

Analgetische Wirkung an der Ratte, Mittel aus je 5-10 Einzelversuchen

| Morphin mg/kg | Antagonisten mg/kg | Reaktionszeit in Sekunden | | | | | | |
|------------------|-----------------------|---------------------------|-----|------|-------|-------------|------|------|
| | | vor | 15' | 30' | 60' | nach 90' | 120' | 150' |
| 15 | 0 | 2,4 | 3,3 | 8,0 | 10,2 | 7,2 | 4,6 | 2,4 |
| 15 | (I) 0,25 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,4 | |
| 15 | (I) 0,15 | 2,4 | 2,4 | 5,0 | 3,7 | 3,0 | 3,0 | 2,4 |
| 15 | - | 2,4 | 3,7 | 8,2 | - | - | - | - |
| - | W + (I) 0,5 | - | - | - | → 2,8 | 2,5 | 2,4 | - |
| Dromoran | | | | | | | | |
| 5,0 | 0 | 3,5 | 6,1 | 10,0 | 7,4 | 8,7 | 5,2 | 3,6 |
| 5,0 | (II) 1,0 | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 3,2 | 3,2 | 3,1 | 3,1 |
| 5,0 | (II) 0,25 | 2,7 | 3,1 | 3,4 | 8,0 | 6,1 | 5,0 | 2,9 |
| 5,0 | (III) 50,0 | 2,8 | 4,7 | 7,6 | 12,3 | 9,6 | 5,8 | 3,7 |

Die Lähmung des Dehnungsreflexes des Meerschweinchendarms *in situ* nach STRAUB und LEO¹ ist eine periphere neurale Wirkung von Präparaten der pharmakologischen Gruppe des Morphins. Abbildung 2 zeigt die Erhöhung der Reizschwelle auf 7 cm Wasserdruck durch Morphin. Intravenöse Injektion von (II) setzt diese Reizschwelle rasch wieder auf 1 bis 2 cm Wasserdruck herab. Auch hier genügt 1 mg des Antagonisten, um die Wirkung von 5 mg Dromoran aufzuheben. Analoge Effekte erzielt man auch gegen andere Präparate mit Morphinwirkung.

Die charakteristische Schwanzreaktion an der Maus und der zerebrale Erregungszustand der Katze nach Morphin werden durch (II) aufgehoben: das aufgeregte und halluzinierend umherspringende Tier sitzt nach der Injektion von (II) ruhig; der Gang ist langsam und normal koordiniert. Dieser Effekt entspricht dem Auftreten von Abstinenzerscheinungen bei Morphinsüchtigen durch Injektion von (I), wie von WIKLER c.s. (a.a.O.) beschrieben.

Ohne Einfluss sind die Antagonisten gegen die toxischen Wirkungen von Morphinpräparaten an Kaninchen und Mäusen, die durch allgemeine Krämpfe bestimmt sind: die letalen Dosen bleiben da unbeeinflusst: Die antagonistischen Wirkungen sind nur gegen die spezifischen morphinartigen Wirkungen gerichtet und dürften als Verdrängungerscheinungen aufzufassen sein.

K. FROMHERZ und B. PELLMONT

Pharmakologisches Laboratorium der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 24. Juli 1952.

Summary

Levorotatory (–)-N-allyl-3-hydroxymorphinan (II) neutralizes the inhibitory action on respiration of about 100fold larger doses of morphine and morphine-like drugs, a property previously established for N-allylnormorphine (I). On the other hand, both of these two compounds neutralize the analgesic action. Considering these proportions of activity, it should be possible to find a dosage of (–)-N-allyl-3-hydroxymorphinan which neutralizes respiratory inhibition without preventing analgesia. It seems that the margin between the anti-analgesic and the anti-asphyxiating dose of (I) against morphine is smaller than the com-

parative margin of (II) against Dromoran. In our opinion, this wider therapeutic margin between anti-respiratory-inhibiting (or anti-asphyxiating) activity and anti-analgesic activity presents a definite advantage of (II).

(–)-N-allyl-3-hydroxymorphinan antagonizes also other specific morphine actions, such as inhibition of the dilatation reflex of the guinea-pig's small intestine and the cerebral excitement in cats, but does not antagonize the general spasm-producing action in mice and rabbits. The lethal doses for the latter two species are, therefore, not affected by morphine antagonists. Dextrorotatory (+)-N-allyl-3-hydroxymorphinan shows no antagonistic properties. The antagonistic activity might be due to competition with morphine and Dromoran at specific sites of action.

