

We can therefore conclude that about 9–9.5 μg of 5-HT are destroyed every hour per kilogram of body weight ($= 216\text{--}236 \mu\text{g/kg/24 h}$).

The above quantitative data may be taken as a basis for some considerations.

(1) The metabolism of endogenous 5-HT is very intense: blood 5-HT could be renewed every $3\frac{1}{2}$ h, intestine 5-HT every 8–9 h, and the total 5-HT of the organism every 12–14 h.

This metabolic rhythm rules out the possibility of platelet 5-HT, i.e. virtually of blood 5-HT, being synthesized and incorporated by the platelets at the site of their formation¹, since the life span of the rat platelets is reported to be approximately 3 to 4 days². No evidence exists in favour of a synthesis of 5-HT in the mature circulating platelets³, which, on the contrary, seem to be capable of absorbing 5-HT from plasma⁴.

The quantitative data now available on the metabolism of endogenous 5-HT strongly support our opinion that the site of formation of 5-HT in the organism is the enterochromaffin cell system.

(2) The writer and his collaborators⁵ have shown that in hydrated rats the minimum antidiuretic dose of 5-HT is as small as 4 $\mu\text{g/kg}$, by subcutaneous route.

The failure by CORCORAN *et al.*⁶ to confirm these results must presumably be ascribed to inadequacy in their experimental procedure and to the insufficient number of experimental animals they have used.

If we keep in mind that in the rat organism 9–9.5 μg of endogenous 5-HT are inactivated every hour, and that inactivation requires of necessity the presence of free substance in the plasma, we must conclude that the antidiuretic action of 5-HT complies with all the necessary conditions to consider it as the "physiological" action of the substance.

Rat serum contains an antidiuretic factor of non-pituitary origin, called "stable antidiuretic substance"⁷. This factor has been recently identified as 5-HT⁸.

It is enough to inject subcutaneously 1 ml of serum per 100 g of rat to reduce significantly the urine flow. But again the amount of 5-HT present in this milliliter is not greater (1.05 μg) than that which is released every hour into the circulating plasma by the enterochromaffin cells.

No biological action, besides the antidiuretic one, has been so far obtained with "physiological" doses of 5-HT, i.e. with substance doses of the order of those which occur and are metabolized in the organism.

From all the above it seems to us that evidence is growing in favour of the hypothesis which considers 5-HT as a hormone regulating the function of the kidney, presumably through an interference in the control of intrarenal hemodynamics.

(3) We believe that quantitative estimation of urinary 5-HIAA will become in the near future the method of preference for investigating the rate of 5-HT metabolism under normal and pathological conditions.

It is hoped that the results of these studies will substantially contribute to a more complete understanding of the biological meaning of 5-HT.

V. ERSFAMER

*Institute of Pharmacology, University of Bari, Italy,
June 5, 1954.*

Zusammenfassung

Der Rattenurin enthält 1,34 μg 5-Hydroxyindolyl-essigsäure je Kubikzentimeter ($= 81,4 \mu\text{g/kg/24 h}$). Daraus ist zu berechnen, dass in der Ratte täglich 216–236 $\mu\text{g/kg}$ 5-Hydroxytryptamin metabolisiert werden. Dies bedeutet, dass das Blutplättchen-5-HT alle 3–4 h und das Gesamt-5-HT des Organismus alle 12–14 h erneuert werden wird.

Die erhaltenen quantitativen Daten sind hauptsächlich im Hinblick auf die fragliche Bildungsstelle des 5-HT und die biologische Bedeutung der Substanz selber wichtig.

Zur Wirkung von Narkotin auf den Hustenreflex und auf die Bronchialmuskulatur

Auf der Suche nach Hustenmitteln, die frei von zentralen Nebenwirkungen (Euphorie, Suchtgefahr) sein sollten, prüften wir u.a. auch Narkotin. Dieses in beträchtlicher Menge im Opium vorkommende Alkaloid enthält im Gegensatz zu Morphin und Codein einen Isochinolinring ähnlich wie Papaverin. Soweit ältere Untersuchungen über Narkotin vorliegen, erweisen sie eine kurzdauernde Erregung der Atmung hinsichtlich Frequenz und Volumen¹ sowie eine Erschlaffung glatter Muskelfasern, zum Beispiel des Darms². Jedenfalls fehlt nach den vorliegenden Angaben dem Narkotin eine nennenswerte analgetische oder narkotische Wirkung, woraus hervorgeht, dass der Name den Wirkungstypus keineswegs trifft. Narkotin hat therapeutisch bis jetzt keine Bedeutung erlangt.

