

In unseren Untersuchungen wurden N,N-Dibenzyl- β -chloräthylamin (Dibenamin), Dihydroergotamin, Phentolamin (Regitin) und Tolazolin (Priscol) am submaximal elektrisch gereizten Ileum des Meerschweinchens gegen Adrenalin ausgewertet (Methode s. KUSCHINSKY, HÄRTFELDER und MOSLER¹). Durch Adrenalin bzw. Noradrenalin liessen sich die durch elektrische Reizung ausgelösten Kontraktionen in Abhängigkeit von der Dosis um 10 bis 100% hemmen. Die notwendigen Adrenalininkonzentrationen betrugen 10^{-9} – 10^{-7} g/ml.

Bei geeigneter Dosierung liess sich mit Priscol eine 40–90%ige Adrenalin- oder Noradrenalinhemmung abschwächen oder aufheben (s. Abb. 1). Priscol hatte in der zur Darstellung des Adrenalinantagonismus notwendigen Dosis keine Eigenwirkung. Eine etwa gleich starke durch Papaverin hervorgerufene Depression wurde durch Priscol nicht beeinflusst. (Dies gilt auch für die anderen untersuchten Sympatholytika.)

Durch Regitinvorgabe liess sich die Adrenalinhemmung völlig aufheben, doch war der Ausgangszustand auch nach mehrmaligem Auswaschen nicht mehr ganz zu erreichen. Bei einem Dosenverhältnis von 1:1 und einer Endkonzentration von 10^{-8} g/ml war der Antagonismus zu Adrenalin optimal.

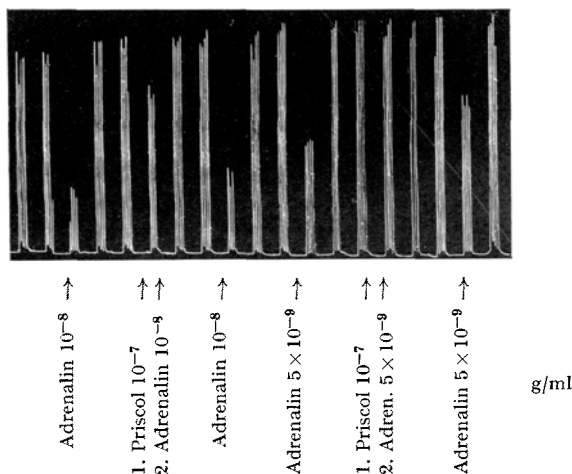


Abb. 1. Die Aufhebung inhibitorischer Adrenalinwirkung durch Priscol. Priscol wurde 2 min vor Adrenalin dem Bad zugesetzt. A = Adrenalin, P = Priscol.

Der Nachweis eines Dibenaminantagonismus gelang erst nach einer Latenzzeit von 10 bis 15 min. Das notwendige Dosenverhältnis war 100:1, das heisst die absolute Dibenaminkonzentration lag bei 5×10^{-7} g/ml. Die Blockade war dann irreversibel (s. Abb. 2). Nach Dibenamin war die Dosiswirkungskurve des Adrenalins nicht nur in Richtung nach höheren Dosen verschoben, sondern ihr Verlauf wurde mit zunehmender Dibenaminkonzentration signifikant flacher ($P < 0,05$), und selbst mit höchsten Adrenalindosen wurde keine 100prozentige Hemmung mehr erzielt. Es kann geschlossen werden, dass mindestens bei einem Teil der Rezeptoren eine bleibende Veränderung stattgefunden hat und kein kompetitiver Antagonismus vorliegt.

Für Dihydroergotamin konnte der Antagonismus nur dann exakt gezeigt werden, wenn einige Voraussetzungen

für den Test erfüllt waren: 1. musste eine hohe Adrenalinempfindlichkeit des Organs vorliegen, 2. sollte die Hemmung nicht mehr als 70% der Ausgangshöhe betragen. Eine Dihydroergotaminkonzentration von 10^{-9} g/ml erwies sich hierbei als günstig. In einigen Fällen verminderte sich die Kontraktionshöhe, so dass eine antagonistische Wirkung nur durch prozentuale Umrechnung nachzuweisen war.

