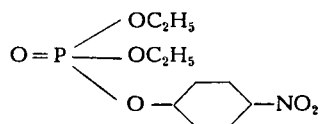


danych źródłowych o właściwościach farmakologicznych DEFF i nielicznych prac w tym zakresie uważaliśmy rozpoczęcie naszej pracy za usprawiedliwione a nawet konieczne.

DEFF czyli ester dwuetylo-p-nitrofenylofosforowy posiada wzór:



Jest to w temperaturze pokojowej płyn o barwie ciemno-brunatnej, ciężarze właściwym około 1,2 przy 20° C, temperaturze wrzenia ok. 178°. Łatwo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych. W wodzie o temperaturze pokojowej można uzyskać najwyższe stężenie 0,1%. Wodne roztwory przy pH < 6 są bezbarwne, przy pH > 6 zielonkavo-żółte. Jest to związek stosunkowo nietrwały, w środowisku zasadowym łatwo ulega zmydleniu (Wirth (23, 24).

Związki chemiczne, hamujące działanie cholinesterazy można podzielić na trzy grupy (Wright (25)).

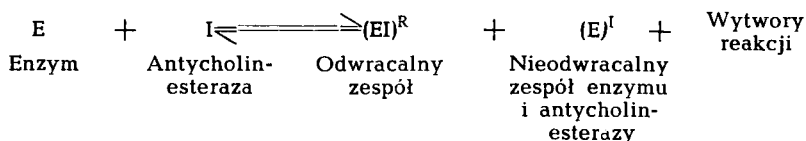
Do grupy pierwszej zalicza się połączenia, zawierające boczny łańcuch uretanowy -O-OC-N-(R₁, R₂), w którym R₁ lub R₂ albo też jedno i drugie, są to grupy alkilowe lub fenylowe połączone z azotem. Reszta drobin w rozmaitych związkach tej grupy może znacznie od siebie się różnić. Najbardziej znanymi przedstawicielami tej grupy są ezeryna i prostigmina. Wśród antycholinesteraz tego zespołu można rozróżnić jeszcze dwie podgrupy. Jedna to antycholinesterazy tzw. trzeciorzędowe, są to chlorowodorki i siarczany. Druga, to antycholinesterazy czwartorzędowe jak metylojodki i metylosiarczany. I tak np. siarczan ezeryny jest przedstawicielem związków trzeciorzędowych, prostigmina, będąca metylosiarczanem, — czwartorzędowych.

Druga grupa to dwuizopropylodifluorofosforany i związki pochodne.

Do grupy trzeciej należą prostsze połączenia fosforanowe, jako czteroetylopyrofosforan (TEPP) lub sześćoetylo-czterofosforan (HETP). Badany przez nas DEFF należy również do tej grupy.

Kinetyka reakcji DEFF z cholinesterazą była przedmiotem szczegółowych badań biochemicznych Aldridge'a (1, 2, 3) i współpracowników. Na ogół przypuszcza się, że antycholinesterazy działają według zasady „współzawodnictwa” z podłożem. Hydroliza acetylocholiny pod wpływem cholinesterazy zależy od uprzedniego połączenia się tych dwóch związków. Antycholinesterazy łączą się z cholinesterazą przez co uniemożliwiają jej zadziałanie na acetylocholinę. Połączenie enzymu z antycholinesterazą ma początkowo charakter odwracalny, później powstaje nieodwracalny zespół i produkty reakcji.

Według Aldridge'a hamowanie cholinesterazy przez DEFF można przedstawić w sposób następujący:



Podczas procesu hamowania antycholinesteraza ulega hydrolizie. Zachodzić ma zjawisko analogiczne do tego, jakie stwierdza się w czasie hamowania chymotrypsyny przez ester dwuizopropylu-fluorofosforowy (DFP). Dwuizopropylfosforan zostaje połączony z nieczynnym enzymem, przy czym uwalnia się jedna drobina kwasu fluorowodorowego (HF). W czasie hamowania cholinesterazy surowicy końskiej przez DFP, zawierający znaczonego fosfor ^{32}P , jak wykazali Boursnell i Webb (5), zachodzi wiązanie fosforu znaczonego z cholinesterazą. Jak wynika z prac Jandorfa i McNamary (10), po podaniu królikom DFP, zawierającego fosfor znaczonego, równoległe ze znikaniem fosforu z krwinek następuje reaktywacja cholinesterazy.

Material i metodyka badań

W naszych badaniach farmakologicznych posługiwaliśmy się następującymi metodami.

W ostrych doświadczeniach na królikach, uspiionych uretanem (2,0 g na kg wagi), zapisywaliśmy ciśnienie krwi na wałcu okopconym przy pomocy manometru rtęciowego Ludwiga, połączonego z odsłoniętą tętnicą szyjną wspólną. Odsłanialiśmy nerwy błędne, hamujące serce oraz szyjne odcinki pni współczulnych. Pnie nerwowe drażniliśmy prądem indukcyjnym przy pomocy aparatu saneczkowego Dubois-Reymonda zasilanego z akumulatora o napięciu 4 woltów. Czas drażnienia wynosił zazwyczaj 6—7 sekund.

Ruchy oddechowe zapisywaliśmy metodą Berta. Do przeciętej tchawicy wprowadzaliśmy kaniulę w kształcie litery T i łączyliśmy z bębenkiem Mareya a ten zaś przy pomocy nitki z pisakiem szwedzkim. Wodne roztwory DEFF wprowadzaliśmy do odsłoniętej żyły szyjnej.

Ruchy jelit zapisywaliśmy u królików in situ metodą Nikoła jewa (14). U królików uspiionych wodnikiem chlorału (0,8 g/kg) otwieraliśmy jamę brzuszną w linii środkowej na długości około 10 cm. Na wydobytej pętli jelita cienkiego zakładaliśmy dwa szwy w odległości od siebie o 3—4 cm. Dalszy (distalny) koniec pętli

umocowywaliśmy szwem do laseczki szklanej u dołu zagiętej pod kątem prostym. Następnie pętlę wraz z pałeczką wprowadzaliśmy do cylindrycznego płaszcza szklanego, który stanowiła rura o długości 10 cm i średnicy 4 cm. Dolną część płaszcza owijaliśmy taśmą gumową i wprowadzaliśmy do jamy brzusznej. Następnie ściany powłok brzusznych ściągaaliśmy szwem okrężnym, szczelnie łączącym brzegi rany z taśmą gumową na płaszczu szklanym. Płaszcz i wolny koniec pałeczki szklanej umocowywaliśmy w uchwytach statywu. Po tym bliższy (proksymalny) koniec pętli jelitowej łączyliśmy nitką szwu z pisakiem, zaś do płaszcza szklanego nalewaliśmy tyle płynu Tyrode'a, aby pętla jelitowa była w nim całkowicie zanurzona. Ciepłotę zwierzęcia i odsłoniętej pętli utrzymywaliśmy na poziomie 38—39° przy pomocy żarówek lub grzejnika elektrycznego. DEFF wprowadzaliśmy do żyły szyjnej. W ten sposób zapisywaliśmy ruchy jelita, będącego w nerwowej i naczyniowej łączności z ustrojem. Część doświadczeń przeprowadziliśmy na wyosobnionych jelitach zapisując ich ruchy ogólnie znaną metodą *Magnusa*. Pojemność naczynka wynosiła 40 ml. Używaliśmy płynu fizjologicznego o następującym składzie: NaCl 9,0, KCl. 0,42, CaCl₂.6H₂O 0,12, NaHCO₃ 0,3, MgCl₂ 0,1, glukozy 1,0, wody destylowanej do 1000,0.

Skurcze serca zabiego zapisywaliśmy metodami *Gramenickiego* oraz *Strauba*. W metodzie *Gramenickiego* użykuje się preparat „krążeniowy” izolowanego serca przez to, że do tylnej żyły głównej wkłada się kaniulę doprowadzającą płyn, zaś kaniulę odprowadzającą, podobnie jak w metodzie *Strauba*, do lewego łuku tętnicy głównej. Żyły płucne i obie żyły główne górne były szczelnie podwiązane.

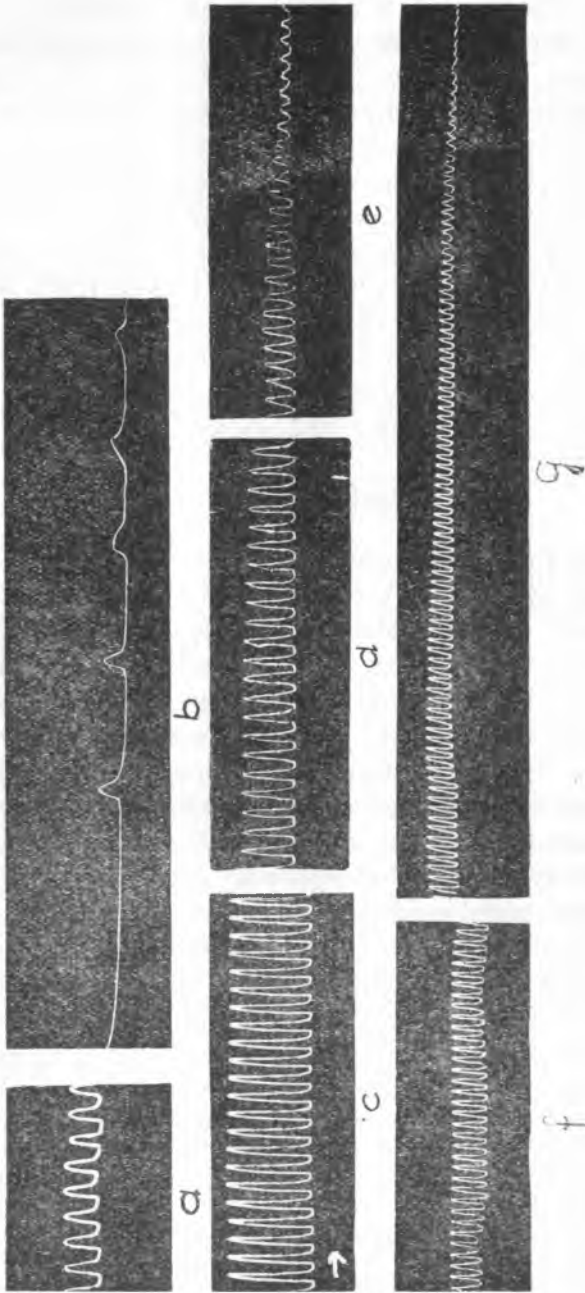
Aktywność cholinesterazy i stopień jej zahamowania w pomiarach wstępnych oznaczaliśmy metodą biologiczną *Scheiner*a (16, 17) na mięśniu prostym brzucha żaby. W dalszych badaniach aktywność cholinesterazy mierzyliśmy metodą manometryczną *Ammon*a (4). Kalibrację manometrów i oznaczanie „stałej” przeprowadzaliśmy przy pomocy rtęci sposobem podanym przez *Loomisa* (13). Jako podłoża używaliśmy 2% roztworu chloroku acetylocholinu „Roche” w płynie Ringera, który w ilości 0,5 ml umieszczaliśmy w bocznych przestrzeniach naczynek manometrycznych. Jako źródłem enzymu posługiwaliśmy się surowicą koń-

ską, zawierającą pseudocholinesterazę. Surowicę rozcieńczoną płynem Ringera w stosunku 1:20 w ilości 1 ml umieszczaliśmy w głównej przestrzeni naczynek manometru. Manometry wypełnialiśmy mieszkanką gazową, zawierającą 95% obj. O₂ i 5% CO₂. Wypełnianie manometrów gazem dokonywaliśmy oszczędnościowym sposobem ewakuacyjnym przy pomocy pompy olejowej, metodą podaną przez Burrisa (21). Wytrząsanie manometrów odbywało się w rytmie 100—120 okresów na minutę. Temperatura pomiaru wynosiła 37°C. Płyn Ringera przygotowaliśmy przez zmieszanie 100 ml 0,9 NaCl, 2 ml 1,2% KCl, 2 ml 1,76% CaCl₂·6H₂O i 20 ml 1,26% NaHCO₃. Różnicę ciśnień odczytywaliśmy co 10 minut w ciągu 50—60 min. Odczytaną objętość wydzielonego CO₂ przeliczaliśmy i wyrażaliśmy w mililitrach na 1 ml surowicy i na 1 godzinę.

