

Serumeisen und Sexualhormone

Untersuchungen bei kastrierten und nichtkastrierten Pferden

Beim Menschen scheint ein Zusammenhang zwischen Höhe des Serumeisens (Serum-Fe) und Tätigkeit der Sexualdrüsen zu bestehen. Beim Kind ist das Serum-Fe niedrig. Nach der Pubertät steigt es beim Mann stark, bei der Frau nur wenig an. Im Klimakterium sinkt es wieder ab. Es schien uns deshalb interessant, den Einfluß von Geschlecht und Kastration auf das Serum-Fe des Pferdes zu untersuchen.

Tabelle I

Mittelwerte und Streuung (s) von Serumeisen in γ% bei 137 Pferden.
In Klammer Anzahl der Tiere

| | Rasse | ♀ | ♂ nicht-kastriert | ♂ kastriert |
|----------|----------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1. Serie | Freiberger (Schweiz) | 223 ± 90 (21) | 167 ± 49 (41) | 105 ± 13 (5) |
| 2. Serie | Schwere Zugpferde | 164 ± 44 (7) | — | 105 ± 32 (17) |
| 3. Serie | Halbblut-Reitpferde | 237 ± 69 (23) | — | 186 ± 66 (23) |

In Tab. I sind unsere Resultate bei 137 Pferden zusammengestellt¹. Es ergibt sich:

1. Verschiedene Pferderassen haben ein verschieden hohes Serum-Fe.
2. Beim weiblichen Tier ist das Serum-Fe höher als beim männlichen (Serie 1). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($t = 3,199$).
3. Das kastrierte männliche Tier hat ein niedrigeres Serum-Fe als das nichtkastrierte (Serie 1). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($t = 2,81$).
4. Das kastrierte männliche Tier hat ein niedrigeres Serum-Fe als das weibliche Tier (Serie 1–3). Der Unterschied ist in Serie 1 und Serie 2 ($t = 3,69$) signifikant, in Serie 3 ($t = 2,60$) nicht ganz signifikant.

Tabelle II

Serumeisen in γ% bei Freiberger Hengsten vor und nach der Kastration. Gleiche Fütterung und Lebensweise vor und nach der Kastration

| | Alter (Jahre) | 3 Tage vor Kastration | direkt vor Kastration | 6 Wochen nach Kastration | 4 Monate nach Kastration |
|---------------|---------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 11 | 185 | 185 | 160 | 85 |
| 2 | 14 | 185 | 205 | 118 | 105 |
| 3 | 9 | 195 | 185 | 40 | — |
| 4 | 5 | 235 | 160 | 50 | 110 |
| 5 | 13 | 160 | 180 | 135 | 120 |
| 6 | 3 | 180 | 140 | 80 | 105 |
| Mittelwert: | | 190 | 176 | 97 | 105 |
| Streuung (s): | | 25 | 22 | 48 | 13 |

¹ Methode nach A. VANNOTTI und A. DELACHAUX, *Der Eisenstoffwechsel* (Basel 1942). Blutentnahmen immer zur gleichen Tageszeit.

In Übereinstimmung damit zeigt die Untersuchung bei 6 männlichen Tieren vor und nach der Kastration, daß das Serum-Fe nach der Kastration deutlich absinkt (Tab. II). Der Unterschied zwischen der ersten und letzten Bestimmung ($t = 8,02$) sowie zwischen den ersten beiden und letzten beiden Bestimmungen ($t = 6,68$) ist statistisch gesichert¹.

A. PRADER und R. SCHWEIZER

Universitätspoliklinik und Kantonales Veterinärinstitut Lausanne, den 6. Juni 1950.

Summary

The authors found (1) in female horses a significant higher serum iron level than in male horses, and (2) in castrated male horses a significant lower level than in not castrated male horses.

