

Neostigmine increases the actions of the three esters much more than that of AmT. Low concentrations of D.F.P. potentiate maximally BuCh but have practically no effect on ACh, PrCh, and AmT. 3318 CT potentiates AcCh and PrCh but inhibits BuCh and AmT. These results indicate the specificity of the hydrolysis of pharmacologically active doses of BuCh, on the one hand, of AcCh and PrCh, on the other hand, by different enzymes or the frog's rectus.

Results obtained with high concentrations of D.F.P. and with association of the different anticholinesterases indicate that a maximal or nearly maximal potentiation of one of these esters is already obtained with the specific inhibitor concerned; the supplementary inhibition of the non-specific enzymes thus appears to have no or only a poor effect.

Die C-17-Ketosteroidausschüttung nach Gaben von Äthanol und Wein

Orale Gaben von Weisswein, nicht aber von gleichen Mengen Äthanol, führen im Tierversuch zu einer «progressiven Transformation»¹, einer statistisch signifikanten Vergrösserung der Zellkerne im Faszikulatagebiet der Nebennierenrinde (NNR).² Diese morphologischen Veränderungen sind nicht nur Ausdruck einer vermehrten Bereitstellung sekretionstauglichen Gewebes, sondern bedeuten einen entsprechend veränderten Funktionszustand³. LAVES⁴ beobachtete mit dem Thorntest einen Antagonismus zwischen Alkohol (Weinbrand) und Cortison. Das Ausmass dieses Antagonismus wurde entsprechend früheren Untersuchungen⁵ über die Äthanolempfindlichkeit durch den Konstitutionstypus der Probanden beeinflusst.

Die C-17-Ketosteroidausschüttung (KSt.) nach Gaben von Wein und Äthanol wurde nicht beschrieben. Zur Untersuchung dieser Frage wählten wir die Zimmermannsche Methode⁶ und männliche Ratten von 140 bis 160 g in früher beschriebener Weise³. Bei $n = 30$ betrug im Leerversuch die mittlere Ausscheidung 40,1 γ KSt./Tier/Tag, bei einem wahrscheinlichen mittleren Fehler von $\pm 7,5\%$ ($3\sigma = 22,5\%$).

Gruppen von je 3 Tieren erhielten täglich zweimal je 5 cm³ Weisswein mit der Schlundsonde verabreicht (Versuch 1). Die KSt.-Bestimmung erfolgte täglich. In Versuch 2 wurde die äquivalente Menge Äthanol in demselben Volumen gegeben (12%). Die Tiere von Versuch 3 erhielten nur am 1. Tag im Abstand von 4 h zweimal 5 cm³ Weisswein.

Einmalige oder protrahierte Weingaben bewirken danach eine statistisch signifikante Erhöhung der KSt.-Ausschüttung. Bei alleiniger Applikation am 1. Tag sind die Werte bis zum 2. Tag wieder zur Norm abgesunken. Dieses Ergebnis stimmt mit der früher gemachten Feststellung einer progressiven Transformation der Faszikulatakerne der NNR. nach Weingaben überein. Dagegen bewirkt die tägliche Verabreichung gleich grosser Mengen Äthanol keinen Anstieg der KSt.-Ausschüttung. Alle Werte bewegen sich im Normbereich. Dieses Resultat entspricht insofern demjenigen von

C-17-Ketosteroid-Ausscheidung nach Gaben von Wein

Tage nach Versuchs- beginn	Täglich zweimal 5 cm ³ Wein		Zweimal 5 cm ³ Wein am 1. Versuchstag	
	Abweichung der KSt.-Ausscheidung in Prozent vom normalen Mittelwert			
	1. Serie	2. Serie	1. Serie	2. Serie
1	+ 62,4	+ 74,3	+ 50,1	+ 54,2
2	+ 60,1	+ 52,6	+ 11,0 N	+ 2,8 N
3	+ 66,0	+ 70,1	+ 3,3 N	+ 0,3 N
4	+ 52,6	+ 64,5	—	—
5	+ 53,2	+ 52,7	—	—

C-17-Ketosteroidausscheidung nach Gaben von Äthanol

Tage nach Versuchsbeginn	Absolute KSt.-Werte in γ /Tier/Tag	
	1. Serie	2. Serie
1	+ 37,4	+ 40,3
2	+ 42,0	+ 38,0
3	+ 40,4 N.	+ 35,8 N.
4	+ 38,8	+ 42,2
5	+ 38,0	+ 36,8

N. = Normbereich

LAVES¹, als auch bei unseren Versuchen keine Stressreaktion deutlich wurde. Allerdings liess sich mit dieser Methode eine statistisch signifikante Unterschreitung des Normbereichs nicht darstellen, wie es nach den Versuchen von LAVES zu erwarten gewesen wäre. Eine weitere Abklärung ist mit dieser Methode unter Verwendung eines Antagonisten denkbar.

