

thorough inhibition of their growth. Thus the effect of raphanin gives information as to the growth capacity of fungi. Provided that the development depends on the intensity of the oxidation, raphanin inhibits the development by decreasing the intensity of oxidation.

However, it is more likely that this effect is an indirect one, i.e., the drug reduces the fermentative functions playing a role in the oxidations indispensable for development.

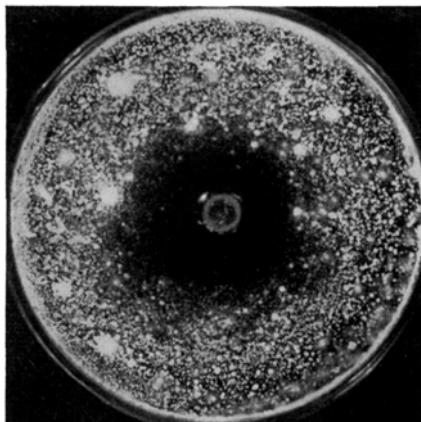


Fig. 2.

Evidently, raphanin exerts an inhibitory action on the growth of some pathogenic fungi. If the drug did not exert a local irritation or a remote toxic effect after absorption from the skin, it could be applied in the therapy of certain mycotic diseases of the skin. This problem is to be studied by clinical observations.

A. DÓSA

Institute for Forensic Medicine, University of Szeged,  
September 1, 1949.

#### Zusammenfassung

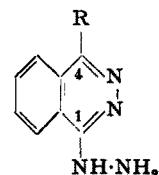
Raphanin vermag das Wachstum von *Cryptococcus hominis*, *Cryptococcus GILCHRIST*, *Trichophyton gypseum asteroides*, *Epidemophyton KAUFMANN-WOLF*, *Nocardia bovis*, *Mikrosporon AUDOUIN*, *Achorion GRUBY-SCHÖNLEIN*, in einer entsprechenden Konzentration vollkommen zu verhindern (1:100–1:4000). Zur Tötung der rasch wachsenden Pilzarten bedarf es einer höheren Raphaninkonzentration (z.B. Sproßpilze), während die langsam wachsenden Arten (*Achorion SCHÖNLEIN*) schon verdünnten Raphaninlösungen erliegen. Wahrscheinlich beruht die Raphaninwirkung auf der Lähmung der Enzymfunktionen, die die oxydative, beim Wachstum unerlässliche Tätigkeit des Pilzorganismus beeinflussen.

#### Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter

Die medikamentöse Therapie der verschiedenen Formen der Hypertension ist bis heute noch nicht befriedigend gelöst, da durch nahezu alle der dafür in Frage kommenden Substanzen zwar meist ein vorübergehender Blutdruckabfall, jedoch keine länger andauernde Senkung erzielt werden kann. Substanzen, auch solche die im Tierexperiment zu langanhaltender Blutdrucksenkung führen, verdienen deshalb wohl nur dann Interesse im Hinblick auf eine eventuell mögliche Verwendbarkeit beim Hochdruck des Menschen, wenn ihnen

irgendwie besondere Wirkungsqualitäten zukommen. Bei der pharmakologischen Untersuchung von Phthalazinderivaten fanden wir Verbindungen, deren Wirkungscharakter auf den Blutdruck zunächst dadurch gekennzeichnet ist, daß sie am Tier eine eigenartig verlaufende, langsam einsetzende und langanhaltende Blutdrucksenkung hervorrufen.

Das Ringsystem des Phthalazins ist bisher chemisch und pharmakologisch wenig bearbeitet worden. In letzter Zeit wurden lediglich einige Derivate auf Antimalariawirkung hin geprüft<sup>1</sup>. Die von uns jetzt festgestellte blutdrucksenkende Wirkung ist bei von J. DRUEY<sup>2</sup> hergestellten Verbindungen von der Formel



besonders ausgesprochen, wobei R = H, ein Kohlenwasserstoffrest oder ebenfalls wie in Stellung 1 eine Hydrazingruppe sein kann. Ersatz der Hydrazingruppe in Stellung 1 durch eine Amino- oder substituierte Aminogruppe führt im allgemeinen zu wesentlich schwächer wirksamen Verbindungen. In der Tabelle sind einige der besonders stark blutdrucksenkend wirkenden Substanzen zusammengestellt:

Präparat	R	Dosis letalis i.v. Kaninchen g/kg	Drucksenkende Dosen g/kg
5968	H	0,075	0,0001–0,0025
6130	CH <sub>3</sub>	0,075	0,0001–0,0025
6084	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,075	0,00025–0,0025
7441	NH·NH <sub>2</sub>	0,25	0,00025–0,0025

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Verbindungen eine mittlere Toxizität besitzen. Das Vergiftungsbild ist wenig charakteristisch, mit steigenden Dosen tritt eine deutliche Frequenzsteigerung der Atmung auf.

Abb. 1 zeigt eine typische Blutdruckkurve vom Kaninchen. Der Blutdruck fällt innerhalb von 10 Minuten um etwa 40 % ab und bleibt dann für mehrere Stunden auf diesem niedrigen Niveau. Es kann nach längerer Zeit zu einem leichten Wiederanstieg kommen, jedoch erreicht die Druckkurve innerhalb der am narkotisierten Tier im allgemeinen zur Verfügung stehenden Beobachtungszeit den Ausgangswert nur in seltenen Fällen. Gleichzeitig mit dem Abfall des arteriellen Druckes kommt es meistens zu einem leichten Anstieg des Vorhofdruckes mit Zunahme der Herzfrequenz im Sinne eines Bainbridge-Reflexes (Abb. 2). Diese Wirkungen klingen jedoch wesentlich rascher ab als die Blutdrucksenkung. Die für die Drucksenkung erforderlichen Dosen liegen im Durchschnitt zwischen 0,1–2,5 mg/kg. Auffallend ist, daß die maximal wirksamen Dosen im Vergleich zur Letaldosis niedrig sind und daß sich durch Erhöhung der Dosis oder durch wiederholte Gaben die Stärke der Blutdrucksenkung nicht über ein gewisses Ausmaß steigern läßt. Im allgemeinen ist der Druckabfall um so ausgesprochener, je höher der Ausgangsdruck ist. Worau auf die auf einen bestimmten Dosenbereich limitierte Wirkung zurückzuführen ist, kann noch nicht angegeben werden. Die Präparate zeigen außerdem eine deutliche tachyphylaktische Wirkung.

<sup>1</sup> N. L. DRAKE und R. M. PECK, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1313 (1946). – R. D. HAWORTH und St. ROBINSON, J. Chem. Soc. 777 (1948).

<sup>2</sup> Eine Übersicht über das vorhandene Material wird zur Veröffentlichung vorbereitet.

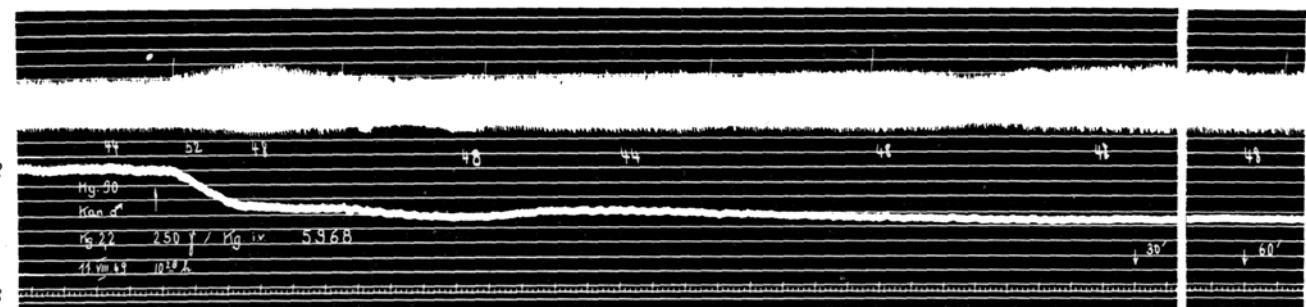


Abb. 1. Wirkung von 0,25 mg/kg Präp. 5968 auf Blutdruck (2) und Atmung (1) des urethanisierten Kaninchens. Die Zahlen unter der Atemkurve geben die Atemfrequenz pro Minute an. Zeit in Minuten (3).

