

H_1 . On lit alors le chiffre maximum atteint par le spot avant son retour pour marquer H_2 .

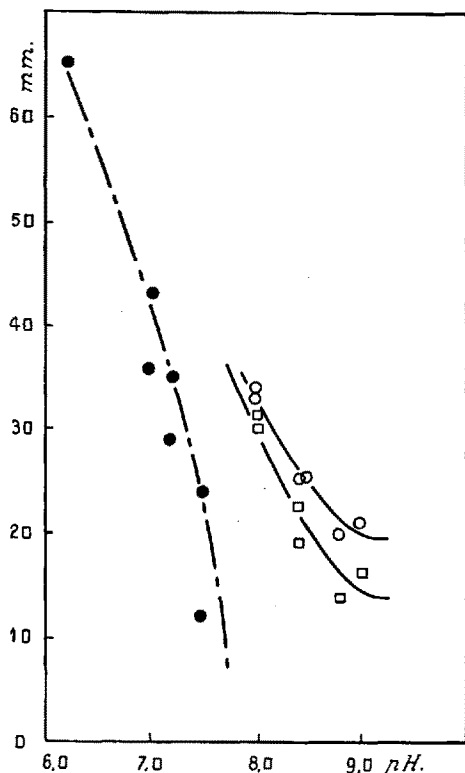


Fig. 2. Action du pH sur la vague polarographique de la gonadotrophine choriale. 4,9 UI.

Dans ces conditions, pour une sensibilité de l'appareil de mesure à 1/50, une déviation de 10 divisions de l'échelle galvanométrique correspond en moyenne à l'UI de HGC (entre 0 et 10 UI à doser). Cette méthode permet donc de doser avec précision au moins 0,2 UI, c'est-à-dire 0,5 γ de notre standard.

Discussion

On peut se demander si la vague polarographique de HGC résulte d'une oxydo-réduction intéressant l'ensemble de la molécule ou si, au contraire une partie seulement de la molécule subit l'action du courant. On sait actuellement que les hormones gonadotropes d'origine hypophysaire sont des gluco-protéines. Elles contiennent du mannose et de l'hexosamine¹. Etant donné le fait que d'autres sucres tels que le sorbose, le fructose ou la vitamine C présentent en solution à pH 7,0 une vague caractéristique au potentiel de 1,80 V², il n'est pas exclu que la vague de HGC soit due à une fraction glucidique de la molécule.

La variation discontinue de la vague en fonction du pH suggère que le pH auquel cette discontinuité apparaît correspond au point isoélectrique (PI) de la molécule de HGC. Ainsi le PI serait placé entre pH 7,8–7,9. La lutéino-

stimuline hypophysaire du porc a son PI à pH 7,45, celle du mouton à pH 4,6¹.

S. NEUKOMM

Service des recherches expérimentales du Centre anticancéreux romand, Lausanne, le 1^{er} février 1951.

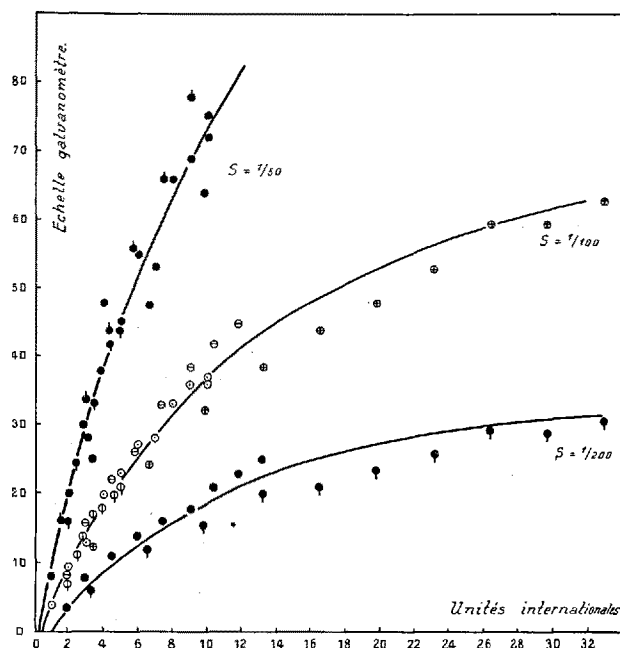


Fig. 3. Hauteur de la vague polarographique de la gonadotrophine choriale en fonction de la quantité d'UI. dans 2 cm³ de solution KCl tamponnée à pH 8,5.

