

dépolarisant, de provoquer une contraction du muscle énérvé de chat<sup>1</sup> et il réduit nettement l'influence inhibitrice de ce dérivé de l'ammonium quaternaire sur la transmission neuro-musculaire normale de ce mammifère. Son intervention paraît donc s'exercer sur les plaques motrices et non sur le muscle.

Le Phénergan réduit, du moins partiellement, l'hypotension due à l'injection intraveineuse de 1 mg/kg de 1745 L; il ne modifie cependant pas l'action antagoniste du composé vis-à-vis de l'iodure de décaméthonium. Chez l'animal ayant reçu du 1745 L et accusant une hypotension très prolongée, le tubocurare n'est pas antagoniste du décaméthonium et les deux composés intervenant pour bloquer la transmission neuro-musculaire manifestent plutôt un synergisme. Ainsi, les plaques motrices du chat accusent, après l'action du 1745 L, les mêmes caractères pharmacologiques que celles du chien.

La Stilbamide (4:4' diamidinostilbène), la Pentamidine (4:4' diamidinodiphénoxypentane), le 48-80 (produit de condensation d'alkoxyphénylalkylamine avec le formol<sup>2</sup>) et le Tween 20 (monolaurate de sorbitan combiné à 20 groupes d'oxyde d'éthylène) exercent une action moins intense que les composés précédents: quoiqu'ils accélèrent nettement la restauration de la transmission inhibée par l'iodure de décaméthonium, ils ne réduisent pas tous la sensibilité de l'animal aux substances dépolarisantes.

Nous avons été frappés par le fait que tous les composés qui viennent d'être mentionnés sont des libérateurs d'histamine (Paludrine<sup>3</sup>; Stilbamide, Pentamidine, Tween 20<sup>4</sup>; 48-80<sup>5</sup>) provoquant, pour la plupart, une hypotension prolongée qui est prévenue dans une plus ou moins grande mesure par l'administration préalable de substances antihistaminiques.

On ne peut s'empêcher de faire un rapprochement entre la propriété que possèdent ces substances de libérer de l'histamine et celle d'être antagoniste des substances inhibant la transmission neuro-musculaire du chat par un processus de dépolarisation; cette hypothèse est rendue plus objective encore quand on considère que, en dehors de l'intervention d'un antihistaminique, cet antagonisme ne se montre le plus souvent qu'à l'occasion de la première injection du produit qui s'accompagne de la chute de pression la plus importante. Généralement aussi, ces composés réduisent la sensibilité du chat à l'influence inhibitrice de l'iodure de décaméthonium tout en accentuant de façon importante les contractions fasciculaires (twitching) que manifeste le muscle.

Deux autres composés possédant apparemment la faculté de libérer l'histamine, la cystinamine<sup>6</sup> (20 mg/kg) dont la synthèse a été réalisée par les Services de Recherches Labaz et l'apomorphine<sup>7</sup> (5 mg/kg) n'exercent pas d'influence sur le bloc neuro-musculaire par dépolarisation.

Malgré les coïncidences de faits que nous avons notées, il ne nous paraît pas possible d'affirmer que le caractère de libérateur d'histamine est nécessairement lié à celui d'être antagoniste de l'iodure de décaméthonium; on ne peut exclure la possibilité d'un autre mode d'intervention de certaines des molécules étudiées, surtout les plus actives d'entre elles.

Plusieurs observations signalées dans cette note préliminaire feront l'objet de publications plus détaillées<sup>1</sup>.

M. J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT

*Institut de Thérapeutique expérimentale de l'Université de Liège, le 17 juillet 1953.*

### Summary

The most interesting antagonists of decamethonium iodide known up to now are pentamethonium iodide and tubocurarine. In fact several other compounds principally Paludrine, bis-(2 heptyl)amine and a substituted butylamine are effective inhibitors of the depolarising quaternary ammonium salt in the cat. Stilbamide, Pentamidine, compound 48-80 and Tween 20 have the same property but are less active. All these compounds have the common property to be histamine liberators.

<sup>1</sup> La Direction Scientifique de la Société des Laboratoires Labaz nous a confié l'étude du 1637 L, du 1745 L et nous a procuré la cystinamine que nous avons utilisée. Nous devons au Dr PAUL de la Société Rhône-Poulenc la Stilbamide, la Pentamidine et le Phénergan. Le Dr E. DE BEER de la Wellcome Research Laboratories nous a aimablement transmis un échantillon de 48-80. La Paludrine nous a été offerte par les Laboratoires des Imperial Chemical Industries. Les Laboratoires Allen et Hanburys nous ont permis d'obtenir l'iodure de décaméthonium à l'état cristallin. Nous leur adressons à tous nos plus sincères remerciements.