An der Spinalkatze mit Blutdruckwerten von 50–60 mm Hg führen die Phthalazinderivate zu keiner oder nur angedeuteter kurz-dauernder Drucksenkung. Erhöht man dagegen durch Ephedrin oder Ergotamin den Druck auf Werte zwischen 120 und 160 mm Hg, so läßt sich ein Druckabfall in ganz ähnlicher Weise wie beim Normaltier erzielen. Die drucksenkende Wirkung erscheint dabei sogar noch etwas ausgesprochener als am narkotisierten Normaltier.

wiesen worden, daß Präparat 5968 eine Steigerung der Nierendurchblutung bewirkt.

Am isolierten Säugetierherzen führen Konzentrationen von  $10^{-6}$  zu einer ausgesprochenen Steigerung der Koronardurchblutung. Diese ist mit einer ebenfalls langanhaltenden Amplitudenverminde- rung verbunden. Dieser Effekt ist in seiner Bedeutung für das Zu-

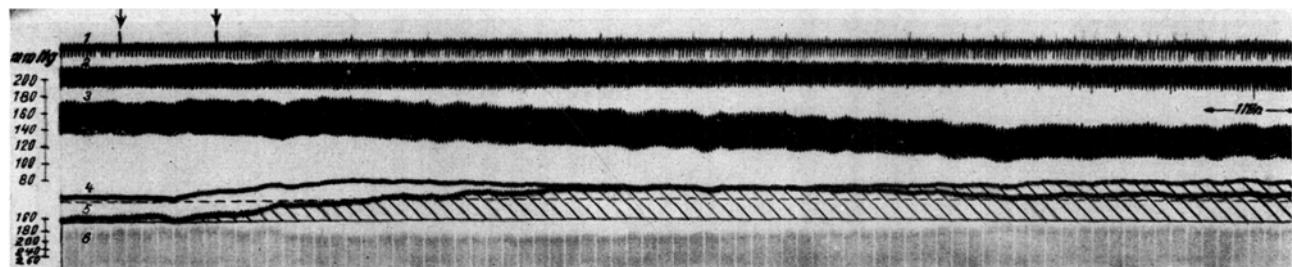


Abb. 2. Wirkung von 1 mg/kg Präp. 5968 an der Katze (Dial-Narkose) 1 Atmung; 2 Druck im rechten Vorhof; 3 Karotisdruck; 4 Durchblutung der A. femoralis; 5 Durchblutung der V. renalis; 6 Herzfrequenz. Untere Skala: Frequenz pro Minuten. Zwischen den Pfeilen Injektion des Präparates in die V. brachialis. Man beachte die langanhaltende Zunahme der Nierendurchblutung im Vergleich zu der kürzer anhaltenden in der A. femoralis.

Als Unterschiede des Wirkungscharakters gegenüber anderen blutdrucksenkenden Stoffen können folgende Befunde gewertet werden. Bei Verfolgung der Durchblutungsänderungen mit der Reinschen Thermostromuhr läßt sich zu Beginn des Blutdruckabfalles eine Mehr-

standekommen der Blutdrucksenkung vorläufig nicht sicher zu beurteilen. Eine depressive Herzwirkung am Tier ist nicht auszuschließen.

Die blutdrucksenkenden Phthalazinderivate besitzen eine antagonistische Wirkung gegenüber der durch