Zusammenfassung

Das Choriongonadotropin einer schwangern Frau zeigt in einer KCl-Lösung ein charakteristisches Polarogramm. Damit können noch 0,2 IE bestimmt werden. Das Hormon ist wahrscheinlich ein Glykoprotein, dessen isoelektrischer Punkt bei einem pH von 7,8–7,9 liegt.

¹ CHOH HAO LI et H. M. EVANS, *Chemistry of Anterior Pituitary Hormones* in: G. PINCUS et K. V. THIMANN, *The Hormones*, vol. I (Academic Press, Inc., New York, 1948).

Dinitrokresol und Schädigungsstoffwechsel

Ein Vergleich zwischen dem Stoffwechsel von Rattenleberschnitten und menschlichen Leukozyten nach Dinitrokresol (DNOC) *in vitro*¹, nach experimentellen Vergiftungen² und nach Leukämitherapie³ ergibt:

1. Verschieden ausgeprägte Erhöhung der Zellatmung nach DNOC bei Leber und Lymphozyten.
2. Ähnlicher Stoffwechsel bei mäßig geschädigter Leber und leukämischen Lymphozyten; mit Zunahme der Schädigung verstärkte Ähnlichkeit zwischen Leber und myeloischen, insbesondere unter Röntgen- und Colchizinthherapie stehenden Leukozyten.
3. Ähnlichkeit der Steigerung der Gewebsatmung von Rattenleber nach Vergiftung *in vivo* und nach DNOC-Einwirkung *in vitro*.

¹ CHOH HAO LI et H. M. EVANS, *Chemistry of Anterior Pituitary Hormones* in: G. PINCUS et K. V. THIMANN, *The Hormones*, vol. I (Academic Press Inc., New York, 1948).

² *Handbook of Chemistry and Physics*, 25^e éd. (Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland, U.S.A., 1941).

¹ A. LOCKER, H. SIEDEK und K. H. SPITZY, *Arch. exp. Path. Pharm.* 210, 281 (1950).

² L. BENDA, A. LOCKER und E. RISSEL, *Z. exp. Med.* (im Druck).

³ E. KEIBL und H. K. SPITZY, *Arch. exp. Path. Pharm.* (im Druck)

Zwischen der Stoffwechselbeeinflussung durch DNOC und durch experimentelle Vergiftungen bzw. therapeutische Maßnahmen scheint daher ein enger Zusammenhang zu bestehen. Die nach letztgenannten Einflüssen auftretende Steigerung der Zellatmung ist charakteristisch für den sogenannten «Schädigungsstoffwechsel» nach DRUCKREY¹. Das Höchstmaß einer Schädigung stellt die totale Desintegration der Zellstruktur dar. Bei total zytolysiertem bzw. homogenisiertem Zellmaterial konnte die hierbei auftretende Maximalatmung durch Dinitro-Verbindungen nicht weiter gesteigert werden². Verschieden stark geschädigte Gewebe werden also auf DNOC nicht in gleicher Weise reagieren, und mit zunehmendem Schädigungsgrad wird ein abnehmender Dinitro-Effekt zu erwarten sein. Da die DNOC-Wirkung *in vitro* leicht darzustellen ist, könnte sie als Mittel verwendet werden, das Ausmaß einer *in vitro* oder *in vivo* hervorgerufenen unübersichtlichen Schädigung aufzudecken.

Wir untersuchten die DNOC-Wirkung auf Leberschnitte normaler und mit Luminal (10–15 mg/100 g) und Diphtherietoxin (DLM für Meerschweinchen 0,09 cm³, 1 cm³/100 g) vergifteter Ratten sowie Suspensionen normaler, myeloisch- und lymphatisch-leukämischer Leukozyten von unbehandelten und mit Urethan (4 g täglich durch 14 Tage), Colchizin und Röntgen (1 mg und 500 r Milzbestrahlung jeden 4. Tag durch 14 Tage) behandelten Patienten. Nach Zusatz von DNOC 10⁻⁵ m ergab sich:

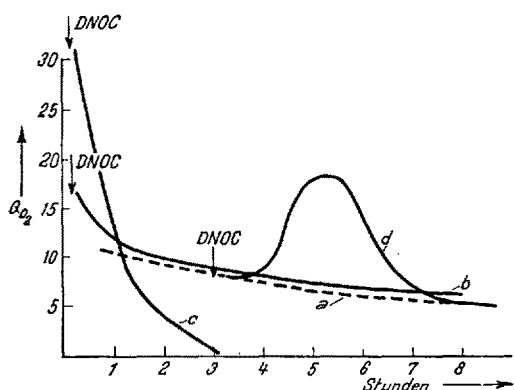


Abb. 1. Kurve a: Normalatmung, Kurven b–d: Beschreibung im Text.