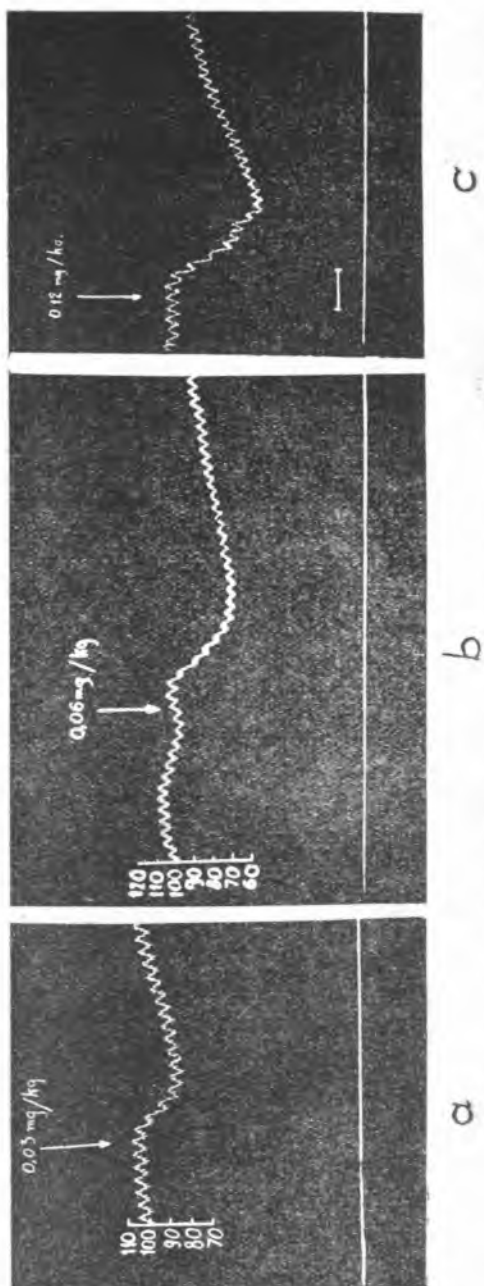
Inne szczegóły, tyżące metodyki, podane będą w dalszym tekście niniejszej pracy.

Badania własne

Jak wynika z naszych doświadczeń, działanie DEFF na izolowane serce żaby zaczyna się ujawniać w rozcieńczeniu 1:50 tysięcy, rozcieńczenia wyższe widocznego wpływu nie mają. Jako zjawisko stałe występuje ujemny inotropizm: wysokość skurczów pod wpływem DEFF stopniowo zmniejsza się. W stężeniach większych np. 1:20000, DEFF obok ujemnego inotropizmu wywołuje również ujemny chronotropizm: skurcze serca stają się nie tylko słabsze, lecz również wyraźnie zwalnia się ich rytm. Należy jednak dodać, że to ostatnie zjawisko nie jest stałe, gdyż występowało tylko w części doświadczeń. Pod wpływem roztworu DEFF 1:20.000 zachodziło często nieodwracalne zatrzymanie czynności komory w rozkurczu, tzn. nie ustępujące nawet po długotrwałym przemywaniu serca płynem Ringera. DEFF w stężeniu 1:10.000 zawsze wywołuje nieodwracalne zatrzymanie akcji serca w rozkurczu (patrz ryc. 1). Po zatrzymaniu czynności komory nieraz przez dłuższy czas (1/2 — 1 godz.) można było obserwować utrzymujące się słabe skurcze przedsionków, nieraz wyraźne drżenia włókienkowe. Atropinizacja serca izolowanego roztworami atropiny 1:10.000 i 1:5.000 nie wpływa na jego wrażliwość względem DEFF. Progowe stężenie DEFF, działające na serce atropinizowane, wynosi, podobnie jak dla serca nieatropinizowanego, 1:50.000. Serce atropinizowane zatrzymuje się w rozkurczu pod wpływem roztworów DEFF o stężeniu



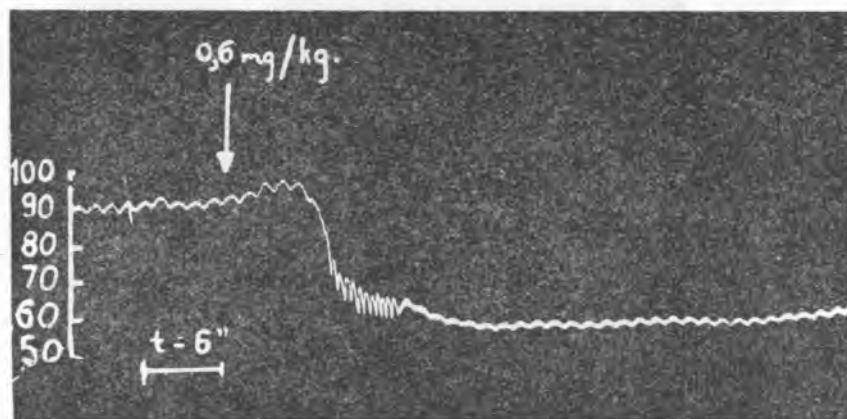
Ryc. 1. (Dośw. Nr. Nr. 4, 8, 11). Wpływ DEFF na izolowane serce żaby. a, c, f — normalne skurcze serca w czasie perfuzji czystym płynem Ringera. b — perfuzja DEFF w płynie Ringera 1:20.000, d — perfuzja DEFF 1:20000, e — perfuzja DEFF 1:10000, g — perfuzja DEFF 1:50000.



Ryc. 4. Królik ♂ 2200 g. (dośw. Nr. 15). Ciśnienie krwi w lewej tętnicy szyjnej.
 a — podano dożylnie 0,03 mg/kg DEFF dożylnie, b — 0,06 mg/kg, c — 0,12 mg/kg.

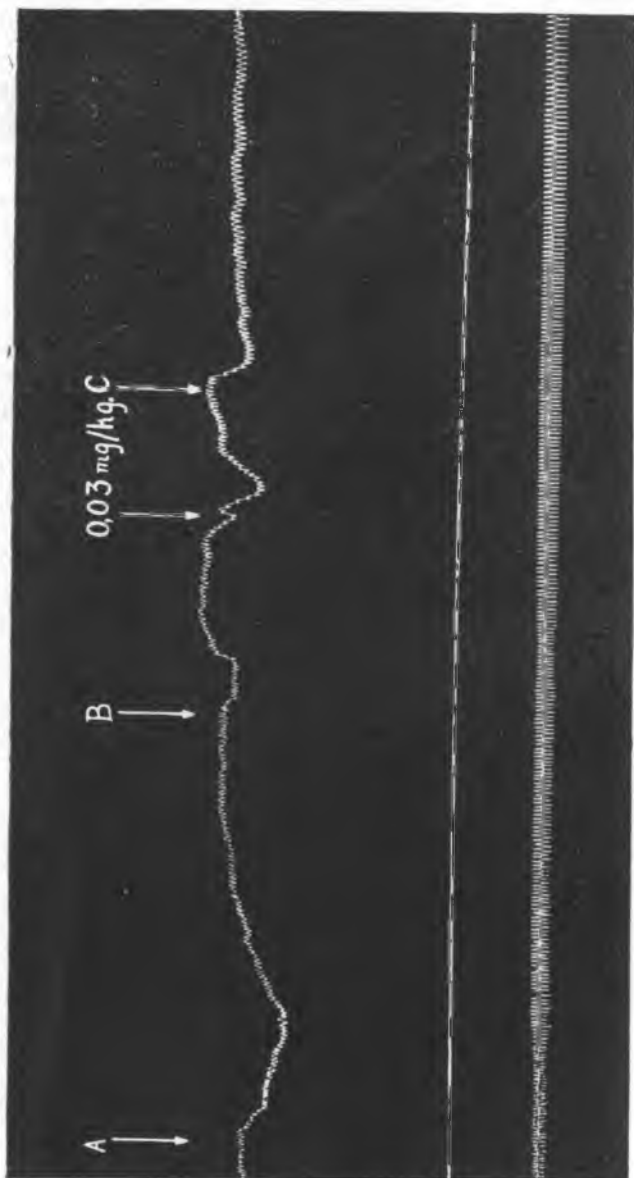
1:10.000 — 1:20.000. Długotrwałe przemywanie serca zatrzymanego przez DEFF roztworem atropiny nie prowadzi również do ponownego jego ożywienia.

W naszych badaniach wpływ DEFF na krążenie stałocięplnych w doświadczeniach ostrych przedstawia się następująco. Dożylnie wprowadzenie królikom w uspieniu uretanowym DEFF w ilości około 0,03 mg/kg wagi powoduje spadek ciśnienia przeważnie około 15 mm Hg bez zmiany rytmu czynności serca, amplitudy ciśnienia i ruchów oddechowych. Zazwyczaj po upływie kilkudziesięciu sekund poziom ciśnienia wraca do wartości wyjściowej. W naszych doświadczeniach dawka 0,03 mg/kg była progową, jeśli chodzi o ciśnienie krwi. Dawki większe 0,06 mg/kg powodowały znaczniejszy spadek ciśnienia, wynoszący około 30—35 mm Hg i nieco dłużej trwający, średnio około 1½ minuty. Tu również nie był widoczny wpływ na rytm serca i oddechu. Dalsze zwiększanie dawek do 0,12 mg/kg prowadziło do jeszcze głębszej depresji ciśnienia, wynoszącej około 50 mm Hg, tak samo bez uchwytne oddziaływania na czynność serca i oddychanie (ryc. 2). Spadek ciśnienia krwi przy braku zmian w rytmie serca i amplitudzie ciśnienia świadczy o tym, że dawki DEFF 0,03—0,12 mg/kg nie działają u królika na



Ryc. 3. Królik — ♂ 2330 g. (doświadczenie Nr. 16). Ciśnienie krwi w lewej tętnicy szyjnej. → — podano dożylnie 0,6 mg/kg DEFF.

serce, lecz na obwodowe naczynia krwionośne. Dalsze zwiększanie dawki do 0,6 mg/kg nie prowadziło zazwyczaj do znaczniejszego