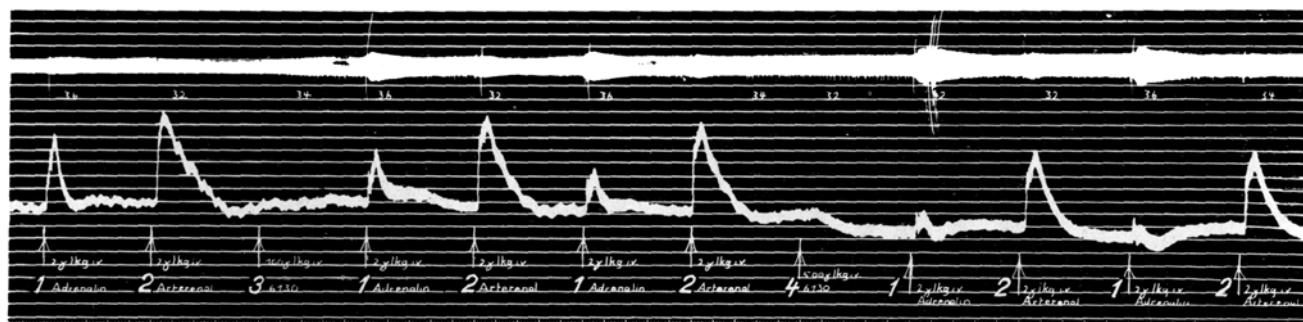


Abb. 3. Wirkung von Präp. 6130 auf die Adrenalin- und Nor-Adrenalin-Blutdrucksteigerung an der Katze. 1. 2 γ/kg Adrenalin i.v.; 2. 2 γ/kg Nor-Adrenalin i.v.; 3. 0,1 mg/kg Präp. 6130 i.v.; 4. 0,5 mg/kg Präp. 6130 i.v. Zeit in Minuten.

durchblutung im Gefäßgebiet der A. femoralis und besonders der A. renalis nachweisen (Abb. 2). Dies ist insofern bemerkenswert, als fast alle der bekannten gefäßweiternd wirkenden Substanzen zu einer Durchblutungseinschränkung im Gebiet der A. renalis führen. Von REUBI<sup>1</sup> ist unterdessen auch am Menschen nachge-

Adrenalin und Nor-Adrenalin bedingten Blutdrucksteigerung. Im Gegensatz zu den typisch «adrenolytisch» wirkenden Verbindungen (Prisol, Präp. 7337, Dibenamin, Mutterkornalkaloide usw.) kommt es hierbei jedoch nicht in allen Fällen zur Umkehr der Adrenalin/Blutdruck-Reaktion, sondern meist nur zu einer deutlichen Abschwächung bis Aufhebung, die für Adrenalin ausgesprochener ist als für Nor-Adrenalin (Abb. 3).

<sup>1</sup> F. REUBI, Helv. med. acta 16, fasc. 3/4 (1949).

Ebenso wie die Drucksenkung, nimmt auch die adrenalin-antagonistische Wirkung bei Steigerung der Dosis nur innerhalb eines verhältnismäßig engen Bereiches zu und geht nicht über ein bestimmtes Maß hinaus. Die nach Splanchnicusreizung auftretende Blutdrucksteigerung wird ebenfalls deutlich abgeschwächt. Diese «adrenalinolytische» Wirkung zeigt ausgesprochene organ-differenzierte Unterschiede.

Die mit den vorliegenden Derivaten zu erzielende Blutdrucksenkung zeigt somit Eigentümlichkeiten, die einen besonderen Wirkungsmechanismus annehmen lassen.

F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA AG., Basel, den 15. Oktober 1949.

### Summary

Several new basic substituted derivatives of phthalazine show a potent depressive action on blood-pressure which is characterized by a gradual beginning and a very long duration. This action is limited to a narrow range of dosages. The substances produce an increase in the renal blood-flow and have "adrenolytic" properties of a special character. This combination effects a mode of action not common to other blood-pressure depressing substances.

### Verhalten des Liquorzuckers bei experimenteller steriler Hirnhautreizung

Die Verminderung des Liquorzuckers bei Meningitiden wird vielfach auf die Wirkung von Bakterien oder Eiterzellen zurückgeführt<sup>1</sup>.

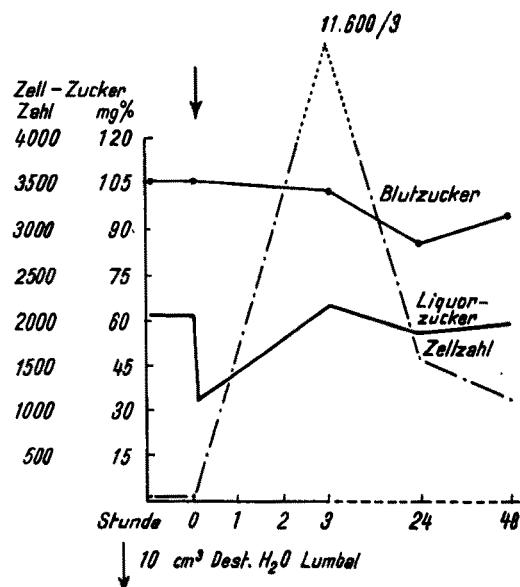
In einer vorangehenden Mitteilung<sup>2</sup> zeigten wir, daß sich die Verminderung des Liquorzuckers unabhängig vom Bakterien- oder Zellgehalt des Liquors vollzieht. Wir fanden, daß der Zuckergehalt von Liquoren von verschiedenen serösen oder eiterigen Meningitiden, im Brutschrank bei 37°, noch nach Tagen, ja auch Wochen unverändert bleibt. Virulenzproben erwiesen, daß dabei die Bakterien ihre Lebensfähigkeit keineswegs einbüßen. Von der Lebensfähigkeit der weißen Blutkörperchen konnten wir uns in obiger Versuchsreihe nicht überzeugen.