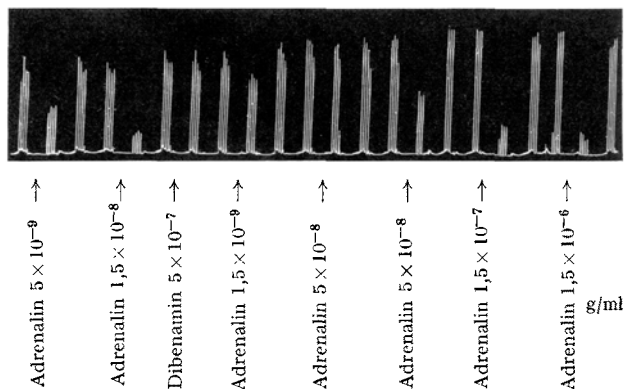


Abb. 2. Die Beeinflussung inhibitorischer Adrenalinwirkung durch Dibenamin. Einwirkungszeit von Dibenamin bis zum Auswaschen 5 min. D = Dibenamin.

NICKERSON vertrat die Auffassung, dass ein spezifischer Antagonismus gegen inhibitorische Adrenalinwirkungen unter anderem deswegen abgelehnt werden müsse, weil er sich mit dem als besonders spezifisch geltenden Dibenamin nicht darstellen liess. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, kann bei Wahl einer geeigneten Versuchsanordnung der Antagonismus der untersuchten Adrenolytika, auch des Dibenamins, gegenüber der inhibitorischen Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung deutlich gezeigt werden.

G. HÄRTFELDER, G. KUSCHINSKY
und K. H. MOSLER

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz,
17. Februar 1958.

Summary

Dibenamine, dihydroergotamine, regitin and priscol were found to antagonize specifically the inhibitory action of adrenaline and noradrenaline on the electrically stimulated isolated ileum of the guinea-pig. The antagonistic action of dibenamine was irreversible.

Effet du fluoroacétate et des rayons X sur la teneur en acide citrique du foie de la souris

L'injection de fluoroacétate au rat produit une accumulation de citrate dans presque tous ses tissus¹. Les reins, le myocarde et la rate sont parmi les organes qui en accumulent le plus, le foie n'en accumule que peu ou pas.

L'origine de ce comportement particulier du foie pourrait être dû à l'influence de facteurs métaboliques. ORD

¹ G. HÄRTFELDER, G. KUSCHINSKY und K. H. MOSLER, Arch. exp. Path. Pharmacol., im Druck (1958).

² M. NICKERSON, Pharmacol. Rev. 1, 27 (1949).

¹ P. BUFFA et R. A. PETERS, J. Physiol. 110, 488 (1950). – V. R. POTTER et H. BUSCH, Cancer Research 10, 353 (1950).

Teneur en acide citrique ($\mu\text{g/g}$ de tissu frais) des organes de la souris après injection de fluoroacétate (FA) et irradiation éventuelle à la 5^e h (X).

	Souris témoins	5 h après FA	14 h après FA	14 h après FA, 9 h après X	9 h après X seuls
Reins	23	1333	1155	552	0
Myocarde	12	617	864	882	0
Rate	19	585	631	354	54 (?)
Encéphale	20	111	88	62	12
Foie souris ♂	94	157	150	70	50
souris ♀	66	84	81	77	60

Souris C 57 noires de 18 à 22 g, nourries *ad libitum*. L'acide citrique est dosé par la méthode de TAYLOR². Les valeurs de ce tableau sont des moyennes obtenues sur au moins 6 animaux. Les variations du taux d'acide citrique dans le foie des souris ♀ ne sont pas statistiquement significatives. L'effet antagoniste des rayons X (775 r, Stabilt-volt Siemens 200 kV) sur l'accumulation d'acide citrique, produite dans le myocarde par injection de fluoroacétate aux animaux, n'apparaît qu'après la 14^e h. La dose de fluoroacétate sodique utilisée (5 mg/kg) tue environ 30% des animaux dans les 3 jours.

et STOCKEN³ ont constaté en effet que le foie des rats nourris accumule plus de citrate, après injection de fluoroacétate, que celui des rats maintenus à jeun 24 h avant l'injection du toxique. BUSCH *et al.*⁴ ont montré d'autre part que des coupes de foie incubées en présence de fluoroacétate accumulent du citrate si elles disposent de substrats oxydables appropriés et si la pression partielle d'oxygène dans les coupes est suffisante.

L'influence des hormones sexuelles semble également évidente a) puisque les valeurs de citrate accumulé sont plus élevées dans le foie des rattes que dans le foie des rats³, b) puisque la castration des rats mâles augmente leur capacité d'accumuler du citrate dans leur foie⁵, tandis que la même opération sur les rattes produit plutôt l'inverse⁶, c) puisque enfin l'accumulation de citrate dans le foie des rattes intoxiquées ne se manifeste qu'à l'âge adulte⁶.