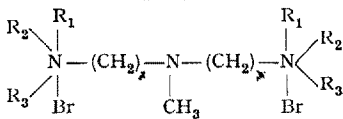
¹ Die Blutentnahmen waren möglich dank dem Entgegenkommen der Firma Lavanchy, Lausanne und der Herren Dr. E. LAMY (Eidg. Regie-Pferdeanstalt, Thun) und Dr. K. BURRY (Eidg. Hengstendepot, Avenches).

Zur Pharmakologie des N,N,N',N'-3-Pentamethyl-N,N'-diäthyl-3-aza-pentan-1,5-diammonium-dibromid (Ciba 9295), einer ganglionär hemmenden Substanz¹

Zur medikamentösen Dämpfung einer Erregung im autonomen System können zwei grundsätzlich verschiedene Wirkungsmechanismen benützt werden: Hemmung der sympathischen bzw. parasympathischen Nerven an der Endstufe durch Sympathikolytika bzw. Parasympathikolytika, oder Hemmung der synaptischen Übertragung in den Ganglien, die im Verlauf der autonomen Nervenfasern eingestreut sind und sie unterbrechen, durch sog. «ganglionic blockers» (Literatur siehe MOE und SHIDEMAN², 1949; MEIER und BEIN³, 1950).

Bei der pharmakologischen Bearbeitung von Derivaten des Diäthylentriamins, die von MARXER und MIESCHER synthetisiert wurden, fanden wir Körper, die die Übertragung in ganglionären Synapsen in spezifischer Weise hemmen und von welchen eine Auswahl in Tab. I angeführt ist.

Tabelle I



| Präp. Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | x | DL ₁₀₀ i. v. Kanin. 9295 = 1 | Ganglienblockierende Wirksamkeit 9295 = 1 | Therapeut. Breite 9295 = 1 |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|---|---|----------------------------|
| 8684 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 2 | 3,1 | 0,2 | 0,6 |
| 9295 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 9516 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 2 | 0,3 | 0,03 | 0,09 |
| 9646 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 3 | 1,1 | ∅ | ∅ |

¹ Vorläufige Mitteilung, erscheint *in extenso* an anderer Stelle.

² G. K. MOE und F. E. SHIDEMAN, *Ann. Rev. Physiol.* 11, 565 (1949).

³ R. MEIER und H. J. BEIN, *Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.* 6, Fasc. 3/5 (1950).

