

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 zurückgeführt¹.

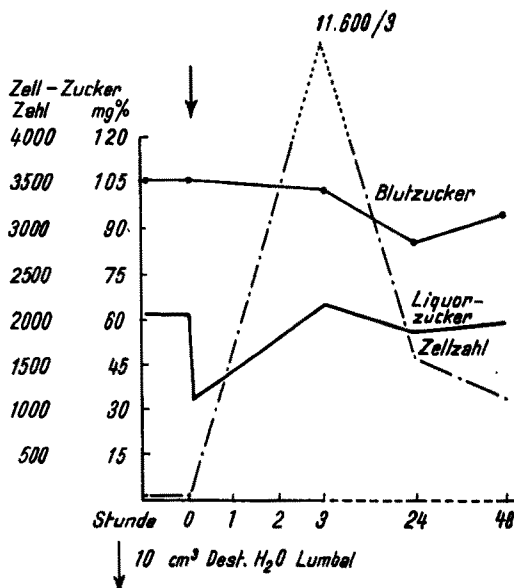
In einer vorangehenden Mitteilung² zeigten wir, daß sich die Verminderung des Liquorzuckers unabhängig vom Bakterien- oder Zellgehalt des Liquors vollzieht. Wir fanden, daß der Zuckergehalt von Liquoren von verschiedenen serösen oder eiterigen Meningitiden, im Brutschrank bei 37°, noch nach Tagen, ja auch Wochen unverändert bleibt. Virulenzproben erwiesen, daß dabei die Bakterien ihre Lebensfähigkeit keineswegs einbüßten. 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 SÄNGER³ Zellzahlvermehrungen bis auf 2–3000 kurz nach der intralumbalen Injektion von 30 cm³ physiologischer Kochsalzlösung. Wir gaben 5–10 cm³ 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 gefolgert werden, daß die bei Meningitiden beobachtete Verminderung des letzteren, 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 hémopoïétiques, 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, provoquent sur les cellules hémopoïétiques, la leucopénie périphérique sensible et précoce, qui apparaît après administration du toxique, se révèle digne d'une attention particulière. Il n'est

¹ R. MATOSI, 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).

² F. VARGA und K. KUN, Paed. Danubiana 6, 9 (1949).

³ S. SÄNGER und A. MADER, Klin. Wschr. 5, 2234 (1926).

donc pas sans intérêt de pouvoir établir si un tel phénomène est dû seulement à l'altération du mécanisme génétique des cellules staminales de la série blanche ou bien s'il peut dériver également d'un facteur lytique périphérique.

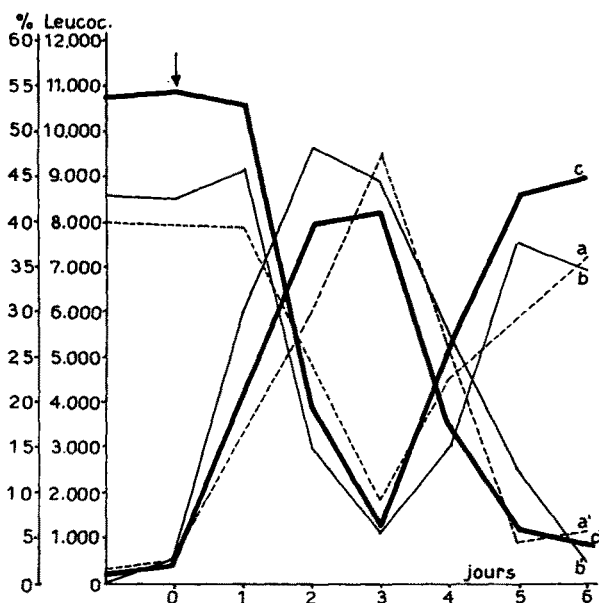


Fig. 1. - *a, b, c* leucocytes, *a', b', c'* activité leucolytique % du sérum du sang.

Cette seconde possibilité a été examinée en tenant compte du fait que les globules blancs atteignent des chiffres très bas (environ 1000) dès la 3^e journée, c.-à-d. seulement 24-36 heures après que la parèse cytoformative de la série blanche causée par le toxique s'est établie; donc, en considérant que la vie moyenne des derniers leucocytes formés est d'environ 4 jours, on pourrait être porté à penser que ces derniers ont été détruits par un mécanisme périphérique.