L'irradiation totale des rats diminue leur capacité d'accumuler du citrate dans leurs tissus sous l'influence d'une injection ultérieure de fluoroacétate⁷; cependant le foie des rats mâles accumule dans ce cas beaucoup plus de citrate⁷. Certains des effets immédiats et plus tardifs des irradiations pourraient être dûs à une action des rayons X sur les hormones androgènes⁷.

Au cours de recherches entreprises en vue d'interpréter la radio-protection qu'assure à la souris l'injection préalable de doses sub-léthales de fluoroacétate⁸, nous avons constaté que le foie des souris se comporte à l'opposé du foie des rats. Le foie des souris mâles accumule du citrate après administration de fluoroacétate; le foie des souris femelles ne le fait pas. Nous n'avons pas recherché l'effet

du fluoroacétate à divers âges. Il est peu probable cependant que l'absence d'accumulation de citrate dans le foie des souris femelles soit dû au trop jeune âge des animaux; ces souris pesaient 18 à 22 g et devaient avoir plus de 12, sinon plus de 14 semaines.

L'irradiation des souris mâles 5 h après l'injection du toxique fait tomber leur taux de citrate hépatique à la moitié du taux du citrate hépatique de souris témoins intoxiquées mais non irradiées. Le foie des souris mâles répond par conséquent aux irradiations comme les autres tissus de cet animal⁹. Le foie du rat mâle par contre, accumule du citrate après empoisonnement au fluoroacétate si l'animal a été préalablement irradié⁷. La différence de comportement de ces deux espèces animales ne peut être due à l'âge de nos souris mâles: à 18–22 g, les souris mâles ont plus de 10 semaines et sont adultes. Remarquons que nous avons irradié les souris quelques heures après administration du poison alors que dans les expériences faites chez le rat⁷, l'irradiation précédait l'administration de fluoroacétate.

Nous tenons à remercier le Dr. A. HERVE, chef de travaux à l'Institut de Radiologie, qui a irradié les animaux.

C. LIÉBECQ et SUZANNE LIÉBECQ-HUTTER

Laboratoires de Biochimie de l'Université de Liège et Laboratoires de Recherches pour la Protection des Populations civiles, Liège (Belgique), le 17 mars 1958.

Summary

In contrast to rats, male mice injected with sodium fluoroacetate accumulate citrate in their livers, whereas females do not. Whole-body irradiation reduces the level of accumulated citrate in the liver as well as in other tissues of the mouse.

⁹ C. LIÉBECQ et S. LIÉBECQ-HUTTER, Arch. int. Physiol. 66, 77 (1958).

The Oral Route for the Bio-Assay of Aldosterone-like Materials in the Rat: Relative Potency of Aldosterone and Chloro-Cortisol

Although numerous methods have been described (for reviews see ¹) for the bio-assay of aldosterone-like materials, no method for quantitative assay has been hitherto reported in which the steroids were administered by mouth. It seemed of interest to investigate the feasibility² of this route because (a) substances like liquorice and glycyrrhetic acid have been reported³ as having aldosterone-like activity in humans; and (b) the discovery⁴ of new steroids capable of blocking the effects of aldosterone and DCA on electrolyte excretion makes it desirable to assess the administration by oral route in order to widen their possible therapeutic usefulness. It seems reasonable to postulate that any attempt to assay in the rat the oral effectiveness of an aldosterone antagonist on Na⁺ and K⁺, must be based on a satisfactory dose-

¹ R. I. DORFMAN, Physiol. Rev. 34, 138 (1954). – J. G. LLAURADO, Klin. Wschr. 34, 669 (1956).
² J. G. LLAURADO, Proc. Univ. Otago Med. Sch. 35, 23 (1957).
³ J. G. G. BORST, S. P. TEN HOLST, L. A. DE VRIES, and J. A. MOLHUYSEN, Lancet 1953, I, 657.
⁴ C. M. KAGAWA, J. A. CELLA, and C. G. VAN ARMAN, Science 126, 1015 (1957).

² T. G. TAYLOR, Biochem. J. 54, 48 (1953).
³ M. G. ORD et L. A. STOCKEN, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 83, 695 (1953).
⁴ H. BUSCH, J. R. DAVIES et E. W. OLLE, Fed. Proc. 16, 161 (1957).
⁵ M. G. ORD et L. A. STOCKEN, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 83, 695 (1953). – K. P. DuBois, K. W. COCHRAN et M. M. ZERWIC, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 78, 452 (1951).
⁶ K. P. DuBois, K. W. COCHRAN et M. M. ZERWIC, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 78, 452 (1951).
⁷ K. P. DuBois, K. W. COCHRAN et J. DOULL, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 422 (1951).
⁸ Z. M. BACQ, P. FISCHER et A. HERVE, Arch. int. Physiol. 66, 75 (1958).