### Das Herzminutenvolumen von *Helix pomatia* L.

Zahlreiche Einzelheiten der Herztätigkeit von Schnecken sind bereits aufgeklärt (siehe v. SKRAMLIK<sup>1</sup>), der eigentliche Beitrag des Herzens zum Kreislauf, die Förderleistung, ist wie bei allen Wirbellosen jedoch noch unbekannt. Frühere Untersucher (BIERING<sup>2</sup>) sind an der Schwierigkeit, den arteriellen Ausgang des Herzens mit einer geeigneten Apparatur zu verbinden, gescheitert. Dieses Hindernis kann, wie an anderer Stelle ausführlich dargelegt wird, durch geeignete Präparation überwunden werden. Es ist dann nicht weiter schwierig, auch in die Lungenvene eine Kanüle einzubinden und das im Perikard befindliche Herz mitsamt Lungenhöhlendach in ein künstliches Kreislaufsystem zu verbringen. In diesem können arterieller und venöser Druck voneinander unabhängig verändert werden. Die Herztätigkeit wird beobachtet, die Zeit für jeweils 10 Systolen mit der Stoppuhr bestimmt und gleichzeitig das ausgeworfene Volumen gemessen.

Zum unmittelbaren Verständnis der Herztätigkeit von *Helix* muss vorausgeschickt werden, dass sich das Herz-Perikard-System mit der Lungenvene im Lungenhöhlendach und damit praktisch ausserhalb des von der Körperwand der Schnecke gebildeten Drucksystems befinden. Daher kann das Herz nach Art einer hydraulischen Presse gegen den Körperinnendruck arbeiten und der Körperwand einen Teil ihrer Spannung verleihen. Die unmittelbar hinter dem Herzen gelegene Aortenklappe fängt während der Kammerdiastole den Körperinnendruck auf. Der Druck im Innern der anschliessenden Arterien unterscheidet sich kaum von jenem, da das Kreislaufsystem offen ist. Mit der nur geringfügigen physiologischen Belastung der Arterienwände hängt deren Zartheit und die Schwierigkeit ihrer Präparation

<sup>1</sup> E. PHILIPPOT et M. J. DALLEMAGNE, Arch. exp. Path. Pharm. 220, 100 (1953).

<sup>2</sup> R. BALTZLY, J. S. BUCK, E. J. DE BEER et F. J. WEBB, Amer. Chem. Soc. 71, 1301 (1949).

<sup>3</sup> J. R. VANE, Brit. J. Pharmacol. 4, 14 (1949).

<sup>4</sup> W. FELDBERG et W. D. M. PATON, J. Physiol. 114, 490 (1951). - F. C. MAC INTOSH et W. D. M. PATON, J. Physiol. 109, 190 (1949).

<sup>5</sup> W. D. M. PATON, Brit. J. Pharmacol. 6, 499 (1951).

<sup>6</sup> J. LECOMTE, Arch. intern. Physiol. 60, 179 (1952).

<sup>7</sup> W. FELDBERG et W. D. M. PATON, J. Physiol. 114, 490 (1951).

<sup>1</sup> E. v. SKRAMLIK, Erg. Biol. 18, 88 (1941).

<sup>2</sup> P. BIERING, Z. vgl. Physiol. 10, 465 (1929).

Herztätigkeit von *Helix pomatia* L.

	venöser Druck (kon- stant)	Arteriovenöse Druck- differenz		Frequenz		Schlagvolumen		Herzminutenvolumen		Gipfel- leistung
		optimal	maximal	äqual	optimal	äqual	optimal	äqual	optimal	
		cm H <sub>2</sub> O		1/min		mm <sup>3</sup>		cm <sup>3</sup> /min		
Mittelwerte( <i>n</i> = 19) EinzelneHöchstw.	11	7,7 15,0	14,8 25,0	25,3 36,8	22,4 32,8	56,2 75,1	42,0 76,6	1,35 2,21	0,89 1,91	9,7 20,5

(äqual: bei gleichem arteriellem und venösem Druck, optimal: dem Leistungsgipfel zugeordnet, maximal: Grenze der Herztätigkeit; Versuchstemperatur 17° C. Durchschnittsgewicht 23 g)

zusammen. Auf der venösen Seite ist der «Druckkörper» vom Eingang des Herzens durch das Widerstandsgebiet der Lungenkapillaren hydrodynamisch isoliert. Nur ein Teil des Körperbinnendruckes wirkt als «venöses Angebot» auf das Herz zurück.