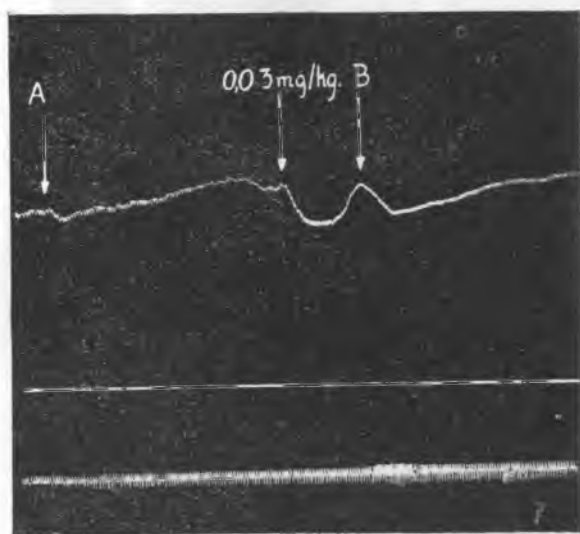


Ryc. 4. Królik φ 2520 g. (Dośw. Nr. 44). Górna linia ciśnienia krwi w prawej tętnicy szyjnej, średnia — linia zerowa, dolna — krzywa ruchów oddechowych. A — przecięto obustronnie nerwy błędne, hamujące serce i szyjne odcinki pni współczulnych, B — założono zacisk na lewą tętnicę szyjną wspólną. † — wprowadzono dożylnie 0,03 mg/kg DEFF. C — zdjęcie zacisku z tętnicy szyjnej.

go pogłębiania spadku ciśnienia krwi, jedynie zaczynał ujawniać się wpływ na serce w postaci tzw. vaguspulsu (ryc. 3).

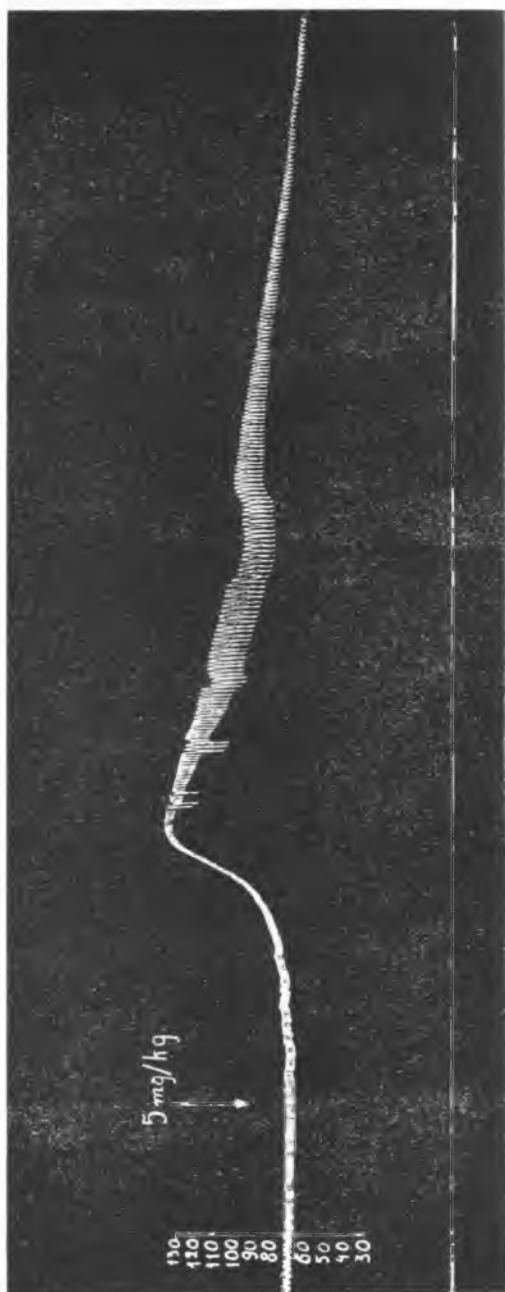
Aby wnikać głębiej w zagadnienie, jaki jest mechanizm działania DEFF na ciśnienie krwi, przecinaliśmy równocześnie, obu-

stronnie nerwy błędne, nerwy hamujące serce i szyjne pnie współczulne. Poza tym kładliśmy zacisk na tę tętnicę szyjną wspólną, z której nie odbywało się zapisywanie ciśnienia krwi, aby wyłączyć działanie presso- i chemoreceptorów pozostałej czynnej zatoki tętnicy szyjnej. Po przeprowadzeniu w ten sposób rozległej deafferentacji wstrzykiwaliśmy ponownie DEFF w tych samych dawkach co poprzednio, przy czym występował typowy spadek ciśnienia (patrz ryc. 4). Z tego wynika, że miejsce zaczepienia działania DEFF na naczynia krwionośne nie leży w polach odbiorczych tętnicy głównej i zatok tętnic szyjnych. Po założeniu zacisku na tętnicę szyjną można było czasem zauważyć jedynie pewne skrócenie efektu hypotenzyjnego DEFF, zaś po usunięciu zacisku ten efekt mógł wracać na pewien czas (ryc. 5). Ten fakt może przemawiać za



Ryc. 5. Królik ♂ 2520 g. (dośw. Nr. 44). Górna linia — ciśnienie krwi w prawej tętnicy szyjnej, środkowa — linia zerowa, dolna — krzywa ruchów oddechowych. A — założono zacisk na lewą tętnicę szyjną wspólną — wstrzyknięto 0,03 mg/kg DEFF dożylnie. B — usunięto zacisk z tętnicy szyjnej.

tym, że w działaniu DEFF, obniżającym ciśnienie krwi, istnieje składowa, będąca wynikiem działania DEFF również na chemoreceptory zatok tętnic szyjnych. Jednak moment ten nie jest jedyny i decydujący w powstawaniu zniżki ciśnienia. To zagadnienie wymagało-



Ryc. 6. Królik ♂ 1920 g. (Dośw. Nr 18). Krzywa ciśnienia w lewej tętnicy szyjnej. ↓ — podano 5 mg/kg DEFF dożylnie.

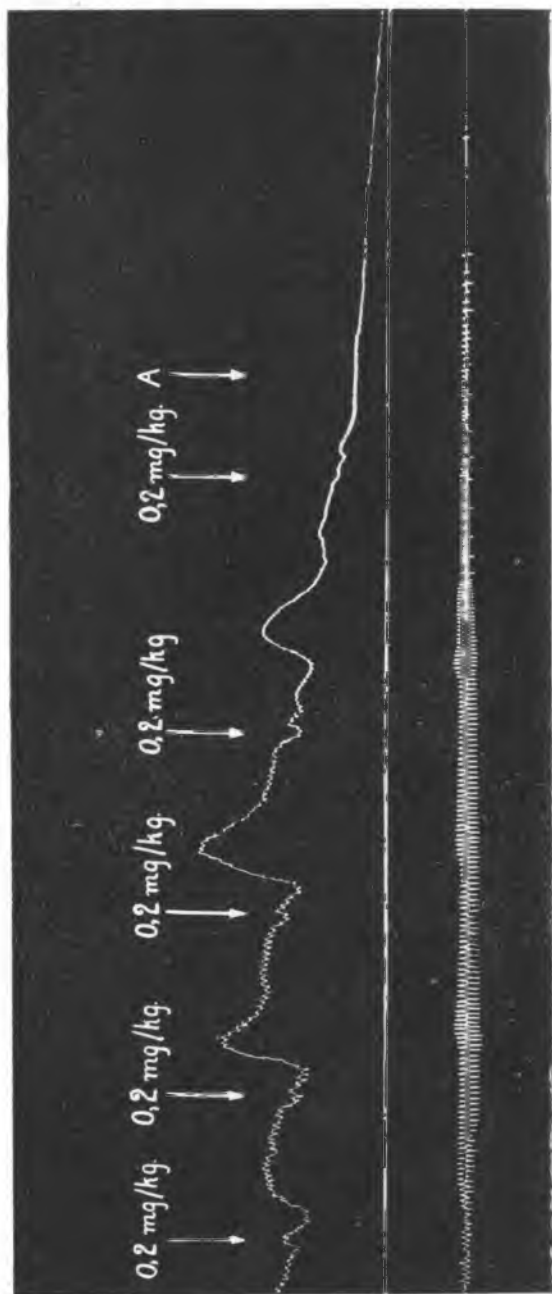
by zresztą dalszych doświadczeń, których jednak ze względów technicznych przeprowadzić nie mogliśmy.

Dawki silnie toksyczne i śmiertelne 0,6—5,0 mg/kg powodują nieraz bardzo znaczny wzrost ciśnienia krwi z pojawianiem się „vaguspulsu” (ryc. 6). Wzrost ciśnienia po dawkach dużych występuje również u zwierząt z przeciętymi nerwami błędnymi, hamującymi serce i szyjnymi odcinkami pni współczulnych oraz wyłączonymi z krążenia zatokami tętnic szyjnych. Jedynie „vaguspuls” ze względów zrozumiałych w tych warunkach nie występuje (ryc. 7). Bezpośrednia obserwacja jelit przez wycięte okienko w powłokach brzusznych wykazała, że w czasie wzrostu ciśnienia tonus jelit bardzo znacznie zwiększa się, jelita ulegają silnemu skurczowi i stają się blade. Można przypuszczać, że nadciśnienie spowodowane jest kurczeniem się jelit i następczym zmniejszaniem się pojemności łożyska naczyniowego w obrębie jamy brzusznej, podobnie jak to zachodzi po dużych dawkach ezeryny. Wzrost ciśnienia przypomina zupełnie krzywą ciśnienia po podaniu adrenaliny. Zagadnienie, czy w danym wypadku mamy do czynienia z wyładowywaniem adrenaliny do krwiobiegu również wymagałoby dalszego opracowania.

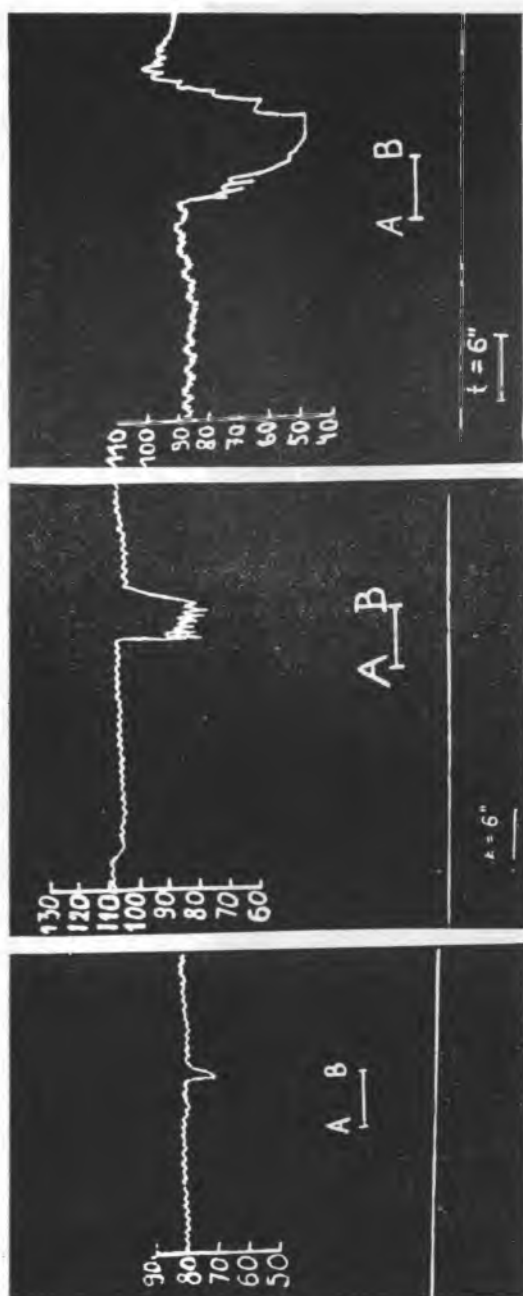
Jak wspomnieliśmy, dawki małe i średnie DEFF nie wpływają na głębokość i rytm ruchów oddechowych, poza tym stwierdziliśmy, że dawki duże mogą działać słabo pobudzająco (ryc. 7). Dawki śmiertelne powodują osłabienie i ustanie ruchów oddechowych równocześnie z końcowym, agonalnym spadkiem ciśnienia krwi.