Die Auslösung von Husten erfolgte an den mit Numal-Roche (45–55 mg/kg i.p.) narkotisierten Katzen durch mechanische Reizung der Schleimhaut der Luftröhre. Zu diesem Zweck führten wir in Intervallen von 2 bis 5 min. eine Hühnerfeder durch einen kleinen Einschnitt in der Luftröhre bis zur Teilung in die beiden Hauptbronchien ein. Die Hustenstöße registrierten wir mit einer Marey-Kapsel, die über einen Seitenarm mit einer im Pharynx knapp oberhalb des Kehlkopfes befindlichen Kanüle verbunden war. Als Vergleichssubstanz wählten wir Codein, dessen hustenstillende Wirkung im Experiment und in der Praxis unbestritten ist.

Unsere bisherigen Versuche ergaben das überraschende Ergebnis, dass dem Narkotin eine ausgesprochen hustenstillende Wirkung zukommt. Narkotin verminderte gelegentlich schon in Dosen von 0,1 mg/kg das Ausmass der Hustenstöße. In Dosen von 0,5 und 1,0 mg/kg unterdrückte Narkotin meistens den Hustenreflex (s. Abb. 1).

Narkotin erwies sich in unseren Versuchen mindestens so stark hustenstillend wirksam wie Codein, das den

¹ E. TITUS and S. UDENFRIEND, *Federation Proc.* 13, 411 (1954).

² T. T. ODELL jr., F. N. GAMBLE, and J. FURTH, *Federation Proc.* 12, 398 (1953).

³ M. B. ZUCKER, B. K. FRIEDMAN, and M. M. RAPPORT, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 85, 282 (1954).

⁴ J. H. HUMPHREY and C. C. TOH, *J. Physiol.* 124, 300 (1954).

⁵ V. ERSFAMER and A. OTTOLENGHI, *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 293 (1953). – V. ERSFAMER and P. CORREALE, *Arch. int. Pharmacodyn.* (in Press).

⁶ A. C. CORCORAN, G. M. C. MASSON, F. DEL GRECO, and I. H. PAGE, *Arch. int. Pharmacodyn.* 97, 473 (1954).

⁷ S. E. DICKER and M. GINSBURG, *Brit. J. Pharmacol.* 5, 497 (1950). – M. GINSBURG and H. HELLER, *J. Physiol.* 115, 43 P (1950); *J. Endocrin.* 9, 274 (1953). – H. HELLER, *Ciba Found., Coll. Endocrin.* 4, 463 (1952).

⁸ V. ERSFAMER and G. SALA, *Brit. J. Pharmacol.* 9, 31 (1954).

¹ R. MEISSNER, *Biochem. Z.* 54, 395 (1913). – K. VAN DONGEN, *Arch. internat. Pharmacodyn.* 64, 494 (1940).

² R. MEISSNER, *Biochem. Z.* 54, 395 (1913). – O. HIRZ, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 74, 318 (1913).

Hustenreflex in Dosen von 0,1 mg/kg manchmal etwas abschwächte und in Dosen von 1,0 mg/kg häufig unterdrückte. Solche Codeindosen wurden auch von anderen Autoren mit anderen Methoden als hustenmindernd und -hemmend befunden¹.

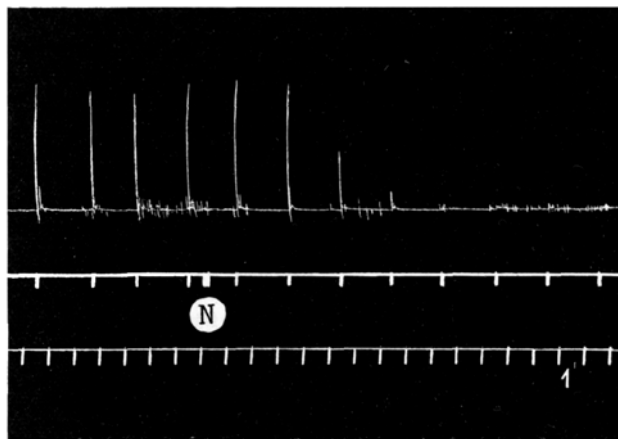


Abb. 1. Hustenstillende Wirkung von Narkotin-Hydrochlorid (0,5 mg/kg i.v. bei N) an der Katze. Hustenauslösung durch mechanische Reizung der Schleimhaut der Trachea jeweils beim Signal.
Zeitmarken: 1 min.

Im Zusammenhang mit der hustenstillenden Wirkung schien es uns wichtig, Narkotin vergleichend mit Codein auch an der Bronchialmuskulatur zu untersuchen (Methode nach KONZETT-RÖSSLER²). Dazu wurden ebenfalls mit Numal-Roche narkotisierte Katzen verwendet. Narkotin in Dosen von 1 bis 3 mg/kg hatte in der Regel keinen eindeutigen Effekt auf die Bronchialmuskulatur; nur gelegentlich kam es zu einer geringfügigen Bronchodilatation (s. Abb. 2). Codein hingegen bewirkte in gleichen Dosen regelmässig eine Bronchokonstriktion (s. Abb. 2).