H. KLIEWE und G. GILLISSEN

Hygiene-Institut der Universität Mainz, den 7. Februar 1955.

Summary

Single or repeated doses of wine result in a statistically significant rise of excretion of C-17-Cetosteroids. After application of the same quantity of ethylalcohol, this effect was not seen. These results can be correlated with former observations on the changes of the nuclei-volumes of the zona fasciculata.

¹ W. LAVES, loc. cit.

Der Antagonismus von schwefliger Säure und Äthanol im Hinblick auf die NNR.-Funktion

Orale Gaben von Weisswein bewirken im Gegensatz zu äquivalenten Mengen Äthanol einen statistisch signifikanten Anstieg der Ausscheidung von C-17-Ketosteroiden (KSt.)¹. Nicht geklärt ist die Frage nach den wirksamen Weinbestandteilen. In Tierversuchen mit männlichen Ratten von 120 bis 140 g wurde, wie früher beschrieben¹, die tägliche Ausscheidungsgrösse von KSt. nach oralen Gaben von schwefliger Säure bestimmt. In Leerversuchen ($n = 30$) betrug die mittlere Ausscheidung 40,1 γ KSt./Tier/Tag bei einem wahrscheinlichen mittleren Fehler von $\pm 7,5\%$ ($3\sigma = 22,5\%$).

Jedes der 3 Tiere einer Gruppe erhielt am 1. Tag im Abstand von 4 h zweimal 5 cm³ einer wässrigen Lösung von 50 mg SO₂/l (die in Deutschland für Wein erlaubte Höchstkonzentration an freier schwefliger Säure) oral

¹ H. KLIEWE und G. GILLISSEN, Exper. 11, 237 (1955).

¹ W. BOGUTH, H. LANGENDORFF und E. TONUTTI, Med. Welt 13, 408 (1951).
² G. GILLISSEN, Z. Hyg. 135, 341 (1952).
³ G. GILLISSEN und A. MERSCHKÖTTER, Zbl. Bakter. I. Orig. 160, 239 (1953).
⁴ W. LAVES, Arch. exp. Path. Pharmacol. 222, 482 (1954).
⁵ W. LAVES, Beitr. gerichtl. Med. 19, 86 (1952). – A. TINTERA und H. LOVELL, Dig. Neurol. Psychiatr., Hartford 17, 521 (1949).
⁶ W. ZIMMERMANN, Z. physiol. Chem. 245, 47 (1936).

mit der Schlundsonde verabreicht. Die KSt.-Bestimmung erfolgte täglich bis zu 5 Tagen.

Tabelle I. Einfluss von schwefliger Säure auf die C-17-Ketosteroidausscheidung

Tage nach Versuchsbeginn	Zweimal 5 cm ³ SO ₂ (50 mg/l) am 1. Tag Abweichung der KSt.-Ausschüttung in Prozent vom normalen Mittelwert	
	1. Serie	2. Serie
1	– 17,4 N.	– 1,2 N.
2	+ 100,2	+ 94,7
3	– 0,2 N.	+ 4,0 N.
4	+ 4,0 N.	+ 5,2 N.
5	– 1,0 N.	+ 6,5 N.

N. = Normbereich

Schweflige Säure bewirkt demnach an dem auf die Applikation folgenden Tag einen deutlichen Anstieg der KSt.-Ausscheidung.

Da Äthanol allein die KSt.-Ausschüttung nicht erhöht, nach den Untersuchungen von LAVES¹ aber einen Cortisoneffekt bremst, wurde den Versuchstieren am 1. Versuchstag zweimal 5 cm³ einer 12%igen Lösung von Äthanol in schwefliger Säure (50 mg SO₂/l) wie oben oral verabreicht und täglich die KSt.-Ausscheidung gemessen.

Tabelle II. C-17-Ketosteroidbestimmung nach Gaben von Äthanol und schwefliger Säure

Tage nach Versuchsbeginn	Abweichung der KSt.-Ausscheidung in Prozenten vom normalen Mittelwert	
	1. Serie	2. Serie
1	– 31,4	– 29,2
2	+ 23,0	+ 24,4
3	+ 8,7 N.	+ 7,5 N.
4	+ 4,0 N.	+ 4,5 N.
5	– 6,0 N.	+ 0,3 N.