Po nastąpieniu śmierci klinicznej i otwarciu klatki piersiowej często stwierdzaliśmy długotrwałe, bo 20—30 minut trwające drżenia włóknikowe mięśnia sercowego. Drżenia włóknikowe mięśni szkieletowych, widoczne zwłaszcza na szyi, pojawiały się po dużych dawkach DEFF (0,5 mg/kg i więcej). Te same dawki prowadziły do silnego ślinotoku i łzawienia a nieraz również do bardzo znacznego i długotrwałego zwężenia źrenicy.

Fakt zwężania się źrenicy pod wpływem pozajelitowego podawania DEFF stoi w sprzeczności z danymi W i r t h a (23, 24), który utrzymuje, że DEFF podany pozajelitowo nigdy nie działa na źrenicę, lecz tylko miejscowo, tzn. wkroplony do worka spojówkowego.



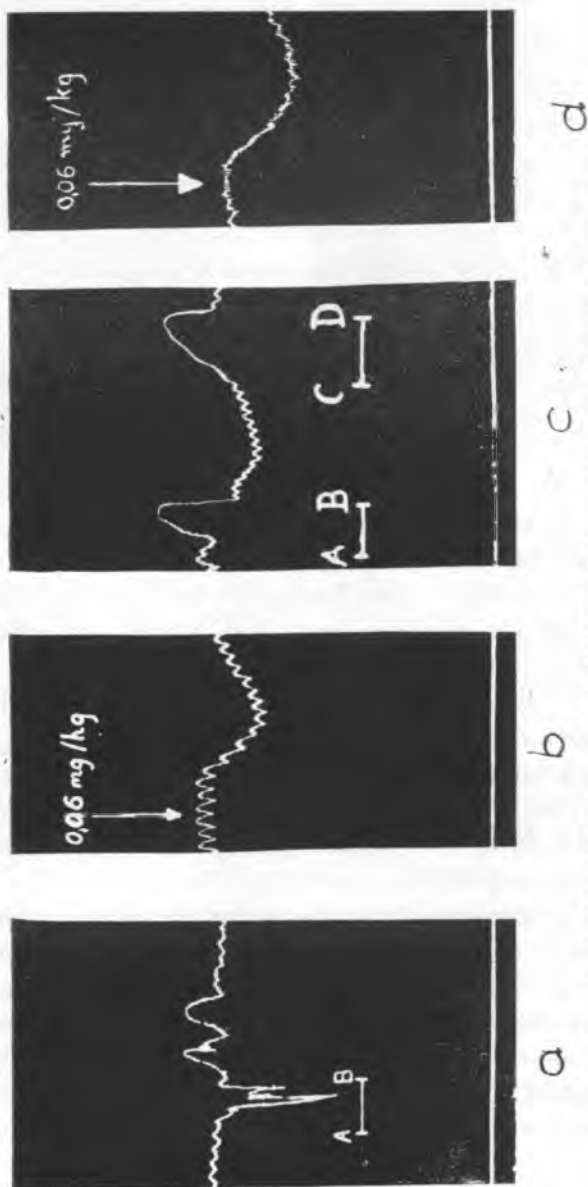
Ryc. 7. Królik ♀ 2520 g. (Dośw. Nr. 44). Linia górna — ciśnienie krwi w prawej tętnicy szyjnej, środkowa — linia zerowa, dolna — krzywa ruchów oddechowych. Obustronnie przecięto nerwy błędne, hamujące serce i szyjne pnie współczulne oraz założono zacisk na lewą tętnicę szyjną. Strzałki wskazują chwilę dożylnego podawania po 0,2 mg/kg DEFF po uprzednim wprowadzeniu dawki 0,5 mg/kg. A — zdjęcie zacisku z lewej tętnicy szyjnej wspólnej.



Ryc. 8. Królik ♀ 2570 g. (Dośw. Nr. 19). Krzywa ciśnienia w lewej tętnicy szyjnej. a) A — B drażnienie lewego nerwu błędnego przy odległości cewek 30 cm, b) A — B drażnienie lewego nerwu błędnego przy odległości cewek 30 cm, w 5 minut po podaniu 0,2 mg/kg DEFF, c) A — B drażnienie lewego nerwu błędnego przy odległości cewek 30 cm, po podaniu ogólnej dawki 2,0 mg/kg DEFF dożylnie.

W dalszych doświadczeniach ostrych na królikach zajęliśmy się zagadnieniem, w jaki sposób DEFF wpływa na niektóre części obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego.

W tym celu obwodowy koniec przeciętego nerwu błędnego drażniliśmy prądem indukcyjnym i oznaczaliśmy próg pobudliwo-



Ryc. 9. Królik ♀ 2560 g. (Dośw. Nr. 17). Krzywa ciśnienia w lewej tętnicy szyjnej. a) A — B drażnienie obwodowego końca przeciętego lewego nerwu błędnego przy odległości cewek 19 cm, b) ↓ — wprowadzono dożylnie 0,06 mg/kg DEFF. c) W 6 minut po dożylnym wprowadzeniu 2 mg/kg atropiny A — B, C — D drażnienie obwodowego końca lewego nerwu błędnego nie powoduje spadku lecz przy odległości cewek 8 cm wzrost ciśnienia. d) ↓ — w 18 minut po podaniu atropiny ponownie podano dożylnie 0,06 mg/kg DEFF.

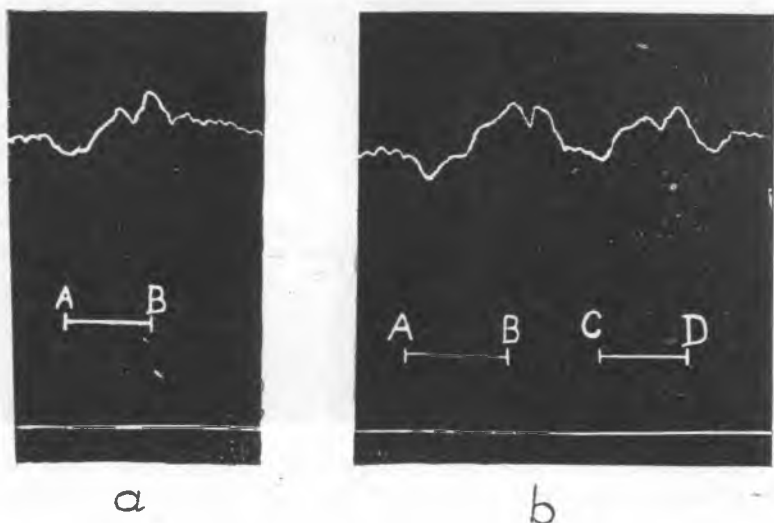
ści włókien, wywołujących spadek ciśnienia krwi. Po podaniu DEFF pobudliwość obwodowej części nerwu błędnego wyraźnie zwiększała się, co przejawiało się w tym, że taki sam spadek ciśnienia uzyskiwano przy znacznie większej odległości cewek, względnie przy tej samej odległości cewek występował o wiele głębszy spadek ciśnienia (patrz ryc. 8). W niektórych doświadczeniach DEFF, nawet w dużych dawkach, nie powodował zmian w ciśnieniu krwi. Zawsze jednak stwierdzaliśmy wyraźne zwiększanie się pobudliwości obwodowego końca nerwu błędnego.

Obok wzrostu pobudliwości obwodowych zakończeń nerwu błędnego stwierdziliśmy po podaniu DEFF uczulenie ustroju na acetylocholinę w zakresie układu krążenia. Dawka 10 gamma acetylocholinę na kg wagi wywoływała po podaniu DEFF (0,03 mg/kg) spadek ciśnienia o około 50% głębszy i bardziej długotrwały w porównaniu z efektem przed wprowadzeniem DEFF.

Atropinizacja, prowadząca do porażenia cholinergicznego działania nerwu błędnego, nie wpływa na przebieg spadku ciśnienia krwi po podaniu DEFF. Na rycinie 9 przedstawione są krzywe jednego z typowych doświadczeń. Drażnienie obwodowego końca przeciętego nerwu błędnego powodowało charakterystyczny spadek ciśnienia, a podanie 0,06 mg/kg DEFF zwykłą przejściową depresję ciśnienia krwi o 25 mm Hg. Po dożylnym wprowadzeniu atropiny w ilości 2 mg/kg drażnienie obwodowego końca nerwu błędnego nie powodowało spadku ciśnienia lecz jego wzrost, co świadczy o tym, że nastąpiło skuteczne antycholinergiczne zadziałanie atropiny. Ponowne podanie DEFF w tej samej dawce (0,06 mg/kg) spowodowało przejściowy spadek ciśnienia również o 25 mm Hg, tak jak przed atropinizacją. Wyniki tych doświadczeń przemawiają również za tym, że spadek ciśnienia krwi pod wpływem mniejszych dawek DEFF dochodzi do skutku niezależnie od zakończeń cholinergicznym w mięśniu sercowym.