Im Laufe unserer Versuche erschien eine Veröffentlichung über die hustenstillende Wirkung von Narkotin am Menschen³. Dabei wurde an Gesunden und Asthmatikern Husten durch Einatmung von Zitronensäure-Aerosolen willkürlich hervorgerufen. Narkotin erwies sich als stark hustenstillend und dem Codein sogar überlegen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung am Menschen weisen somit in die gleiche Richtung wie unsere Befunde im Tierexperiment⁴.

Narkotin dürfte gegenüber Codein bei gleicher oder sogar stärkerer hustenstillender Wirkung manche Vorteile haben. So fehlt dem Narkotin der bronchokonstriktorische Nebeneffekt des Codeins. Eine Verengung der Atemwege wird aber gerade bei denjenigen Indikationen unerwünscht sein, die Hustenmittel erfordern. Narkotin

könnte infolge seiner spasmolytischen Eigenschaft eher eine Erschlaffung des Darms und nicht, wie gelegentlich Codein, Obstipation bewirken. Vor allem aber sollte Narkotin als Isochinolinderivat gefahrlos im Hinblick auf Suchterzeugung sein.

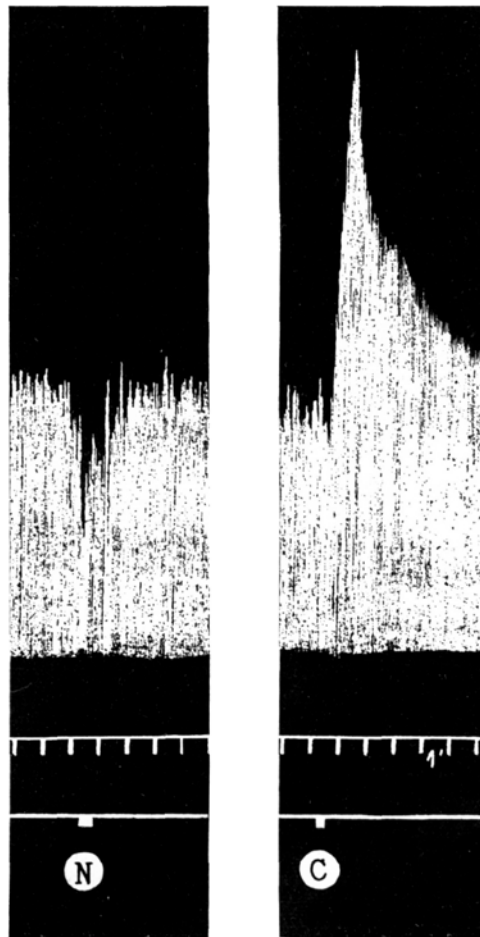


Abb. 2. Bronchodilatation durch Narkotin-Hydrochlorid (2,8 mg/kg bei N), Bronchokonstriktion durch Codein-Phosphat (2,8 mg/kg bei C) an der Katze (Versuchsanordnung nach KONZETT-RÖSSLER).
Zeitmarken: 1 min.

Der Hauptnachteil des Narkotins ist wohl sein Name, der Eigenschaften vermuten lässt, die ihm nicht zukommen.

H. KONZETT und E. ROTHLIN

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel, den 12. Oktober 1954.

Summary

In experiments on cats cough reflexes were elicited by mechanical stimuli applied to the mucosa of the tracheo-bronchial tree. Narcotine was found to diminish or to depress the cough reflex in doses of 0.1–1.0 mg/kg and was thus about as effective as codeine. On the bronchial muscles narcotine produced no effect or a bronchodilatation whereas codeine produced a bronchoconstrictor effect. As an isochinoline derivative narcotine should not be liable to cause addiction.

¹ R. DOMENJOZ, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 215, 19 (1952). – J. J. TONER und E. MACKO, J. Pharmacol. exp. Therap. 106, 246 (1952). – A. J. MAY und J. G. WIDDICOMBE, Brit. J. Pharmacol. 9, 335 (1954).

² H. KONZETT und R. RÖSSLER, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 195, 71 (1940).

³ H. A. BICKERMAN und A. L. BARACH, Amer. J. Med. Sci. 228, 156 (1954).

⁴ Während der Drucklegung dieser Mitteilung wurden wir auf eine im J. Pharmacol. exp. Therap. 112, 99 (1954) eben erschienene Untersuchung von CH. A. WINTER und L. FLATAKER aufmerksam, die Narkotin an Meerschweinchen und Hunden ungefähr gleich hustenhemmend wirksam fanden wie Codein.