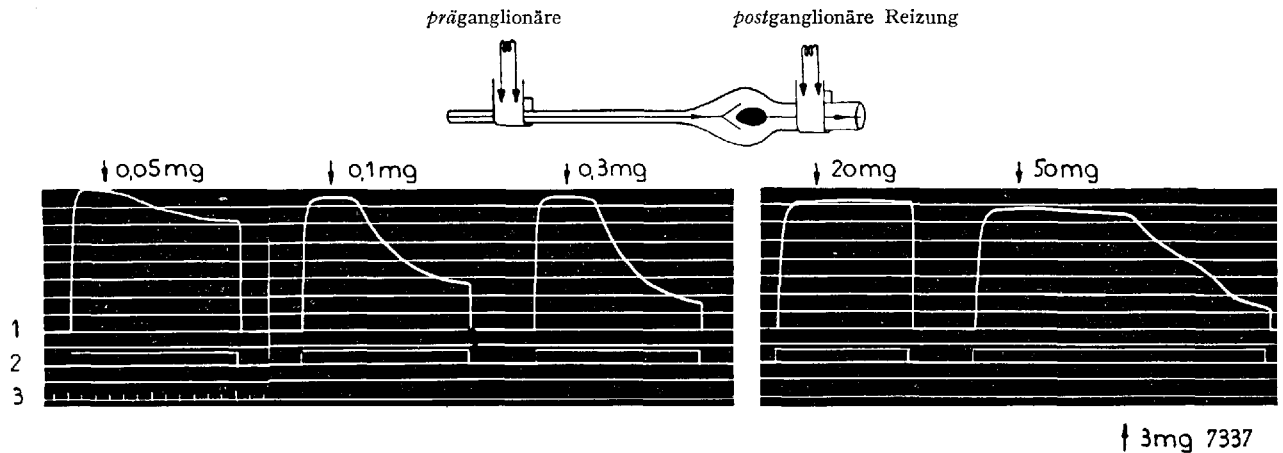


Abb. 1. Katze. Hemmung der Reizübertragung im Gangl. cervic. sup. durch 9295. Nach Injektion i. v. von 9295 wird die Nickhautkontraktion bei präganglionärer elektrischer Reizung vermindert. Bei postganglionärer Reizung wird der Reizerfolg auch durch hohe Dosen von 9295 nicht beeinflusst, im Gegensatz zu der Wirkung eines an der motorischen Endstufe angreifenden Adrenolytikums und Sympathikolytikums wie des Imidazolins Ciba 7337¹. 1 Nickhaut, 2 Reizsignal. 3 Zeitmarkierung, 10 Sek. Dosen pro kg Körpergewicht.

¹ R. MEIER, F. F. YONKMAN, B. N. CRAVER, F. GROSS, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71, 70 (1949).

Das N,N,N',N'-3-Pentamethyl-N,N'-diäthyl-3-azapentan-1,5-diammonium-dibromid (im folgenden 9295 genannt), eine in Wasser sehr leicht lösliche und neutral reagierende Verbindung, erwies sich in unseren Untersuchungen als der stärkste wirksame Körper mit der günstigsten therapeutischen Breite.

Die Spezifität der Wirkung wird durch das Vorhandensein der typischen Ganglienhemmung in niedriger Dosis und das Fehlen anderer Wirkungsqualitäten charakterisiert.

Bei präganglionärer Reizung (gangl. cervic. sup. der Katze) wird mit kleinen Dosen (beginnend bei etwa 50 μ /kg i. v.) der Reizerfolg (Kontraktion der Nickhaut) deutlich abgeschwächt, während bei postganglionärer Reizung auch die tausendfache Dosis wirkungslos bleibt (Abb. 1). Eine ganglionäre Erregung tritt nicht auf. Im Vergleich mit einer bereits bekannten ganglionär blockierenden Substanz, dem Tetraäthylammoniumbromid (ACHESON und PEREIRA¹, 1946), ist die Stärke und Dauer der Wirkung von 9295 stark überlegen (Abb. 2).

Entsprechend der Hemmung der sympathischen ganglionären Erregung wird ebenfalls die parasympa-

tische ganglionäre Übertragung gehemmt, z. B. in den intrakardialen vagalen Ganglien.

Eine Ausschüttung der Nebennierenmarkhormone nach Splanchnicusreizung wird bei der Katze mit Dosen von 0,2 bis 0,3 mg/kg i. v. verhindert. Die synaptisch erregende Wirkung des Nikotins wird durch 9295 gehemmt («Antinikotin-Effekt»).

Der Blutdruck des narkotisierten Tieres wird bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung und unter Erhöhung des Stromvolumens in den Extremitäten gesenkt. Die Pressorreflexe des Karotissinus werden ab ca. 0,1 mg/kg abgeschwächt bzw. unterdrückt. Bei der mit Dial narkotisierten Katze wird die Pressorwirkung des Adrenalins und des Nor-Adrenalins durch 9295 signifikant verstärkt. Eine Antiadrenalin- bzw. Anti-Nor-Adrenalin-, Antiacetylcholin- und Antihistaminwirkung ließ sich nicht feststellen.

Eine Reizung der glatten Muskulatur *in situ* und *in vitro* ließ sich auch mit hohen Dosen (10^{-3}) von 9295 nicht beobachten.