Drażnienie dośrodkowego końca przeciętego nerwu błędnego słabszymi podniećkami elektrycznymi powodowało wzrost ciśnienia krwi, natomiast podniećki silniejsze wywoływały spadek ciśnienia i „vagus puls”. Zjawisko to można tłumaczyć różnicą w pobudliwości presyjnej i depresyjnej części ośrodka naczynioruchowego. Dawki 0,25 mg/kg DEFF prowadziły do zwiększania się pobudliwości zwłaszcza presyjnej części ośrodka. I tak np. w jednym z do-

świadczeń, na początku badania drażnienie dośrodkowego końca przeciętego nerwu błędnego wywoływało progową zwyżkę ciśnienia przy odległości cewek 18 cm. Po dożylnym wprowadzeniu DEFF podobny efekt otrzymano drażniąc prądem elektrycznym przy odległości cewek 28 cm (ryc. 10). Próg pobudliwości odruchu depresyj-

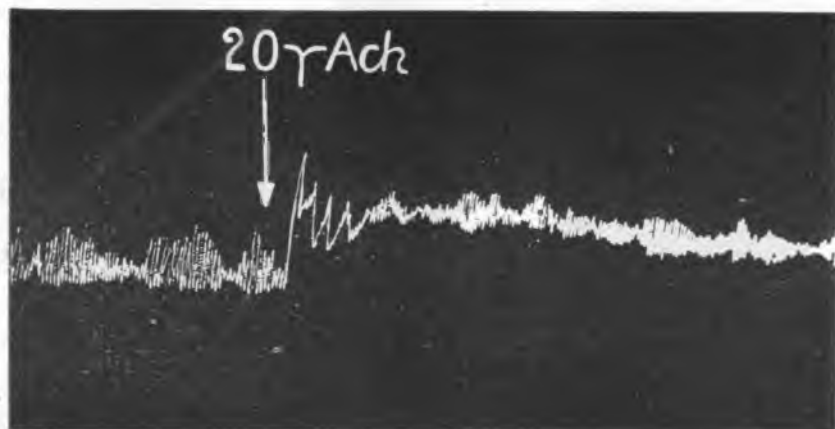


Ryc. 10. Królik ♂ 2330 g. (Dośw. Nr. 16). Krzywa ciśnienia w lewej tętnicy szyjnej. a) A — Drażnienie dośrodkowego końca przeciętego lewego nerwu błędnego przy odległości cewek 18 cm, b) w 20 minut po dożylnym wprowadzeniu 0,2 mg/kg DEFF drażnienie dośrodkowego końca przeciętego nerwu powoduje ten sam efekt przy odległości cewek 28 cm.

nego z dośrodkowego końca przeciętego nerwu błędnego również ulegał pewnemu obniżeniu. Zjawisko to nie występowało jednak stale i nie było tak wyraźne jak w odruchu wzmagającym ciśnienie.

Streszczając, można określić wpływ DEFF na krążenie w sposób następujący. Dawki mniejsze (0,03—0,12 mg/kg) powodują spadek ciśnienia, prawdopodobnie obwodowego pochodzenia naczyniowego. Dawki większe toksyczne i śmiertelne (0,2—5,0 mg/kg) wywołują początkowo znaczny wzrost ciśnienia, spowodowany przypuszczalnie zwężeniem łożyska naczyniowego w jamie brzusznej, zwłaszcza w obrębie jelit, a po tym końcowy, agonalny spadek ciśnienia prawdopodobnie w wyniku toksycznego działania DEFF na serce. Ośrodkowe działanie DEFF sprowadza się do wyraźnego wzrostu pobudliwości ośrodka naczynioruchowego zwłaszcza w za-

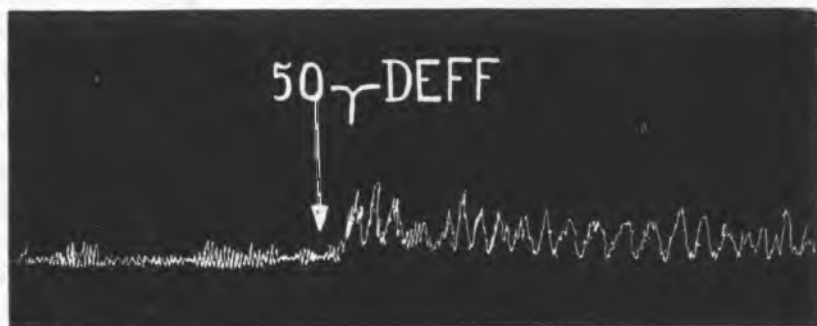
kresie jego czynności presyjnej. Należy brać pod uwagę możliwość interferencji tych dwóch rodzajów oddziaływań DEFF na ciśnienie: jednego obniżającego, drugiego ośrodkowego, przeważnie wzmagającego ciśnienie. Tym możemy wyjaśnić wyniki niektórych na-



Ryc. 11. Krzywa ruchów wahadłowych izolowanego jelita królika (dośw. Nr 43).
Strzałka wskazuje dodanie do płynu Tyrode'a 20 mikrogramów (gamma) acetylocholinoi.

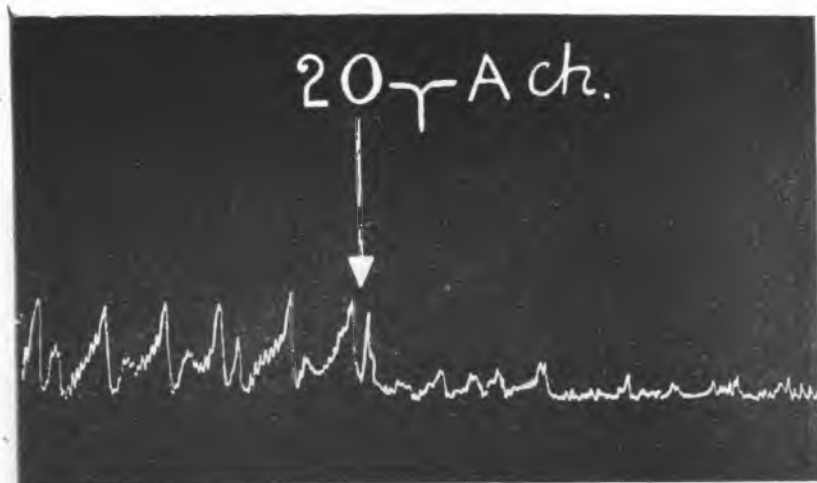
szych doświadczeń, gdy DEFF nie powodował wzrostu ciśnienia, podczas gdy jego działanie na zmianę pobudliwości obwodowego i dośrodkowego odcinka nerwu błędnego było zupełnie wyraźne.

W doświadczeniach z zapisywaniem ruchów wahadłowych jelit in situ metodą N i k o ł a j e w a (14) stwierdziliśmy, że po do-



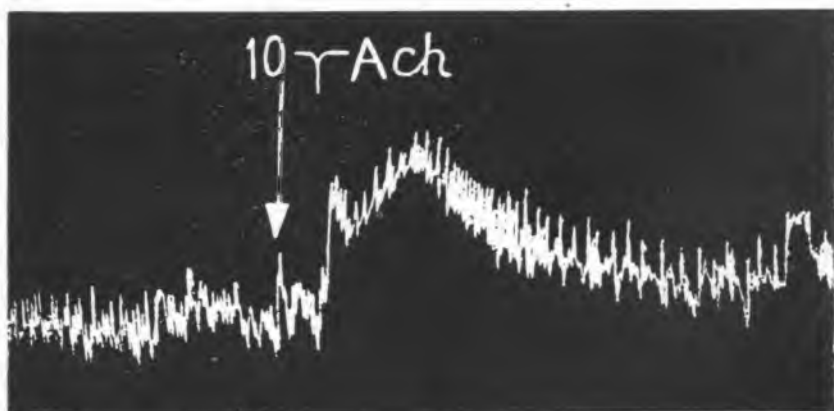
Ryc. 12. Dalszy ciąg krzywej z ryc. 11. Strzałka wskazuje dodanie do płynu Tyrode'a 50 mikrogramów DEFF.

żylnym wprowadzeniu DEFF 0,06—0,1 mg/kg wagi następuje wyraźne wzmożenie ruchów. Zakładając, że waga krwi wynosi 10% wagi ciała, można obliczyć, iż po podaniu wyżej wymienionych



Ryc. 13. Dalszy ciąg krzywej z ryc. 11, 12. Ponowne wprowadzenie 20 mikrogramów acetylocholiny po uprzednim podaniu 50 mikrogramów DEFF powoduje zahamowanie ruchów.

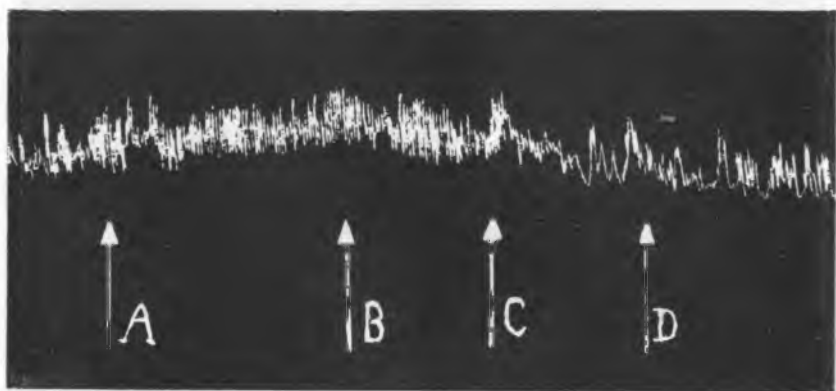
dawk, DEFF osiąga we krwi stężenie 1:1.500.000—1:2.500.000 i wywiera *in vivo* wyraźny wpływ wzmagający na ruchy jelit. Dawki



Ryc. 14. Krzywa ruchów wahadlowych izolowanego jelita królika (dośw. Nr 45). Strzałka wskazuje dodanie do płynu Tyrode'a 10 mikrogramów acetylocholiny.

większe 0,2—0,25 mg/kg prowadzą do długotrwałego wzmożenia napięcia ściany jelitowej. Na tle wzmożonego tonus występować mogą energiczne ruchy wahadłowe.

Doświadczenia na jelitach wyosobnionych wykazały, że dodanie do 40 ml płynu Tyrode'a 0,05—0,15 mg DEFF (stężenie 1:400.000 — 1:266.000) wywołuje wyraźny wzrost amplitudy ruchów wahadłowych (ryc. 12, 16). Wzmożenie ruchów może utrzymywać się długo (około godziny), nawet po wielokrotnej zmianie płynu

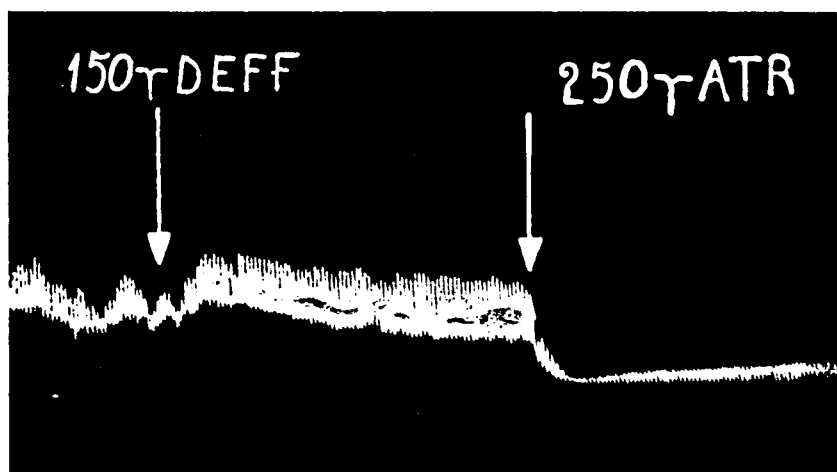


Ryc. 15. Dalszy ciąg krzywej z ryc. 14. Po zadziałaniu na izolowane jelito DEFF (100 mikrogramów) ponowne wprowadzenie do płynu Tyrode'a acetylocholinę ↓ A — 15 mikrogramów, B, C, D — po 25 mikrogramów pozostaje bez efektu (A, B) lub powoduje zwolnienie ruchów (C, D).