La réaction plasmocytaire dans l'intoxication des mammifères par le DDT et par le diphenylméthane

Nous avons étudié¹ les lésions que produisent dans l'organisme du chien des injections intramusculaires répétées de p,p'-dichloro-diphényl-trichloréthane ou DDT. Cette substance était administrée en solution huileuse à 10% à raison de 100 mg/kg par jour, pendant 25 à 30 jours. Des chiens témoins recevaient les mêmes volumes d'huile d'olive. Les animaux traités par le DDT ne manifestaient guère de signes d'intoxication, sauf une perte de poids transitoire. À l'autopsie, on observait une décoloration de la surface des reins et la présence de taches et de dépressions blanchâtres irrégulières; des sections montraient que celles-ci se prolongeaient par des traînées radiaires blanches.

L'examen histologique des nodules rénaux a révélé qu'il s'agit de plasmocytomes. Au voisinage de la capsule, des tubes rénaux sont détruits et remplacés par des amas de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires; dans les couches profondes de la corticale et dans la zone médullaire, il n'y a pas de destructions tissulaires, et les nodules sont constitués uniquement de plasmocytes: formes adultes, formes jeunes, plasmocytes

¹ M. A. GEREHTZOFF, M. J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT, C. r. Soc. Biol. 144, 1135 (1950). — M. A. GEREHTZOFF et M. J. DALLEMAGNE, C. r. Assoc. Anat., 37^e Réunion Louvain 1950 62, 208 (1951).

¹ W. STRAUB und E. LEO, Archiv exp. Path. Pharm. 169, 1 (1933).

en mitose, formes de transition entre le lymphocyte et le plasmocyte et entre le fibrocyte et le plasmocyte.

En plus des lésions rénales, les animaux présentaient une plasmocytose tissulaire généralisée, évidente notamment dans les formations lymphoïdes et surtout dans la rate. Le sang n'avait pas de caractères leucémiques.

Dans le foie de ces chiens, on trouvait de petits foyers nécrotiques centrolobulaires et la surcharge lipidique de quelques rares cellules parenchymateuses.

Nous avons précisé le déterminisme de la transformation plasmocytaire en utilisant des substances de structure chimique plus simple¹. Le DDA ou acide p-p'-dichloro-diphényl-acétique n'a donné aucune plasmocytose. Par contre, le diphényl-méthane, injecté au chien par voie intramusculaire en solution huileuse à 20%, à raison de 100 mg/kg par jour, s'est montré plus toxique que le DDT et a produit des lésions identiques: plasmocytose généralisée avec localisation principale au niveau du rein. Le DDT technique nous avait donné des résultats plus constants que le DDT pur. On peut donc y soupçonner la présence de diphényl-méthane ou de substances voisines de celui-ci plus actives que le DDT. Le phényl-méthane ou toluol ne donne pas de plasmocytose; de même que le benzol, il provoque une anémie mégaloblastique.

Par conséquent, chez le chien, la transformation plasmocytaire peut être déterminée par l'introduction dans l'organisme du diphényl-méthane ou de ses produits de substitution à élimination lente, comme le DDT.

Nous nous sommes demandés si ce phénomène pouvait être reproduit chez d'autres espèces. Des injections intramusculaires de DDT (prolongées bien au delà des 30 injections que nous faisions précédemment au chien) n'entraînent pas chez des lapins une réaction plasmocytaire nette. Par contre, les foyers nécrotiques centrolobulaires dans le foie sont très importants et constituent la seule lésion trouvée chez ces animaux dans nos conditions expérimentales.

Chez le rat, les injections de diphényl-méthane tuent l'animal en quelques semaines. Les lésions sont d'un type intermédiaire entre celles du chien et celles du lapin. Il n'y a pas de plasmocytomes rénaux multiples, mais la réaction plasmocytaire existe, surtout au niveau de la rate. D'autre part, la nécrose hépatique est très étendue.

Les lésions hépatiques sont donc l'élément le plus constant dans l'intoxication par ces substances. Elles ont été décrites par des auteurs qui ont travaillé sur des espèces très différentes², allant de la souris au singe; elles ont été retrouvées chez l'homme³. FITZHUGH et NELSON⁴ ont constaté qu'une ingestion très prolongée de DDT a parfois produit, chez des rats, l'apparition d'adénomes hépatiques.

D'autres organes ont subi, d'après les recherches des différents auteurs, des atteintes plus ou moins marquées;

il en est ainsi pour les reins¹. Dans les reins de rats traités par le diphényl-méthane, nous avons observé la dégénérescence de quelques tubes contournés et la présence de travées fibreuses épaisses. Mais la réaction plasmocytaire ne semble pas avoir attiré l'attention. Cependant, HILL et DAMIANI² ont observé, chez l'homme, de la plasmocytose splénique dans un cas de réaction allergique fatale au DDT. Il est possible que la différence dans l'intensité de la réaction plasmocytaire soit liée au comportement de l'organisme en face de substances étrangères, certaines espèces mobilisant d'avantage les défenses cellulaires, d'autres les défenses sériques.