1. Gesteigerter O₂-Verbrauch, entweder konstant über mehrere Stunden bei normaler und leichtgeschädigter Leber in Krebs-Bikarbonatringer (indirekter Versuch nach WARBURG) und DNOC vom Beginn der *In-vitro*-Untersuchung an, oder vorübergehend mit einem Anfangsmaximum bei mäßig geschädigter Leber (Abb. 1b, c). Bei DNOC-Zusatz nach 2–3 Stunden oder später trat bei normaler Leber das Maximum allmählich auf (Abb. 1d), bei mäßig geschädigter Leber, unbehandelten Lymphozyten und unreifen myeloischen Leukozyten dagegen schnell oder sofort (Abb. 2b).

2. Unveränderter O₂-Verbrauch bei normalen Geweben und DNOC vom Beginn an in Krebsphosphat-ringer (direkter Versuch nach WARBURG). Nach erfolg-

tem Anstieg kehrte bei normalen und leicht geschädigten Zellen der O₂-Verbrauch wieder zur Norm zurück, bei schwerer geschädigter Leber, reifen myeloischen Leukozyten und behandelten Lymphozyten, bei DNOC nach 2–3 Stunden, war der O₂-Verbrauch nur vorübergehend unverändert (Abb. 2c).

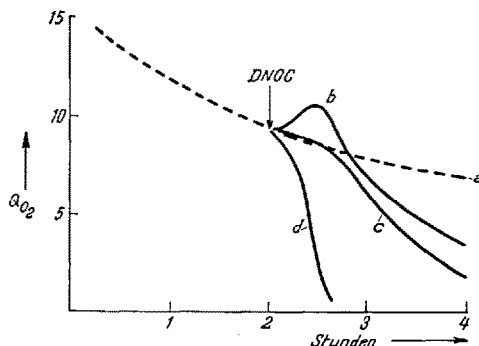


Abb. 2. Kurve a: Schädigungsatmung. Übrige Kurven: Beschreibung im Text.

3. Gesenkter O₂-Verbrauch im Anschluß an das Anfangsmaximum bei mäßig geschädigtem und im Anschluß an das sofort eintretende Maximum bei schwerer geschädigtem Gewebe. Auch der zunächst unveränderte O₂-Verbrauch bei reifen myeloischen Leukozyten und geschädigter Leber wird von einer Atmungssenkung gefolgt (Abb. 2c). Bei schwerst geschädigter Leber und behandelten myeloischen Leukozyten trat nach DNOC-Zusatz schnelles und unmittelbares Absinken der Atmung bis auf Null ein (Abb. 2d).

Die verschiedene Wirksamkeit des DNOC, welches auch bei der Normalleber nach 6 Stunden nicht mehr in der Lage ist, die gleiche Steigerung wie nach 2 Stunden hervorzurufen, läßt eine im Verlaufe des Versuchs fortschreitende, durch die Bedingungen der Methode hervorgerufene *In-vitro*-Schädigung erkennen. Eine solche verstärkt sich qualitativ und quantitativ bei Vorliegen einer bereits *in vivo* erfolgten. Die Erhöhung oder die Senkung und die Zeitdauer bis zu ihrem Auftreten nach DNOC steht dann anscheinend in direkter Proportionalität zum Grade dieser Schädigung. Die Atmungssteigerung war entweder von wieder normalisierter Atmung oder von Atmungsabfall gefolgt, weshalb diese als reversible oder irreversible Reaktion angesprochen werden kann. Eine reversible Stoffwechselreaktion, wie sie zum Beispiel auch bei Einwirkung von Azetylcholin auf Speicheldrüsengewebe¹ oder von Schwermetallsalzen auf Hefezellen² beobachtet wurde, kann nicht als Schädigung, sondern muß bloß als Reiz bezeichnet werden. Irreversibilität ist gegeben, wenn entweder nach dem Anstieg oder sofort Atmungsabfall eintritt. Am Schädigungsstoffwechsel lassen sich demnach zunächst zwei Phasen erkennen, eine *hypermetabolische* und eine *hypometabolische*, und er stellt somit nicht nur eine einfache Erhöhung der Zellatmung dar. Darüber hinaus kann vielleicht ein Stoffwechsel, der in Atmungsstillstand übergeht, als *nekrometabolischer* bezeichnet werden. Ein nach irgendwelcher Beeinflussung beobachteter Zellstoffwechsel kann daher auf Grund der Reaktion nach Zusatz von DNOC entweder als Ausdruck einer bloßen Aktivitätssteigerung, das heißt eines Reizes,