Tyrode'a. Rzecz charakterystyczna, że o ile przed zadziałaniem DEFF jelito wyosobnione reagowało na dodanie do płynu Tyrode'a acetylocholinę w ilości 10—20 gamma wyraźnym wzmożeniem tonus i ruchów wahadłowych (ryc. 11, 14), o tyle po zadziałaniu DEFF, zamiast spodziewanego uczulenia i wzmożenia ruchów, ta sama lub większa dawka acetylocholinę nie wywierała żadnego działania lub powodowała paradoksalne zahamowanie tonus lub ruchów (ryc. 13, 15). Po zmianie płynu i ustaniu działania acetylocholinę ruchy jelit wracały, aby po dodaniu acetylocholinę ponownie ulec zahamowaniu. Odwracanie działania acetylocholinę na jelito przez DEFF można wyjaśnić zjawiskami hamowania parabiologicznego W w e d e Ń s k i e g o i P a w ł o w a. DEFF wiążąc się ze ścianą jelita i blokując cholinesterazę prowadzi do wzrostu zawartości w ścianie jelita wewnątrzpochođnej ustrojowej acetylo-

choliny. Dodanie do płynu Tyrode'a dodatkowej, minimalnej nawet dawki acetylocholino powoduje nadmierny wzrost bodźca neurohormonalnego, wystarczający, aby wprowadzić mięśnie jelit w fazę paradoksalną lub ultraparadoksalną hamowania parasymparycznego, wyrazem czego jest brak efektu lub zahamowania ruchów. W przeciwieństwie do nas Wirth (23, 24) w swoich badaniach stwierdził uczulenie pętli jelitowej na acetylocholinę pod wpływem poprzedniego zadziałania DEFF. O możliwych przyczynach rozbieżności mówić będziemy dalej.

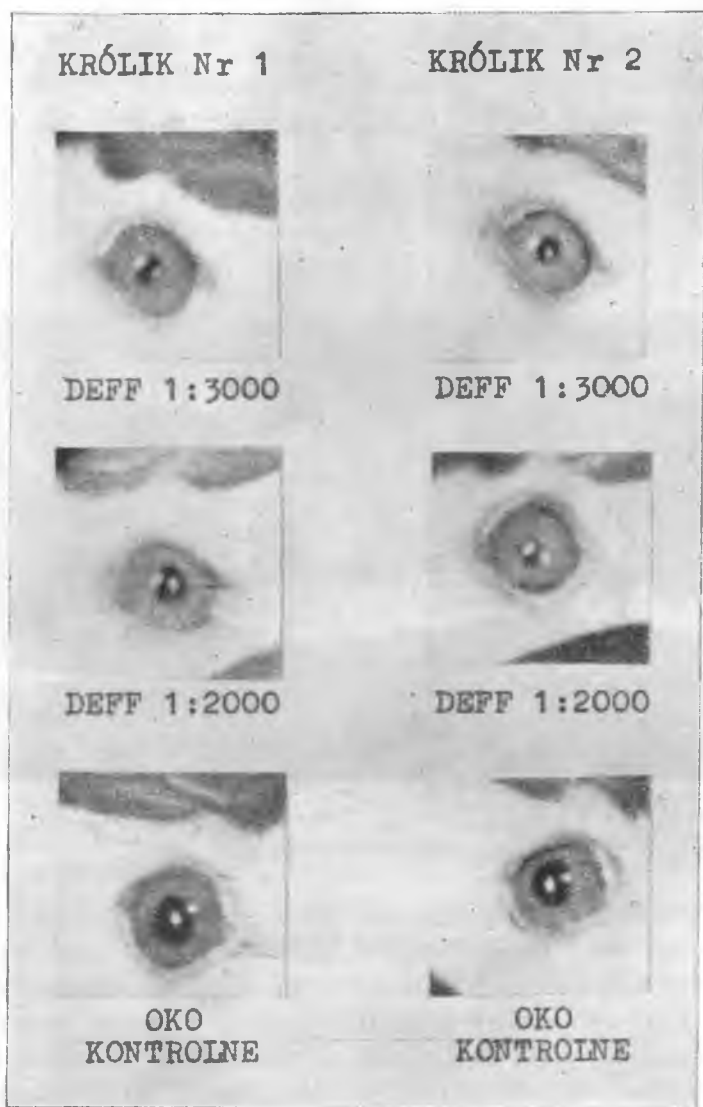
Wzmożenie tonusu i ruchów wahadłowych jelita po zadziałaniu DEFF może być natychmiast zniesione przez dodanie do płynu Tyrode'a atropiny w ilości 250 gamma na 40 ml płynu (ryc. 16).



Ryc. 16. Dalszy ciąg krzywej z ryc. 14 i 15. 250 mikrogramów siarczanu atropiny znosi działanie 150 mikrogramów DEFF.

W badaniach nad działaniem DEFF na oko posługiwaliśmy się żabą, królikiem i kotem. Wpływ DEFF na oko zmiennocieplnych badaliśmy zarówno na izolowanym oku żaby, jak również na oku in situ. Żaby zabijaliśmy przez dekapitację, a następnie nożyczkami wycinaliśmy gałki oczne wraz z otaczającymi kostnymi ścianami oczodołów. Oko kontrolne umieszczaliśmy w roztworze 0,7% NaCl, oko badane w roztworach DEFF w 0,7% NaCl o wzrastającej koncentracji. Jako zjawisko stałe w oku kontrolnym występowało po 1 godzinie, a nieraz i szybciej, „samoistne” zwięzanie się otworu

żrenicznego, utrzymujące się trwale przez szereg godzin aż do końca obserwacji. Wobec tego brak zwiężenia źrenicy w oku umieszczonym w roztworze DEFF może być uważany za wyraz progowego rozszerzającego działania na źrenicę roztworu o danej kon-



Ryc. 17. Królik. Wielkość otworu źrenicy oka badanego i kontrolnego i pod wpływem DEFF.

centracji. W większości doświadczeń pod wpływem roztworu DEFF o stężeniu 1:5.000 nie występowała zmiana wielkości otworu źrenicznego, podczas gdy w oku, pozostającym w samym tylko roztworze 0,7% NaCl zachodziło wyraźne zwięźanie się źrenicy. Dlatego też stężenie 1:5.000 należy uważać za progowe w działaniu na izolowane oko żaby. Pod wpływem roztworu DEFF o stężeniu 1:3.000 obserwowaliśmy wyraźne rozszerzanie się źrenicy, występujące po 40 minutach, osiągające maksimum po 1 godzinie. Wyższe stężenia 1:1.000 i 1:500 powodowały energiczniejszy skurcz mięśni rozszerzających źrenicę i bardzo znaczne zwiększanie się otworu źrenicznego. Stężenia bardzo znaczne, np. 1:200 prowadziły do uszkodzeń gałki ocznej w postaci zmętnienia soczewki i rogówki.

Zjawisko rozszerzania się źrenicy oka żaby pod wpływem DEFF należy uważać poniekąd za paradoksalne, gdyż antycholinesterazy przez swoje działanie ochronne w stosunku do acetylocholino zwiększają jej stężenie w tkankach, a jak wiadomo acetylocholina powoduje zwięźanie się źrenicy. Zjawisko podobne paradoksalnego rozszerzania się źrenicy pod wpływem środków zwięźających, jak pilokarpina i ezeryna opisał Langendorf (cyt. według Wessely'ego (26) u zwierząt stałocieplnych po przecięciu szyjnego odcinka pnia współczulnego.

Po wstrzyknięciu żabie małych, średnich oraz śmiertelnych dawek DEFF do worków limfatycznych lub dootrzewnowo, nie widzieliśmy działania na oko in situ.

Królikom wkraplaliśmy do worka spojówkowego 2—3 krople roztworu DEFF o wzrastającej koncentracji i obserwowaliśmy wielkość otworu źrenicznego. Występowało działanie zwięźające. Progowy efekt zachodził przy stężeniu 1:3.000 — 1.5.000 (ryc. 17).

Poza tym dokonaliśmy u królików pomiarów zmian ciśnienia wśródocznego przy pomocy tonometru ocznego Schötz'a. W tym celu znieczulaliśmy uprzednio rogówkę 0,25% roztworem perkainy. Okazało się, że równolegle do działania zwięźającego źrenicę występowało działanie obniżające ciśnienie wewnątrzoczne, przy czym pojawiała się niekiedy przejściowa faza zwyżki ciśnienia. Stężenie progowe DEFF 1:5.000 u jednych osobników powodowało nieznaczne zwięźenie źrenicy i ledwo zaznaczony spadek ciśnienia wewnątrzocznego o 5 mm Hg z poprzedzającą wyraźną przejściową fazą

godz.	Szerokość żrenicy w mm	Ciężenie wśródoczne	Uwagi
K R Ó L I K I dośw. Nr 42 c			
19 ⁰⁶		40 mm Hg	
19 ²⁸	8		
19 ³¹			Wkroplono do lewego oka 3 kr.DEFF 1:5000
19 ⁵⁸	8	55 mm Hg	
20 ¹³	8	55 mm Hg	
20 ³⁵	6	35 mm Hg	
20 ⁵⁵	7	35 mm Hg	
K R Ó L I K II dośw. Nr 42 d .			
19 ⁰³		35 mm Hg	
19 ²³	7		
19 ²⁵			Wkroplono do lewego oka 3 kr.DEFF 1:5000
19 ⁵⁵	3	35 mm Hg	
20 ¹⁰	3	35 mm Hg	
20 ³⁰	4	40 mm Hg	
20 ⁵⁵	3	26 mm Hg	
K R Ó L I K III dośw. Nr 42 a .			
19 ⁰⁹		35 mm Hg	
19 ³³	10		
19 ³⁴			Wkroplono do lewego oka 3 kr.DEFF 1:2500
19 ⁵³	3	35 mm Hg	
20 ¹⁵	3	35 mm Hg	
20 ⁴⁰	3	35 mm Hg	
20 ⁵⁹	3	26 mm Hg	
K R Ó L I K IV dośw. Nr 42 b .			
19 ¹¹		42 mm Hg	
19 ⁴¹	11		
19 ⁴²			Wkroplono do lewego oka 3 kr.DEFF 1:1000
19 ⁵⁷	4	40 mm Hg	
20 ²⁵	4	26 mm Hg	
20 ⁴⁵	3	23 mm Hg	
21 ⁰⁵	5	26 mm Hg	

Tabela I.

wzrostu ciśnienia. U innych zwierząt DEFF w tym samym stężeniu powodował wyraźnie zwężanie się źrenicy i dobrze zaznaczony spadek ciśnienia wewnątrzocznego około 10 mm Hg bez widocznej przejściowej fazy zwężki ciśnienia. Koncentracje większe DEFF 1:2.500 oraz 1:1.000 wywoływały bardzo wyraźne zwężanie się źrenicy i spadek ciśnienia wśródocznego do 16 mm Hg (tabela I).

Na źrenicę kota 1 kropla roztworu 1:5.000 działa wyraźnie zwężająco. To zwężenie może być częściowo lub zupełnie zniesione przez wkroplenie 3 kropeł roztworu atropiny 1:1.000.

