen als solche die Niere, d.h. den Glomerulus passieren können, schien von vorneherein wenig wahrscheinlich. Man dachte deshalb eher an einen Durchtritt durch die Glomeruli in anderer Form, gelöst oder in Verbindung mit Eiweißen als sog. Lipoproteine. Durch Rückresorption in die Tubulusepi-



Curve di eliminazione urinaria dell'acqua in gruppi di ratti idratati con somministrazione di acqua per bocca (5 cm³/100 g) e per via sottocutanea (1 cm³/100 g).

CO = Controllo (ratti iniettati con acqua distillata).

IP = Ratti iniettati con estratto ipofisario posteriore Upjohn (0,2 e 1 UI).

OCT = Ratti iniettati con estratto acetonicico di ghiandola salivare posteriore di *Octopus vulgaris* corrispondente a 0,2, 1 e 5 g di tessuto fresco.

Tutti i valori si intendono per 100 g di ratto.