

Wie die Untersuchungen zeigen, erweist sich die Bremsung der ACTH-Ausschüttung mittels Angiotensin II bei Blockade der 11- β -Hydroxylase der NNR als ebenso wirksam wie mit Dexamethason, das vor allem bei klinischen Untersuchungen Verwendung fand^{2,3,9,10}. Die Kombination des Adrenostatikums mit Angiotensin II ist weitgehend unschädlich, während unter der Adrenostase mit Dexamethasongaben die Tiere schwer geschädigt wurden.

Eigene experimentelle Untersuchungen⁸ ergaben, dass der Bremsseffekt des Angiotensin II nicht durch einen direkten hypophysären Angriff oder eine unmittelbare Beeinflussung der ACTH-Wirksamkeit zu erklären ist, vielmehr indirekt durch Stimulierung der NNR entsteht. Trotz bestehender Fermentblockade antwortet die NNR auf den stimulierenden Einfluss des Angiotensins^{5-8,11-19}, das nach neueren Untersuchungen bereits auf sehr frühen Stufen in die Corticosteroidsynthese eingreift²⁰. Vermutlich werden dabei Steroide freigesetzt, die vor der 11- β -Hydroxylierung entstehen und von der Hypophyse «registriert» werden können, mithin bei erhöhtem Blutspiegel die ACTH-Ausschüttung der Hypophyse zu bremsen vermögen. Die chemische Identifizierung des entstehenden Steroidspektrums steht noch aus.

Summary. The inhibition of 11- β -hydroxylase in the adrenal cortex with SU 4885 (metopiron) increases the ACTH-secretion. Val⁵-angiotensin II blocks the reaction of the anterior pituitary gland similarly as does dexamethasone. Mode and intensity of this action of angio-

tensin II, and the influence on rats treated as described, are studied.

A. REICHELT, D. VOTH,
H. MÜLLER-MARIENBURG und M. KOHLHARDT

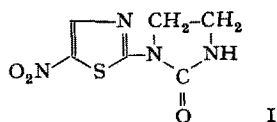
Pathologisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität,
Mainz (Deutschland), 23. März 1964.

- ⁹ F. H. FRANKEN und K. IRMSCHER, Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 45 (1959).
- ¹⁰ A. F. MÜLLER, Dtsch. med. Wschr. 86, 951 (1961).
- ¹¹ F. GROSS, Klin. Wschr. 36, 693 (1958).
- ¹² J. GENEST, E. KOIW, W. NOWACZYNSKI und T. SANDOR, Acta endocrin. (Kbh.) 35, 413 (1960).
- ¹³ F. C. BARTTER, A. G. T. CASPER, C. S. DELEA und J. D. H. SLATER, Metabolism 10, 1006 (1961).
- ¹⁴ P. BIRON, E. KOIW, W. NOWACZYNSKI, J. BROUILLET und J. GENEST, J. clin. Invest. 40, 338 (1961).
- ¹⁵ C. C. J. CARPENTER, J. O. DAVIS und C. R. AYERS, J. clin. Invest. 40, 2026 (1961).
- ¹⁶ P. J. MULROW und W. F. GANONG, Am. Heart Assoc. Monograph 3, 213 (1962).
- ¹⁷ J. R. BLAIR-WEST, J. P. COGHLAN, D. A. DENTON, J. R. GODINO, J. A. MUNRO, R. E. PETERSON und M. WINTOUR, J. clin. Invest. 41, 1606 (1962).
- ¹⁸ J. O. DAVIS, P. M. HARTROFT, E. O. TITUS, C. C. J. CARPENTER, C. R. AYERS und H. E. SPIEGEL, J. clin. Invest. 41, 378 (1962).
- ¹⁹ J. H. LARAGH, Am. Heart Assoc. Monograph 3, 203 (1962).
- ²⁰ N. M. KAPLAN und F. C. BARTTER, J. clin. Invest. 41, 715 (1962).

Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiase wirksame Verbindung

Die Anwendung der wenigen heute bekannten Mittel gegen die Bilharziose und gegen die die Darmwand durchdringenden Formen der Amoebiase ist klinisch wegen schwerwiegenden Nebenwirkungen eingeschränkt. Die Entwicklung neuer Chemotherapeutika für diese Indikationen ist deshalb von grosser Bedeutung.