Działanie DEFF na oko było przedmiotem badań doświadczalnych W e s s e l y e g o (26). Autor ten zajął się zagadnieniem wpływu DEFF na przepuszczalność naczyń krwionośnych, przy czym obiektem badania było oko królika, w którym oznaczany był stopień przenikania białka i fluoresceiny z naczyń krwionośnych do komór ocznych. Po wstrzyknięciu królikowi do żyły usznej 0,25 g soli sodowej fluoresceiny na kilogram wagi następowało u zwierząt normalnych nieznaczne dyfuzyjne przenikanie fluoresceiny do cieczy komorowej, ujawniające się w postaci tzw. smugi Ehrlicha. W przypadkach przekrwienia gałki ocznej przechodzenie fluoresceiny do płynu komorowego ulegało znacznemu wzmożeniu, czemu zazwyczaj towarzyszyło również przenikanie białka, które oznaczane było ilościowo po pobraniu płynu przez dokonanie punkcji komory przedniej. Posługując się tą metodyką W e s s e l y (26) stwierdził, że DEFF wywołuje o wiele większe wzmożenie przepuszczalności zapory między krwią a komorami oka, niż to ma miejsce po zadziałaniu pilokarpiny i fizostygminy. W godzinę po wkropleniu do worka spojówkowego kilku kropeł DEFF w stężeniu 1:6000 występuje o wiele silniejsza fluorescencja niż w oku kontrolnym, jak również ilość białka zwiększa się dwudziestokrotnie w porównaniu z okiem normalnym. Działanie DEFF utrzymuje się jednak nie dłużej niż 5—6 godzin po wkropleniu. Wielokrotne wkraplanie do tego samego oka DEFF prowadzi do powstania pewnej oporności względem działania DEFF na przepuszczalność naczyń krwionośnych. Przenikanie fluoresceiny i białka staje się z biegiem czasu coraz słabsze. Dodać należy, że do działania zwężającego źrenicę oko nie przyzwyczaja się, pomimo długotrwałego i częstego wkraplania DEFF. Po jednostronnym przecięciu u królika szyjnego pnia współczulnego DEFF, podobnie jak i inne środki

związujące źrenicę, nie wywołuje zwiężenia lecz paradoksalne rozszerzenie źrenicy, opisane przez Langerdorffa, o czym już uprzednio wspomnieliśmy. Początkowo po stronie przecięcia DEFF powoduje takie same przenikanie białka jak po stronie, gdzie pień współczulny nie został przecięty. Jednak na 4—5 dzień po przecięciu pnia współczulnego przenikanie białka po zadziałaniu DEFF po stronie operowanej ulega znacznemu zahamowaniu. Pozagałkowe wprowadzenie nowokainy powoduje zmniejszenie przenikania fluoresceiny i białka do komór oka pod wpływem DEFF. To działanie nowokainy wzmagają się po dożylnym jej podaniu. Okazuje się również, że pod wpływem morfiny zwiększające przepuszczalność naczyń działanie DEFF zostaje prawie całkowicie zniesione (W e s s e l y (26).

Antycholinesterazy zmieniają czynność odruchową jako wynik oddziaływania na układ nerwowy. Trzeciorzędowe antycholinesterazy (np. siarczan ezeryny) mają działanie pobudzające na rdzeń kręgowy, jak stwierdzili to S c h w e i t z e r i W r i g h t (18). W dawkach mniejszych wzmagają odruchy, w większych prowadzą do uogólnionych silnych drgawek. Czwartorzędowe antycholinesterazy np. prostigmina wywołują odwrotne działanie, powodując osłabienie lub zahamowanie odruchów w wyniku bezpośredniego działania na rdzeń. I tak np. prostigmina, wstrzyknięta do kanału kręgowego człowieka, znosi napięcie mięśni i odruchy, jak również zmniejsza zdolność wykonywania ruchów dowolnych (W r i g h t (25). Różnica w działaniu ośrodkowym tych dwóch rodzajów antycholinesteraz istnieje pomimo tego, że reaktywność ustroju na te antycholinesterazy w obrębie innych tkanek jest taka sama. Antycholinesterazy trzecio- i czwartorzędowe mają identyczne działanie na cholinesterazę *in vitro*, na mięśnie szkieletowe, ciśnienie krwi oraz inne czynności ustroju. Pomimo tego antycholinesterazy trzeciorzędowe są ośrodkowymi jadami drgawkowymi, czwartorzędowe jadami porażającymi. W r i g h t (25) daje następującą interpretację różnicy w ośrodkowym działaniu tych dwóch rodzajów antycholinesteraz. Czwartorzędowe antycholinesterazy i ich pochodne są nierozpuszczalne w lipidach i prawdopodobnie w związku z tym nie mogą one przenikać poprzez otoczki do wnętrza komórek nerwowych. Działanie ich przypuszczalnie ograniczać się ma do powierzchni elementów nerwowych. Natomiast trzecio-

rzędowne związki amonowe odszczepiając wolne zasady, rozpuszczalne w lipidach, wnikają do wnętrza komórek. Dlatego też ośrodkowe działanie obu rodzajów antycholinesteraz drgawkowych i porażających sprowadza się prawdopodobnie do zwiększania koncentracji acetylocholino w różnych miejscach układu nerwowego. Różnice między ciałami czynnymi obu tych grup polegają na odmiennym stosunku tych antycholinesteraz do błon powierzchniowych komórek nerwowych. Z tego wynika, że acetylocholina w obrębie rdzenia może być zarówno czynnikiem pobudzającym jak i hamującym, zależnym nie tylko od tego, w jakim stanie czynnościowym znajduje się dany ośrodek nerwowy, lecz również od tego czy stężenie acetylocholino wzrasta, np. w obrębie samych komórek rogów przednich rdzenia, czy też na ich powierzchni. Inne antycholinesterazy, jak dwuizopropylofluorofosforany, oraz prostsze pochodne fosforanowe działają podobnie do siarczanu ezeryny jako ciała ośrodkowo pobudzające. Badany przez nas DEFF, jako substancja rozpuszczalna w lipidach, jest również środkiem ośrodkowo pobudzającym, przynajmniej u zwierząt stałocieplnych.

Według Wirtha (23, 24) śmiertelna dawka DEFF dla myszy wynosi 72 mg/kg wagi. W naszych doświadczeniach po podskórnym podaniu tej dawki tylko część myszy ginęła (mniej więcej 50%) w czasie rozmaicie długim, od kilku minut do kilku godzin. U tych, które ginęły w ciągu kilku minut, pojawiał się ślinotok, niepokój ruchowy, ziewanie, przyspieszenie oddechu, niedowład kończyn tylnych o charakterze spastycznym, niezdolność ruchów i ruchy maneżowe, w końcu drgawki, oddawanie kału i moczu, śniada i śmierć. U innych, które przeżyły okres dłuższy, pojawił się bezruch, trwający do końca życia zwierzęcia. Jednak u tych zwierząt można było wywołać napad drgawkowy, trwający kilka sekund przez poruszenie lub wstrząśnienie podstawy, na której zwierzę siedziało. Jak z powyższego wynika, DEFF jest niewątpliwie jadem drgawkowym. Dawki DEFF, nawet największe, u królików w narkozie uretanowej drgawek nigdy nie wywoływały.

Silnie toksyczne i śmiertelne dawki dla żaby wynosiły 1,0—3,5 mg/10 g wagi. U żab obserwowano się jedynie stopniowy zanik ruchliwości, następnie bezruch, przechodzący w śmierć zwierzęcia. Zmian tonus mięśni i drgawek nie obserwowaliśmy. Aby

przekonać się, czy istnieje wpływ DEFF na pobudliwość odruchową u żab, jednej grupie zwierząt, na 3—6 godzin przed badaniem, podaliśmy dootrzewnowo DEFF w roztworze 1:1000 w ilości 0,5 mg/10 g wagi. Drugiej grupie kontrolnej wstrzykiwaliśmy również dootrzewnowo tyle samo 0,7% NaCl, ile podawaliśmy żabom badanym roztworu DEFF. W obu grupach było po 16 żab. Następnie oznaczaliśmy czas odruchu metodą Türka, u każdej żaby przeważnie sześciokrotnie, w odstępach mniej więcej trzyminutowych. Ogółem w grupie żab, którym podano DEFF, oznaczono czas

Żaby nieatrapienizowane			
Nr	Czas przeżycia w min.	d	d ²
1	320	+ 208	43264
2	115	+ 3	9
3	32	- 80	6400
4	69	- 43	1849
5	132	+ 20	400
6	28	- 84	7056
7	60	- 52	2704
8	149	+ 37	1369
9	136	+ 24	576
10	128	+ 16	256
11	143	+ 31	961
12	97	- 15	225
13	105	- 7	49
14	146	+ 34	1156
15	77	- 35	1225
	1670		$\sum d^2 = 67499$
$M_1 = 1670:15=112, \sigma_{M_1} = \sqrt{\sum d^2 : n(n-1)} = 17,92, \sigma_{M_1}^2 = 321$			

Tabela II.

odruchu 89 razy, w grupie kontrolnej 92 razy. Średni czas odruchu u żab, którym podano DEFF, wyniósł $M_1 = 6,8$ sekundy, średni błąd średniej $\sigma M_1 = 0,346$. Średni czas odruchu u żab kontrolnych $M_2 = 5,3$ sek., średni błąd średniej $\sigma M_2 = 0,3$. Należało stwierdzić, czy różnica wartości średnich $M_1 - M_2 = 1,5$ jest wyrazem istotnego wpływu DEFF, czy też jest przypadkowa, tzn. zależna

ż a b y a t r o p i n i z o w a n e			
Nr	Czas przeżycia w min.	d	d ²
1	31	- 80	6400
2	29	- 82	6724
3	40	- 71	5041
4	107	- 4	16
5	77	- 34	1156
6	86	- 25	625
7	77	- 34	1156
8	104	- 7	49
9	159	+ 48	2304
10	108	- 3	9
11	134	+ 23	529
12	223	+ 112	12540
13	219	+ 108	11660
14	169	+ 58	3364
15	55	- 56	3136
16	163	+ 52	2704
	1781		$\sum d^2 = 57413$
$M_2 = 1781:16 = 111 \quad \sigma M_2 = \sqrt{\sum d^2 : n(n-1)} = 15,46, \sigma M_2^2 = 239$			
$(M_1 - M_2) : \sqrt{\sigma M_1^2 + \sigma M_2^2} = 1 : 24 = 0,04$			

Tabela III.

od innych pobocznych przyczyn. Zakładając wymagane dziś dla ścisłości badań biologicznych ryzyko błędu 0,27%, istotność różnicy $M_1 - M_2$ będzie pewna, jeżeli współczynnik $(M_1 - M_2) : \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$ przekroczy graniczną wartość „t”, wynoszącą dla liczebności 89 i 92 (razem 181) pomiarów 3,04 (Koller (12)). Z obliczeń wynika, że wartość współczynnika w naszej serii pomiarów wynosi $1,5 : 0,4583 = 3,27$. Ponieważ $3,27 > 3,04$ różnica średnich czasów odruchu jest istotna. Wobec tego możemy stwierdzić, że DEFF zmniejsza nieco pobudliwość odruchową u żab. Zachodzi więc zjawisko odwrotne do tego, które obserwuje się u zwierząt ciepłokrwistych.