Die Untersuchung der Wirkung des venösen Angebotes, das physiologischerweise stets niedriger als der arterielle Druck bleibt, zeigt, dass es den Füllungszustand des Herzens in weiten Grenzen verändert. Eine derartige Belastung wird nur zum kleinsten Teil von den Herzwänden selbst getragen; den überwiegenden Anteil fängt das Perikard auf, wie aus dem Vergleich mit den Ergebnissen älterer Untersucher am freigelegten Herzen hervorgeht. Die Kontraktionsfähigkeit des im Perikard plastisch gedehnten Herzens leidet jedoch nicht unter der Dehnung. Das Schlagvolumen steigt vielmehr, solange die Herzwände selbst vermehrt gespannt werden, und bleibt danach über einen Belastungsbereich konstant, der die Grenzen der Versuchsanordnung überschreitet (35 cm H<sub>2</sub>O gleichen venösen und arteriellen Druckes). Dieser Befund steht in ausgesprochenem Gegensatz zu früheren Untersuchungen, bei denen aus der schädlichen Überdehnung des freigelegten Herzens unter Drucken von etwa 3 cm H<sub>2</sub>O auf eine entsprechende geringe Belastbarkeit geschlossen wurde. Während in Wirbeltierherzen die Muskulatur zu etwa 30% von Bindegewebe durchsetzt ist, hat diese bei *Helix* hauptsächlich kontraktile Funktion; zur Erhaltung der arbeitsfähigen Form ist das Perikard unerlässlich.

Aus der Untersuchung der Herztätigkeit bei verschiedenen venösen und arteriellen Drucken geht hervor, dass nur das Schlagvolumen von der absoluten Höhe des venösen Druckes direkt bestimmt wird. Durch die elastische Spannung des Perikards wird eine energetische O-Linie gesetzt, von der ausgehend das Herz gegen die arterielle Belastung Arbeit leistet. Sowohl der Frequenzverlauf wie die äusserste vom Herzen entwickelbare Spannung hängen von der arteriovenösen Druckdifferenz, nicht von den absoluten Druckwerten ab. – Für längerwährende Versuche ist ein venöser Druck von etwa 10 cm H<sub>2</sub>O am günstigsten.

Aus einer grösseren Anzahl von Versuchen mit jeweils konstant gehaltenem venösem Druck (zwischen 5 und 20 cm H<sub>2</sub>O) bei wechselndem arteriellem Druck ergeben sich die in der Tabelle enthaltenen Werte. Bei gleichem arteriellem und venösem Druck («äqual») leistet das Herz nur eine geringe, hier nicht aufgeführte Arbeit gegen den Strömungswiderstand der Leitungen. Bei zunehmendem arteriellem Druck steigt die Leistung bis zu einem Gipfel (zugeordnete Werte «optimal»), während Schlagvolumen und Frequenz fallen. Der Abfall der Frequenz bei echter Kreislaufbelastung steht nur scheinbar

im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen (siehe im einzelnen die ausführliche Arbeit). Die Grenze der Belastbarkeit des Herzens wird erreicht, wenn dieses den arteriellen Druck nicht mehr überwinden kann (isometrisches Maximum). Unter diesen Bedingungen hört das Herz von *Helix* auf, koordiniert zu schlagen.

Beim Vergleich mit dem Wirbeltierherzen (Frosch nach v. WEIZSÄCKER<sup>1</sup>, Gewichtsbestimmungen vom Verfasser) zeigt sich, dass dieses, bezogen auf gleiche Herzgewichte, etwa das Dreifache leistet (*Helix* pro Gramm Herzmuskel: 3600 cm · g/min; rana: 10–12 000 cm · g/min). Da das relative Herzgewicht von *Helix* aber nur rund die Hälfte beträgt (1,17:2,46 %<sub>00</sub>), ist der Frosch-Kreislauf hinsichtlich Leistung und Herzminutenvolumen um das 6–7fache wirksamer als der der Schnecke. Dies dürfte der sehr unterschiedlichen Lebensintensität der beiden Vertreter entsprechen.

J. SCHWARTZKOPFF

Zoologisches Institut der Universität Göttingen, den 22. Juli 1953.

Summary

The circulatory efficiency of the snail's heart depends upon the cooperation of the heart s. str. and the pericardium. The circulation rate has been determined; it depends upon the pressure in the lung vein and in the aorta. Heart activity becomes most efficient ("optimal") if the input pressure is about 11, the output pressure about 19 cm H<sub>2</sub>O (table). Increasing circulatory demand decreases the frequency of the heart.

<sup>1</sup> V. v. WEIZSÄCKER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 140, 135 (1911).

PRO EXPERIMENTIS

Cortison-Test  
zur Prüfung der Kompensationsfähigkeit  
für Alkohol

Durch Stresswirkungen einerseits, Cortison und andere Wirkstoffe andererseits kommt es zu dem von THORN zuerst beschriebenen Eosinophilensturz im peripheren Blutbild. Die Schwellendosis für die Auslösung dieses Cortisoneffektes und die Intensität der Stresswirkung zur Erzielung der Eosinophilendepression unterliegen starken individuellen Unterschieden. Konstitutionelle