N. = Normbereich

Die gleichzeitige Gabe von Äthanol und schwefliger Säure führt anfänglich zu einer geringen, den Normbereich unterschreitenden KSt.-Ausscheidung. Am 2. Versuchstag liegen die Werte dann wenig über dem Normbereich. Da nach den früheren Beobachtungen orale Weingaben zu einer deutlichen Mehrausschüttung führen – ein Ergebnis, das in keinem Verhältnis zu den oben wiedergegebenen Werten steht –, müssen noch andere Faktoren als schweflige Säure für den Stress-effekt verantwortlich sein. Andererseits ist aus den oben beschriebenen Versuchen zu entnehmen, dass Äthanol den durch Gaben von schwefliger Säure hervorgerufenen Stresseffekt bremst. Dieses Resultat steht in Einklang mit demjenigen von LAVES¹ über den Antagonismus von Äthanol und Cortison.

H. KLIEWE und G. GILLISSEN

Hygiene-Institut der Universität Mainz, den 7. Februar 1955.

Summary

Ethanol lessens the stress effect which is produced by application of sulphureous acid.

¹ W. LAVES, Arch. exp. Path. Pharmacol. 222, 482 (1954).

On the Vasopressor and Antidiuretic Activities of Synthetic Oxytocin

DU VIGNEAUD and his co-workers¹ identified their synthetic product with the natural oxytocic principle in different tests, such as: fowl blood-pressure, rat uterus test, induction of labour in humans, and finally milk ejecting action. The question of whether hypophysis posterior-lobe hormones are similar or identical agents and whether the differences existing between them are of qualitative or quantitative nature, has been widely discussed in the literature. As a result of newer investigations², the oxytocic and vasopressor peptides are found to differ from each other in their amino acid contents, lysine or arginine being characteristic for the vasopressor hormone. This statement led us to the question of idea whether interconnection may exist between the presence of the amino acids mentioned above and the vasopressor activity.

In order to clear up this question, we examined a sample of oxytocic octapeptide synthesized according to DU VIGNEAUD's method for its vasopressor and antidiuretic activities. (This preparation was not subject to Craig's counter-current purification process.) As standard was chosen the posterior-lobe extract standard powder of the State Institute for Public Health, Budapest, which is assayed by the guinea-pig uterus method. Determination of the vasopressor activity was carried out on decapitated cats (four point assay) that of the antidiuretic activity on rats (six point assay)³. The oxytocic activity of the preparation was measured by the fowl blood-pressure method.

The synthetic oxytocin examined proved to have an antidiuretic activity of 0.067 ± 0.00825 (S.E.) U. for each oxytocic unit (mean of 4 experiments) and a vasopressor activity of 0.032 ± 0.0031 (S.E.) U. for each oxytocic unit. (Mean of 6 experiments.) The difference between these two relative values is statistically significant ($p < 0.01$).

We conclude, therefore, that the vasopressor and antidiuretic activities of the synthetic oxytocin which measured about 1/15 to 1/30 of the oxytocic activity concerned are independent of the arginine or lysine content of such polypeptides. Our results are not in accordance with those of LAWLER and DU VIGNEAUD obtained with a purified natural oxytocin; their preparation had an antidiuretic activity of less than 0.001 U./oxytocic unit and was entirely lacking in vasopressor activity⁴. On the other hand, purified arginine and lysine vasopressins show a 1/6–1/20 oxytocic activity according to the test employed.

On the grounds of these facts, we must assume that either the identity of the synthetic and natural oxytocin still remains questionable, or that the different quantitative and qualitative activity-relations between the posterior-lobe hormone are not yet clearly determined, in spite of the possession of synthetic products.

The authors are greatly indebted to Drs. M. BODÁNSZKY, M. SZELKE, A. TÖMÖRKÉNY, and E. WEISS who have prepared and supplied the synthetic oxytocin used in these experiments.

L. GYERMEK and GY. FEKETE

Department of Pharmacology, Pharmaco-industrial Research Institute Budapest, January 30, 1955.

¹ V. DU VIGNEAUD, C. RESSLER, I. M. SWAN, C. W. ROBERTS, and J. KATSOYANNIS, J. Amer. Chem. Soc. 76, 3115 (1954).

² C. H. LAWLER, V. DU VIGNEAUD, and E. A. POPENOE, J. Amer. Chem. Soc. 75, 48, 80 (1953).

³ J. H. BURN, Biological Standardization (Oxford, 1950).

⁴ C. H. LAWLER and V. DU VIGNEAUD, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 114 (1953).