An den isolierten Organen ist 9295 wenig wirksam und wenig toxisch: Am isolierten Froschherzen, isolierten Kaninchendünndarm, isolierten virginellen Meerschweinchenuterus und an der isoliert durch-

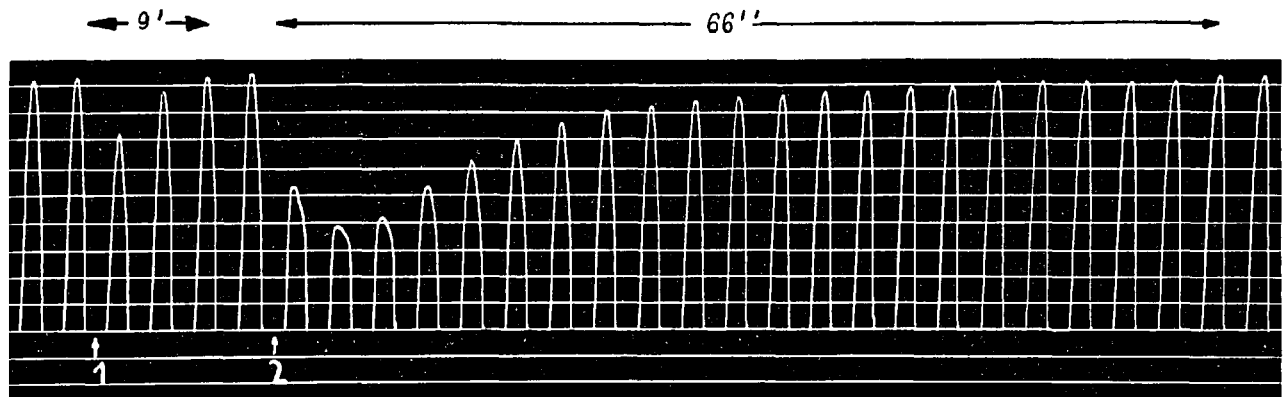


Abb. 2. Katze. Vergleich der Wirkungsstärke und Wirkungsdauer von 9295 mit dem Tetraäthylammoniumbromid. Nickhautkontraktion bei elektrischer präganglionärer Reizung. Gereizt wird jede 3. Minute während 5 Sek. Bei 1: Injektion i. v. von 1 mg/kg Tetraäthylammoniumbromid. Bei 2: Injektion i. v. von 1 mg/kg 9295.

strömten Hinterextremität des Kaninchens wurde bis zu einer Konzentration von 10^{-3} keine Wirkung festgestellt.

9295 ist bei intravenöser, subkutaner und peroraler Applikation relativ wenig giftig (Tab. II).

Tabelle II

Toxizitätswerte* für 9295 bei einmaliger Gabe

| | | i. v. | s. c. |
|-----------|-----------------------------|-------|-------|
| Maus | DL ₅₀ | 65 | 225 |
| | DL ₁₀₀ | 85 | 235 |
| Kaninchen | DL ₅₀ | 75 | 160 |
| | DL ₁₀₀ | 90 | |
| Katze | DL ₁₀₀ | 80 | 200 |
| Hund | DL ₅₀ | >50 | |

* Alle Dosen in mg/kg.

Das Wirkungsbild bei Kaninchen, Katze und Hund ist in hohen Dosen charakterisiert durch eine schlaffe Lähmung, bedingt durch eine Hemmung der neuromuskulären Übertragung. Bei künstlicher Beatmung kann etwa das Fünffache der sonst üblichen Letaldosis ertragen werden. An der Kaninchenkornea und bei intramuskulärer Injektion wurde eine 25%ige Lösung reizlos ertragen.

Summary

N, N, N', N'-3-pentamethyl-N, N'-diethyl-3-azapentane-1,5-diammonium-dibromide, CIBA 9295, is a potent and specific ganglionic blocking agent in a concentration of less than a $1/1000$ of the acute toxic dosage. A comparison with the well known ganglionic blocker, tetra-ethylammonium bromide, shows 9295 to be less toxic, more effective and possessing a more prolonged duration of action.