Bei der Prüfung einer grossen Anzahl von nitrierten Heterocyclen auf deren chemotherapeutische Eigenschaften hin, zeigte eine neue Gruppe von 5-Nitro-thiazol-derivaten ausgeprägte Effekte gegen experimentelle Schistosomen- und Amoebeninfektionen. Aus dieser Gruppe wählten wir das 5-[Nitro-thiazolyl-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol (I) (CIBA 32644-Ba) zur eingehenden Prüfung auf seine therapeutischen Eigenschaften, besonders als Anti-Schistosomenmittel. Das Präparat wurde hergestellt durch Kondensation von 2-Amino-5-nitro-thiazol mit β -Chloräthylisocyanat zum [5-Nitrothiazolyl-(2)]-3- β -chloräthylharnstoff, der in Gegenwart einer Base zu I cyclisiert. Die Verbindung kristallisiert aus Dimethylformamid in gelben Kristallen vom Smp. 260–262°.



Die schistosomizide Wirkung von CIBA 32644-Ba ist in mit *S. mansoni* infizierten Mäusen oder Wüstenratten (Meriones) nach einer an 10 Tagen wiederholten oralen Behandlung mit 100 mg/kg/die bzw. 50 mg/kg/die vollständig, indem keine lebenden Würmer mehr vorgefunden werden. Mit 25 mg/kg wird die Eiablage der Würmer gehemmt. Die Wirkung lässt sich morphologisch zuerst an den weiblichen, dann auch an den männlichen Würmern erkennen. Nur die Schistosomulae der ersten 2 Entwicklungswochen der Infestation in der Maus sind refraktär. Das Präparat wirkt in den gleichen Dosen an der Maus auch gegen *S. japonicum*. Am Menschen ist es bei der vesikalen Bilharziose (*S. haematobium*) nach einer 5 bis 10 Tage dauernden Behandlung mit 25 mg/kg/die therapeutisch wirksam und gut verträglich.

Im Verlaufe einer 4 Tage dauernden Einwirkung von 10 μ g/ml CIBA 32644-Ba auf adulte Würmer von *S. mansoni* *in vitro* wird die Eiablage unterdrückt und die Würmer werden abgetötet. Das 6 h nach oraler Gabe einer Dosis von 500 mg/kg CIBA 32644-Ba gewonnene Serum von Kaninchen ist *in vitro* ebenfalls aktiv.

Die amoebicide Wirkung von CIBA 32644-Ba wurde an der mit *E. histolytica* infizierten Ratte und am Amoebenabszess in der Leber des Hamsters nachgewiesen. Die Amoeben (Stamm «SF» von *E. histolytica*) werden in der Zeit zwischen dem ersten und vierten Tag nach der Infektion durch wiederholte tägliche Gaben von 30 mg/kg aus dem Coecum der Ratten eliminiert. Wird die gleiche Dosis am Hamster in der Zeit zwischen dem dritten Tag vor und

dem dritten Tag nach der Infektion täglich gegeben, verhindert sie die Ausbildung eines lokalen Amoebenabszesses. Ausführliche Publikationen über tierexperimentelle, klinische und chemische Arbeiten erscheinen demnächst.

Summary. 5-[nitro-thiazolyl-(2)]-2-oxo-tetrahydroimidazole was found to possess schistosomicidal and amoebicidal properties. In mice this substance exhibited a curative effect in experimental infections with *S. man-*

soni and *S. japonicum*. Preliminary clinical trials indicated that the compound is effective and well tolerated in the treatment of vesical bilharziasis.