Pour éclaircir la question, j'ai conduit des recherches *in vitro* sur des lapins intoxiqués avec 2 mg de bis-(β -chloréthyl)-amine endomusculaire. J'ai recherché si oui ou non le sérum du sang de ces animaux, prélevé toutes les 24 heures et tenu pendant trois heures dans un thermostat à 37° C en contact dans le liquide de Ringer avec une suspension de leucocytes de lapin sain, avait le pouvoir de détruire les globules blancs. Par des dénombrements opérés avec soin avant et après le séjour dans le thermostat des éprouvettes contenant le mélange¹, j'ai obtenu sur 6 lapins les résultats suivants:

1° Avant le traitement par l'hypérite à l'azote, le sérum du lapin ne possède aucun pouvoir leucolytique défini.

2° Tout de suite après l'administration du toxique, le sérum acquiert, dès la seconde journée, un pouvoir leucolytique considérable, qui augmente rapidement d'intensité jusqu'au pourcentage d'environ 50% pendant la 3^e journée pour diminuer ensuite plus ou moins graduellement jusqu'à la normale, si l'animal survit à l'intoxication (voir le graph. n° 1).

3° Ce pouvoir leucolytique atteint en général le maximum d'intensité en même temps que la leucopénie est à son maximum et parfois, celle-ci le précède même

de quelques heures, comme dans le cas de leucopénie très grave qui entraîne la mort de l'animal (voir le graph. n° 2).

On peut donc affirmer que l'administration du bis-(β -chloréthyl)-amine, amène chez le lapin, en plus des modifications cytologiques médullaires, l'apparition dans le sérum du sang de substances particulières, de provenance leucocytaire (leucolysines de nature enzymatique?); ce phénomène qui semble être produit en même temps ou même avant les altérations médullaires, pourrait être responsable en grande partie de la leucopénie très grave.

Quant au mécanisme du phénomène décrit, il est vraisemblable que l'action leucolytique provoquée par l'hypérite à l'azote dans le sérum du sang est non seulement indirecte, c.-à-d. secondaire à l'action cario-clasique de laquelle elle pourrait être un épiphénomène mais est également et primitivement le résultat de la destruction directe des cellules blanches mûres et circulantes.

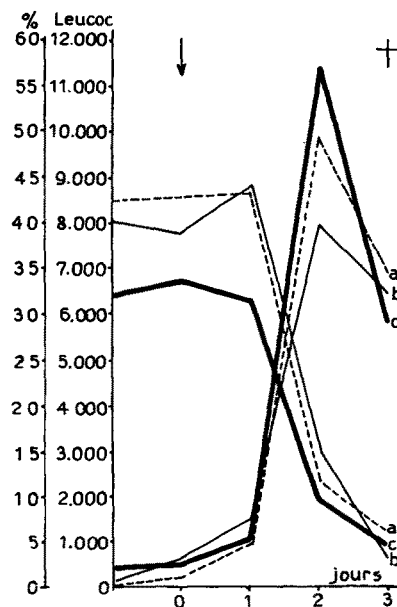


Fig. 2. - *a, b, c* leucocytes, *a', b', c'* activité leucolytique % du sérum du sang.

Puisqu'il est démontré (CULLUMBINE, MORITZ, ENRIQUEZ, etc.) que l'hypérite à l'azote est rapidement éliminée de l'organisme, on ne peut admettre qu'une telle activité leucolytique soit déterminée directement par le toxique encore présent dans le sérum du sang de l'animal.

M. NINNI

Clinique médicale de l'Université de Pavie, le 6 octobre 1949.

Riassunto

L'autore riesce a dimostrare sperimentalmente che la somministrazione in animali di bis-(β -cloroetil)amina conferisce al siero di sangue potere leucolitico verso globuli bianchi messi a suo contatto *in vitro* ed è portato pertanto a ritenere che tale azione litica *in vivo* sia contemporanea o addirittura di poco precedente a quella carioclasica e potrebbe essere così ritenuta responsabile anch'essa della marcata e precoce leucopenia che si manifesta in seguito alla somministrazione del tossico.

¹ Pour détails techniques voir: M. NINNI, Arch. Sci. mediche 86/5, 444 (1948).