H. J. BEIN und R. MEIER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 28. April 1950.

Some Notes on the Reduction of Thebaine and Related Topics

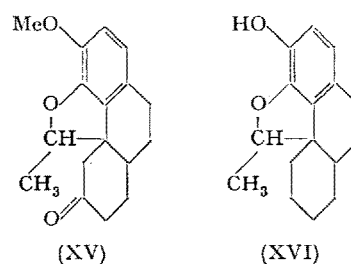
In a recent publication¹ SCHMID and KARRER report the formation of a new β -dihydrothebaine (I) by the reduction of thebaine with lithium aluminium hydride. On hydrolysis it yields β -thebainone (II)², and differs from thebainone methyl enolate, prepared from codeine methyl ether³ only in the configuration at C-14. The new substance is in fact β -thebainone methyl enolate and has no structural resemblance to the non-phenolic dihydrothebaine (III).

The reduction of thebaine with lithium aluminium hydride was apparently carried out in the hope of obtaining the unknown dihydrothebaine (IV, R = H, analogous to phenyldihydrothebaine, IV, R = Ph) a compound which we also have made many attempts to produce. On the assumption that the series of changes

leading from thebaine to phenyldihydrothebaine is initiated by attack of the ether oxygen in (V) by $MgBr^+$, thebaine was treated with anhydrous magnesium iodide in ether-benzene. In this way a substance, possibly VI, was obtained, and it is hoped to investigate this reaction more thoroughly. We are able to state that the substance, which was free from thebaine, yielded phenyldihydrothebaine on treatment with phenylmagnesium bromide (Form. I–V).

The reduction of thebaine with sodium in liquid ammonia has also been carried out, and phenolic dihydrothebaine (VII) was obtained in this way in yields of 95%, and sometimes more. This provides an excellent method of preparation of a somewhat difficultly accessible substance^{1, 2}. It is of interest to note that whereas in the lithium aluminium hydride reduction of thebaine the initial cation (VIII) isomerizes, according to SCHMID and KARRER, to (IX) before addition of H^- , in the sodium-ammonia reduction, the anion (X) adds a proton (from the ammonia) without isomerization (Form. VI–X).

The chemistry of phenolic dihydrothebaine¹ has already been extensively studied but we have been able to add a few details. Alkaline degradation of the methiodide gave the methine base (XI), m. p. 99°, which was further degraded to the nitrogen-free 6-methoxythebatriene (XII), m. p. 88°. Hydrolysis of the methine base (XI) gave α -thebainone methine (XIII), m. p. 184°, which was shown to be identical with the base obtained (as hydriodide) by the action of hot sulphurous acid on phenolic dihydrothebaine methiodide. The physical constants of this base (XIII) and its derivatives differ markedly from those reported by FREUND for "isodihydrothebaine"². Hydrogenation of α -thebainone methine (XIII) gave β -dihydrothebainone dihydromethine¹, which was degraded to β -thebenone¹. Hydrolysis of 6-methoxythebatriene (XII) gave tetrahydrothebenone (XIV), m. p. 248°. (Form. XI–XIV). Reduction of both thebenone and β -thebenone (XV, differing in the configuration at C-14) by the drastic method of HUANG-MINLON³ resulted in the production of the isomeric phenols morphirane and β -morphinane (XVI), m. p. s. 103° and 148°, respectively.



Phenyldihydrothebaine has been shown to have the structure (IV, R = C_6H_5) by oxidation to benzaldehyde, benzoic acid and 4-methoxyphthalic acid, and by the oxidation of (XVII) (the end-product of exhaustive methylation of the methyl ether) to 2:3:3'-trimethoxydiphenic aldehyde (bis-2:4-dinitrophenylhydrazone, m. p. 277°) (XVIII) and 2:3:3'-trimethoxydiphenic acid, the latter being identified with a synthetic specimen prepared in stages from 3:6-dimethoxy-4-acetoxyphenanthraquinone. Chromic acid oxidation of 3:4:6-

¹ H. SCHMID and P. KARRER, *Helv. chim. acta* **33**, 863 (1950).

² L. SMALL and G. L. BROWNING, *J. org. Chem.* **3**, 618 (1939).

¹ L. SMALL and G. L. BROWNING, *J. org. Chem.* **3**, 618 (1939).

² M. FREUND and C. HOLTOFF, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 168 (1899).

³ HUANG-MINLON, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).