C. R. LAMBERT, M. WILHELM, H. STRIEBEL,
F. KRADOLFER und P. SCHMIDT

*Pharmazeutische Abteilung, Biologische und chemische
Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Basel (Schweiz), 15. Mai 1964.*

The Characteristic Appearance of Label in the Urinary Bladder Epithelium Following Injection of D,L-Tryptophan- H^3 in Mice

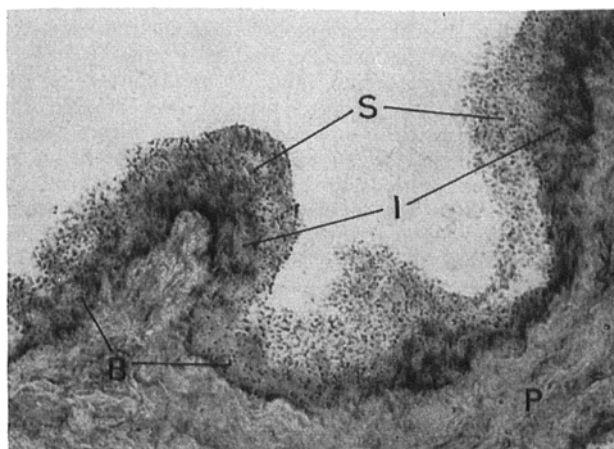
After injection of labelled tryptophan, considerable amounts of labels were reported to appear in the urine, since a variety of incompletely oxidized products were always produced in the metabolism of tryptophan (HENDERSON et al.^{1,2}, GREENBERG³). By means of radioautography we have recently observed that characteristically strong radioactivity appeared in the urinary bladder epithelium following injection of DL-tryptophan- H^3 in mice and have added some experiments about the origin and chemical nature of the labels.

Adult male mice were injected intraperitoneally with D,L-tryptophan- H^3 (generally labelled, 5 μ c/g body weight, specific activity of 836 mc/mM, New England Corporation). The animals were sacrificed under ether narcosis 3, 5, 15 and 30 min and 1, 2, 4 and 24 h after the injection. The excised urinary bladders were fixed in 10% neutral formalin, embedded in paraffin, and cut into 10 μ thick sections. Following deparaffinization, both unstained sections and those stained with Harris hematoxylin and eosin were coated with Kodak AR 10 by the stripping method. After exposure for 2 weeks, 1 and 2 months, the slides were developed and fixed. The unstained sections were stained with Giemsa solution after development and fixation. A grain count was made in the 3 types of epithelial cells, namely, layers of surface cells, intermediate cells and basal cells (WALKER⁴); lamina propria and tunica muscularis and numbers of grains were recorded as grains per 1000 μ^2 .

Autoradiographic results showed that the surface cell layer contained moderate amounts of silver grains already 5 min after injection, maximal deposition of grains after 15 min (Figure 1), followed by a slight decrease from 2 h, moderate amounts being demonstrable after 24 h (Table I). The amorphous substance within the bladder cavity showed the marked deposition of silver grains. The layers of intermediate and basal cells of the epithelium revealed a moderate number of grains, which was always smaller in number than the surface cells each time, and showed similar but somewhat delayed increase in number as compared to the surface cell layer (Table I). This finding seems to suggest that some amounts of labels might move from the surface to the basal cell layer and further to the propria.

In order to investigate whether the label is derived from the urine or is secreted from the epithelium inde-

pendent of the urine, the following experiment was performed. The mice, in which both ureters had been ligated just before the injection, were given the same dose of labelled tryptophan subcutaneously and were sacrificed after 10, 15 and 30 min. Complementary experiments already showed that subcutaneous injection of labelled tryptophan in the normal mice also produced marked deposition of label in the bladder epithelium similar to the intraperitoneal injection. As is clearly seen from Table II, the surface cell layer did not show any characteristic deposition of label as observed in the previous experiment, and contained rather less grains than the intermediate



Autoradiographic picture of the epithelium of the urinary bladder of the mouse injected with D,L-tryptophan- H^3 (5 μ c/g body weight) 15 min before sacrifice. Large amounts of silver grains can be observed in the surface cell layers (S), smaller amounts in the intermediate (I), and basal (B) layers, and propria (P). $\times 470$.

¹ L. M. HENDERSON and L. V. HANKES, J. biol. Chem. 222, 1069 (1956).

² R. K. CHOLSON, L. V. HANKES, and L. M. HENDERSON, J. biol. Chem. 235, 132 (1960).

³ D. M. GREENBERG, *Metabolic Pathways* (Academic Press, New York 1961), vol. 2, p. 173.

⁴ B. E. WALKER, J. Ultrastr. Res. 3, 345 (1960).