Enfin, dans nos expériences, seuls les rats ont présenté des signes neurologiques: tremblement, instabilité, convulsions. Chez ces animaux, nous avons trouvé des lésions du système nerveux central. De nombreux neurones sont gravement atteints. Le corps cellulaire est gonflé; le cytoplasme est pâle, et la substance chromatique y forme un réseau fin; il n'y a pas de dépôt de graisses entre les mailles de ce réseau. Le noyau est souvent refoulé à la périphérie de la cellule et il est parfois pycnotique. Ces aspects ne rappellent donc ni la chromatolyse classique ni la dégénérescence graisseuse que nous avons décrites chez les animaux intoxiqués par l'hexachlorocyclohexane⁵. Ces lésions prédominent dans les cellules de PURKINJE et dans les noyaux centraux du cervelet. Elles existent aussi dans la corne antérieure de la moelle, dans certaines régions du tronc cérébral et même au niveau des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale.

Le point d'attaque principal du diphényl-méthane est donc cérébelleux, comme l'ont montré, pour le DDT, HAYMAKER, GINZLER et FERGUSON⁶. Mais il y a également une atteinte diffuse de l'ensemble du système nerveux central, atteinte que faisaient prévoir déjà des recherches d'intoxication par le DDT⁵.

On voit donc que les lésions dues à l'intoxication par le DDT et par les substances voisines sont très variables suivant l'espèce animale utilisée. Nos recherches montrent nettement cette variabilité pour la réaction plasmocytaire.

M. A. GEREBTZOFF et E. PHILIPPOT

Instituts d'anatomie et de thérapeutique expérimentale de l'Université de Liège, le 28 juillet 1952.

Summary

Chronic intoxications of dogs, rats and rabbits by DDT and by diphenyl-methane show a great variability in the pathology of the different species. While hepatic lesions are present in the three species, only the rats treated with diphenyl-methane had nervous lesions. Plasmocytosis is very marked in dogs, less conspicuous in rats and practically absent in rabbits.

¹ M. A. GEREBTZOFF et E. PHILIPPOT, C. r. Soc. Biol. (1952), sous presse.

² R. D. LILLIE et M. J. SMITH, Publ. Health. Rep. 59, 979 (1944). – P. A. NEAL, W. F. VON OETTINGEN, W. W. SMITH, R. B. MALMO, R. C. DUNN, H. E. MORAN, T. W. SWEENEY, D. W. ARMSTRONG et W. C. WHITE, Publ. Health Rep. Suppl. 177 (1944). – G. R. CAMERON et F. BURGESS, Brit. Med. J. 23, 865 (1945). – N. J. SMITH, J. Amer. Med. Assoc. 136, 469 (1948). – O. G. FITZHUGH et A. A. NELSON, J. Pharmac. exp. Ther. 89, 18 (1947).

³ P. A. NEAL, W. F. VON OETTINGEN, W. W. SMITH, R. B. MALMO, R. C. DUNN, H. E. MORAN, T. W. SWEENEY, D. W. ARMSTRONG et W. C. WHITE, Publ. Health Rep. Suppl. 177 (1944). – G. R. CAMERON et F. BURGESS, Brit. Med. J. 23, 865 (1945). – N. J. SMITH, J. Amer. Med. Assoc. 136, 469 (1948). – O. G. FITZHUGH et A. A. NELSON, J. Pharmac. exp. Ther. 89, 18 (1947).

⁴ W. R. HILL et C. R. DAMIANI, New Engl. J. Med. 235, 897 (1946).

⁵ M. A. GEREBTZOFF et M. J. DALLEMAGNE, Acta Neurol. Psychiat. belgica 50, 121 (1950).

⁶ W. HAYMAKER, A. M. GINZLER et F. L. FERGUSON, Amer. J. Med. Sci. 212, 423 (1946).

⁷ G. R. CAMERON et F. BURGESS, Brit. Med. J. 23, 865 (1945). – R. D. LILLIE, M. J. SMITH et E. F. STOHLMAN, Arch. Pathol. 43, 127 (1947).

³ N. J. SMITH, J. Amer. Med. Assoc. 136, 469 (1948).

⁴ O. G. FITZHUGH et A. A. NELSON, J. Pharmac. exp. Ther. 89, 18 (1947).