¹ H. DRUCKREY, Arch. exp. Path. Pharm. 180, 231 (1936). – N. BROCK, H. DRUCKREY und H. HERKEN, Biochem. Z. 302, 393 (1939). – N. BROCK, H. DRUCKREY und W. LOCH, Biochem. Z. 313, 300 (1942/43).

² C. H. WADDINGTON, J. NEEDHAM und J. BRACHET, Proc. Roy. Soc. London [B] 120, 173 (1936). – C. N. PEISS und J. FIELD, J. Biol. Chem. 175, 49 (1948). – D. B. TYLER, Arch. Biochem. 25, 221 (1950); J. H. BODINE und K. H. LU, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 448 (1950).

¹ N. BROCK, H. DRUCKREY und W. LOCH, Biochem. Z. 313, 300 (1942/43).

² P. HOLTZ, M. EXNER und H. J. SCHÜMANN, Arch. exp. Path. Pharm. 205, 243 (1948).

oder aber einer Schädigung bestimmt werden. Es zeigte sich zum Beispiel, daß, abgesehen von therapeutischer Beeinflussung, myeloische Leukozyten mehr als lymphatische im Vergleich zur Rattenleber *in vitro* als von vorneherein geschädigte Zellen imponieren.

A. LOCKER und K. H. SPITZY

I. Medizinische Klinik der Universität Wien, 10. April 1951.

Summary

The metabolic activity of normal and damaged cells and tissues following dinitro-*o*-cresol (10^{-5} m) *in vitro* is a measure for the degree of the original injury. Depending on the characteristics of the respiration, it is possible to distinguish between reversible (i. e. irritation) and irreversible (i. e. injury) reaction-metabolism.

Effets stimulants et dépresseurs centraux de dérivés de la pyrimidine

Les dérivés de la pyrimidine ont fait l'objet de multiples travaux d'intérêt biochimique: on sait, en effet, qu'ils interviennent dans la constitution des nucléotides et de la Vitamine B₁ (méthyl-2'-amino-6'-pyrimidyl-méthyl-5')-3-méthyl-4- β -hydroxyéthyl-5-thiazolium). D'autre part, la découverte des propriétés antimalariques de diverses substances contenant ce noyau, celle de l'action antithyroïdienne du thiouracile, ont également suscité l'intérêt des chercheurs.

A l'occasion de ces travaux et, semble-t-il, de façon secondaire, il a été signalé que des composés de ce type étaient doués de propriétés stimulantes centrales: c'est ainsi que des convulsions ont été observées chez des chiens traités par la fraction dite «pyrimidinique» des acides nucléiques de levure (REINWEIN¹) et que l'injection de méthyl-2-amino-6-bromo-(ou oxy)-méthyl-5-pyrimidine fait apparaître des convulsions sévères chez des rats soumis à un régime alimentaire spécial (ABDERHALDEN², MORII³). De même, l'action excitante puis dépressive de l'aneurine sur le système nerveux central a été décrite par divers auteurs⁴. Ces propriétés pourraient paraître peu démonstratives, n'était l'activité convulsivante, intense et prolongée, de la chloro-2-diméthylamino-4-méthyl-6-pyrimidine, raticide connu aux Etats-Unis sous le nom de Castrix (DUBOIS, COCHRAN et THOMPSON⁵, et en France sous celui de Mulox⁶).

La synthèse de plusieurs dérivés N-substitués de la diamino-2-4-benzyl-5-pyrimidine, par GOLDBERG au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur⁷, nous a permis d'assigner également à certains de ces composés des propriétés analeptiques centrales, mais aussi de constater que l'un d'eux se comportait comme un dépresseur.