Aus diesem Grunde wollten wir im lebenden Organismus durch sterile Hirnhautreizung eine hohe Zellzahl im Liquor herbeiführen, um den Einfluß der Zellvermehrung auf den Zuckergehalt prüfen zu können.

Intralumbal verabreichte Mittel führen bekanntlich häufig zu Hirnhautreizung und Zellvermehrung. So beschreibt SÄNGER<sup>3</sup> Zellzahlvermehrungen bis auf 2-3000 kurz nach der intralumbalen Injektion von 30 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung. Wir gaben 5-10 cm<sup>3</sup> zweifach destilliertes Wasser intralumbal; nach 2-3 Stunden stieg die Zellzahl, zumeist Leukozyten, bereits auf über 10000:3.

Die Versuche wurden an vier hirngeschädigten Kindern ausgeführt. Der Eingriff wurde gut vertragen, auch Temperaturerhöhungen erschienen nur ausnahmsweise. Die Zellvermehrung verschwand sukzessive binnen 3-4 Tagen.

Das Verhalten der Zellzahl und des Liquorzuckers war in allen vier Fällen völlig gleichmäßig, deswegen geben wir in folgender Abbildung bloß den Verlauf eines Versuches wieder.



Es ist ersichtlich, daß die Vermehrung der Zellzahl bereits nach einer Stunde beginnt und nach drei Stunden den Maximalwert, der in keinem der 4 Versuche unter 10000:3 blieb, erreichte.

Der Zuckergehalt verbleibt nach anfänglicher, kurz vorübergehender, auf Verdünnung zurückzuführender Verminderung unverändert während der ganzen Versuchsdauer. Da die enorme Leukozytenvermehrung im Liquor ohne jeglichen Einfluß auf das Verhalten des Liquorzuckers blieb, kann gefolgt werden, daß die bei Meningitiden beobachtete Verminderung des letztern, unabhängig von der Zellvermehrung vor sich geht.

F. VARGA und K. KUN

Universitätskinderklinik, Pécs, Ungarn, 29. September 1949.

### Summary

Intralumbal injection of distilled water leads to an increase in the number of cells in the liquor of over 10,000:3. The liquor sugar remains wholly unaltered in spite of this enormous increase of cells even during several days. It is therefore concluded that the reduction of liquor sugar occurring in meningitis is not connected with the increase in number of cells.

### L'action leucolytique du sérum du sang dans le mécanisme d'action des dérivés azotés de l'hypérite

Depuis que les dérivés azotés de l'hypérite sont employés dans la thérapie des processus hyperplastiques, surtout des tissus hématopoïétiques, bien des recherches ont été faites pour en éclairer le mécanisme d'action. Parmi les altérations morphologiques fonctionnelles et complexes bien connues que l'hypérite à l'azote, administrée expérimentellement, provoque sur les cellules hématopoïétiques, la leucopénie périphérique sensible et précoce, qui apparaît après administration du toxique, se révèle digne d'une attention particulière. Il n'est

<sup>1</sup> R. MATOSSI, Jb. Kinderheilk. 1332, 1745 (1932). — B. RIMELE, Arch. Kinderheilk. 113, 223 (1938). — M. BODANSKY und O. BODANSKY, *Biochemistry of Diseases* (The Macmillan Co., New York, 1947).

<sup>2</sup> F. VARGA und K. KUN, Paed. Danubiana 6, 9 (1949).

<sup>3</sup> S. SÄNGER und A. MADER, Klin. Wschr. 5, 2234 (1926).