L' amino-2-diméthylamino-4-benzyl-5-pyrimidine (2916 CT) et la N-N'-tetraméthylamino-2-4-benzyl-5-pyrimidine (2764 CT) provoquent, chez la souris et le

lapin, à faibles doses, de l'agitation motrice et, à doses plus élevées, des convulsions toniques et cloniques; elles raccourcissent, chez ces mêmes animaux, la durée de la narcose préalablement induite par le sel sodique de l'acide N-méthyl-cyclohexenyl-méthylbarbiturique (Evipan sodique ou Privenal: 50 mg/kg i. p. chez la souris; i. v. chez le lapin); et enfin elles accroissent, de façon durable, la fréquence respiratoire du lapin déprimée par la morphine (20 mg/kg; s. c.). – Le tableau ci-après permet de constater que les activités de ces deux substances sont du même ordre de grandeur que celle du phényl-aminopropane (Benzédrine, Ortédrine): ce dernier toutefois n'est pas convulsivant à fortes doses et ne modifie que de façon très transitoire la dépression respiratoire morphinique. – Sous ce rapport, les pyrimidines étudiées semblent plutôt pouvoir être comparées à la caféine. – Comme la Benzédrine enfin, mais à des doses de 10 à 20 fois plus élevées, ces substances provoquent, chez le chien chloralosé, une hypertension artérielle d'origine périphérique, car elle n'est pas déprimée par le bromure de tétra-éthylammonium: cette hypertension diminue, puis disparaît si on répète les injections.

	Lapin (i. v.)			Souris (i. p.)		
	Doses stimul. liminaires		Doses toxiques	Doses stimul. liminaires		Doses toxiques
	animal éveillé	narcosé		animal éveillé	narcosé	
2916 CT (amino-2-diméthylamino-4-benzylpyrimidine)	5-10	10	25	5-10	5	30
2764 CT (N-N'-tetraméthylamino-2-4-benzylpyrimidine)	5-10	10	25	25-50	2,5	60-75
Ortédrine	2-4	8	15-20	6	4	50-100

Les doses sont exprimées en mg/kg et correspondent aux dérivés à l'état de bases.

La dipipéridino-2-4-benzyl-5-pyrimidine (2828 CT) est, à l'opposé des dérivés précédents, caractérisée par son activité dépressive: 25 mg/kg i. v. provoquent, chez le lapin, une narcose plus durable que 50 mg/kg de Privenal: chez la souris, le rat ou le chien chloralosé, la respiration est fortement ralentie et, à doses toxiques, la mort survient par décompensation respiratoire. L'opposition qui existe entre les 2916 CT et 2764 CT, d'une part, le 2828 CT, d'autre part, rappelle celle qui a été décrite pour d'autres composés agissant sur le système nerveux central: le 5-éthyl-5-(méthyl-3-butenyl-2)-barbiturate de sodium est, contrairement aux autres barbiturates, un agent excitant, hyperthermique et hypertenseur (TAYLOR et NOBLE¹) et plusieurs dérivés du tétrazol, apparentés au Cardiazol, ont des propriétés dépressives (GROSS et FEATHERSTONE²).

De plus, l'existence d'un dérivé pyrimidinique, doué d'une nette activité narcotique, nous semble présenter un certain intérêt dans le cadre des théories de la narcose. Elle pourrait être considérée comme un argument en

¹ H. REINWEIN, Arch. exp. Path. Pharm. 152, 142 (1930).

² R. ABDERHALDEN, Pflügers Arch. 242, 199 (1939).

³ S. MORII, Biochem. Z. 309, 354 (1941).

⁴ M. VIANNA DIAS, Science 105, 211 (1947). – T. J. HALEY et A. M. FLESCHER, Science 101, 567 (1946). – J. A. SMITH, P. P. FOA, H. R. WEINSTEIN, A. S. LUDWIG et J. M. WERTHEIM, J. Pharmacol. 93, 284 (1948).

⁵ K. P. DUBOIS, K. W. COCHRAN et J. F. THOMPSON, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 169 (1948).

⁶ Laboratoires des Usines Rhône Poulenc.

⁷ A. GOLDBERG, Thèse de Doctorat ès sciences (Paris 1951).

¹ N. B. G. TAYLOR et R. L. NOBLE, Nature 163, 447 (1949).

² E. G. GROSS et R. M. FEATHERSTONE, J. Pharm. exp. Ther. 87, 299 (1946); 92, 323, 330 (1948); 97, 266 (1949).