Badania nad wpływem atropinizacji zwierząt na toksyczność DEFF przeprowadziliśmy na żabach i białych myszach.

Żabom wstrzykiwaliśmy 1 mg siarczanu atropiny na 10 g wagi, a następnie po 30 minutach podawaliśmy podskórnie w okolicę worków limfatycznych lub dootrzewnowo DEFF w ilości 4,0—4,5 mg/10 g wagi. Żaby kontrolne otrzymały tylko DEFF. Obie grupy żab liczyły po 30 sztuk. Wśród żab atropinizowanych padło 16 a przeżyło 14 sztuk, co stanowi 53% śmiertelności. W grupie zwierząt nieatropinizowanych padło 15 i przeżyło 15 sztuk. Śmiertelność w tej grupie wynosiła więc 50%. Zachodzi pytanie, czy różnica 53—50 = 3% jest istotna i świadczy o wpływie atropinizacji na toksyczność, czy też może być uważana za przypadkową. Jak wynika z tablic do oceny liczb statystycznych (Koller (12)), różnica 3% w porównywanych szeregach spostrzeżeń o liczebności 30 jest nieistotna i leży daleko w obrębie granic wahań przypadkowych. Różnica byłaby istotna, gdyby przekraczała wartość 37%. Do zagadnienia wpływu atropinizacji na toksyczność DEFF podeszliśmy również od innej strony. Wśród grup zwierząt, które padły, mierzyliśmy czas przeżycia, tzn. czas, upływający od podania DEFF do chwili śmierci. Wyniki podane są w tablicach II i III.

Jak wynika z danych przedstawionych na tabelach II i III, średni czas przeżycia żab nieatropinizowanych $M_1 = 112$ minut, średni błąd średniej $\sigma_{M_1} = 17,92$. Średni czas przeżycia zwierząt atropinizowanych wynosił $M_2 = 111$ minut, średni błąd średniej $\sigma_{M_1} = 15,46$. Należało stwierdzić, czy różnica wartości średnich $M_1 - M_2 = 1$ jest wyrazem wpływu atropinizacji, czy też jest przy-

padkowa. Istotność różnicy $M_1 - M_2 = 1$ będzie pewna, gdy współczynnik $(M_1 - M_2) : \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$ przekroczy graniczną wartość 3,28 (K o l l e r (12)). Z obliczeń wynika, że współczynnik ten w naszych pomiarach wynosi 0,04 i leży daleko w granicach wahań przypadkowych. Wobec tego stwierdzamy, że istotnej różnicy między czasem przeżycia zwierząt atropinizowanych i nieatropinizowanych nie ma.

Doświadczenia na myszach dały wyniki podobne. Myszom wstrzykiwaliśmy podskórnie DEFF w ilości 72 mg/kg wagi. Pierwsza grupa myszy, złożona z 33 osobników, otrzymała tylko DEFF, drugiej grupie 32 myszy na 1 godzinę przed podaniem DEFF wstrzyknęliśmy atropinę w ilości 1 mg/kg. Okazało się, że w grupie zwierząt nieatropinizowanych na 33 padło 20 czyli 61%, w grupie atropinizowanych na 32 padło 11 czyli 34%. Jak wykazało badanie przy pomocy tablic statystycznych (K o l l e r (12)), różnicę $61 - 34 = 27\%$ śmiertelności należy uważać za nieistotną, gdyż granica wahań przypadkowych przy danej liczbie spostrzeżeń wynosi 42%.

Streszczając stwierdzamy, że nie uzyskaliśmy dowodów, aby atropinizacja zwiększała oporność zwierząt względem toksycznych i śmiertelnych dawek DEFF. Nasze spostrzeżenia stoją w tym względzie w sprzeczności z danymi W i r t h a (23, 24), według którego przy równoczesnym podawaniu atropiny myszy znoszą podwójne a morskie świnki potrójne dawki DEFF. Nasze wyniki mają logiczne uzasadnienie w stwierdzonym przez nas i innych autorów (F r a z e r cyt. wg S o l l m a n n a (19) fakcie, że atropina znosi wyłącznie pobudzające działanie ezeryny, jak DEFF i innych antycholinesteraz, podczas gdy na ujemne hamujące działanie (obniżenie ciśnienia, hamowanie serca) nie ma wpływu. A przecież właśnie to hamujące działanie powinno być główną przyczyną śmierci zwierzęcia. Jeśli chodzi o ochronne działanie atropiny na zwierzęta względem śmiertelnych dawek ezeryny, to wyniki nie są zgodne. I tak np. według F r a z e r a (cyt. wg S o l l m a n n a (19) małe dawki atropiny mają zwiększać, zaś większe obniżać oporność zwierząt względem ezeryny. Zresztą działanie zarówno DEFF, jak i innych antycholinesteraz, nie koniecznie musi się sprowadzać jedynie do działania hamującego cholinesterazę. I tak np. jeśli chodzi o ha-

mowanie pobudzającego działania ezeryny i acetylocholino przez atropinę to jest ono mniej wyraźne w stosunku do ezeryny jak do atropiny (Dale i Narayana, Kahane i Levy (6, 11). Poza tym stwierdzono, że po unieczynnieniu cholinesterazy w mięśni prążkowanym przez DEFF dotętnicze wstrzykiwanie zarówno acetylocholino jak i neostygminy powoduje skurcz mięśnia, co świadczy o tym, że neostygmina poza hamowaniem cholinesterazy posiada bezpośredni wpływ na mięśnie (Ricker i współpracownicy (15). Te fakty nasuwają przypuszczenie, że, obok działania hamującego cholinesterazę, ezeryna i inne antycholinesterazy niezależnie od tego mogą wywierać swoiste działanie na ustrój.

Tabela IV.

	Ml. CO ₂ /1 ml. surowicy/60 min.	Stopień zahamowania aktywności w %
1. Surowica końska rozcieńczona 1:20	5,64	0 (100% akt.)
2. Surowica końska rozc. 1:20 w pł. Ringera. DEFF 1:400 000 ($9,08 \times 10^{-6}$ mola)	0,62	89
3. Surowica końska rozc. 1:20 w pł. Ringera. DEFF 1:500 000 ($7,26 \times 10^{-6}$ mola)	1,70	70
4. Surowica końska rozc. 1:20 w pł. Ringera	6,14	0 (100% akt.)
5. Surowica końska rozc. 1:20 w pł. Ringera z dod. DEFF 1:2 000 000 ($1,82 \times 10^{-6}$ mola)	2,94	52

Badania nad działaniem DEFF na cholinesterazę krwi przeprowadziliśmy początkowo w celach orientacyjnych metodą Scheinera (16, 17), oznaczając czas połowicznego rozkurczu mięśnia prostego brzucha żaby, skurczonego pod wpływem 20 gamma acetylocholino. Stwierdziliśmy, że podanie królikowi 0,5—1,0 mg/kg DEFF powoduje całkowite zahamowanie aktywności cholinesterazy

osocza i bardzo znaczne (około 70%) zahamowanie jej w krwinkach. Dalsze pomiary wykonywaliśmy przy pomocy aparatu Warburga na surowicy końskiej. Jak wynika z tabeli IV, nasz preparat DEFF powodował zahamowanie aktywności pseudocholinestrazy osocza w 52% w stężeniu $1,82 \times 10^{-6}$ mola (1:2 000 000) w temperaturze 37°C i w ciągu 60 minut.

Omówienie wyników badań i wnioski

Streszczenie wyników naszych badań przedstawia się następująco. Ester dwuetylo-p-nitrofenylofosforowy (DEFF) działa na izolowane serce żaby ujemnie dromotropowo i ujemnie chronotropowo. Stężenie progowe wynosi 1:50 000, stężenia wyższe (1:10 000) powodują nieodwracalne zatrzymanie serca żaby w rozkurczu, przy czym stwierdza się trwające jeszcze przez pewien czas drżenia włókienkowe zwłaszcza mięśniówki przedsionków. Atropinizacja serca roztworami 1:10 000 i 1:5000 siarczanu atropiny nie zapobiega ujemnemu wpływowi DEFF na serce.

Jeżeli chodzi o układ krążenia u stałocieplnych, to u królika w narkozie uretanowej dawki 0,03 — 0,12 miligrama/kg powodują spadek ciśnienia, prawdopodobnie obwodowego pochodzenia naczyniowego. Dawki silnie toksyczne i śmiertelne (0,2—5,0 mg/kg) wywołują początkowo znaczny wzrost ciśnienia spowodowany przypuszczalnie zmniejszeniem pojemności naczyń jamy brzusznej. Po tym następuje agonalny spadek ciśnienia, jak wyjdaje się, jako następstwo toksycznego działania DEFF na serce. Przecięcie nerwów błędnych, hamujących serce, szyjnych pni współczulnych oraz wyłączenie z krążenia zatok tętnic szyjnych nie zmienia zasadniczo wpływu DEFF na krążenie. Małe i średnie dawki w tych warunkach również obniżają, dawki duże podnoszą ciśnienie krwi, podobnie jak u zwierząt z nieprzeciętymi nerwami i niewyłączonymi zatokami szyjnymi. Po wystąpieniu śmierci klinicznej zwierzęcia i otwarciu klatki piersiowej stwierdza się jeszcze przez kilkadziesiąt minut trwające drżenia włókienkowe mięśnia sercowego. Atropinizacja królika (2,0 — 3,0 mg/kg), prowadząca do porażenia cholinergicznego działania nerwu błędnego nie zmienia wpływu DEFF na krążenie. Po podaniu DEFF w dawkach 0,25 mg/kg stwierdza się zwiększenie się pobudliwości, zwłaszcza presyjnej części ośrodką naczynioruchowego na podniety, docho-

dzące z dośrodkowego końca przeciętego nerwu błędnego. Odruchy depresyjne w wyniku drażnienia dośrodkowego końca nerwu błędnego ulegały również pewnemu wzmożeniu, lecz zjawisko to nie było stałe i tak wyraźne, jak w odniesieniu do odruchu wzmagającego ciśnienie krwi. W związku z tym należy brać pod uwagę możliwość interferencji działania obwodowego obniżającego i ośrodkowego wzmagającego ciśnienie. Brak odczynu w niektórych doświadczeniach ze strony ciśnienia pomimo istniejącego wpływu na inne czynności ustroju może być tłumaczony jako wynik przeciwdziałania obwodowego i ośrodkowego wpływu DEFF na ciśnienie krwi. DEFF uczuła ustrój w obrębie układu krążenia na działanie acetylocholinyl. Te same dawki acetylocholinyl po podaniu DEFF mają silniejsze działanie obniżające ciśnienie, niż przed podaniem. Dożylnie wprowadzony DEFF wywołuje silny ślinotok, łzawienie i niekiedy znaczne zżewienie źrenicy.

Dawki małe i średnie (0,03 — 0,15 mg/kg) DEFF nie wywołują zmian w głąbokości i rytmie ruchów oddechowych, dawki większe (0,2 mg/kg i większe) działają początkowo słabo pobudzająco, a następnie porażająco na oddech. Nie zauważyliśmy, aby przecięcie nerwów i wyłączenie zatok szyjnych zmieniało działanie DEFF na oddychanie.

Wpływ DEFF na jelita w doświadczeniach z zapisywaniem ruchów wahadłowych *in situ* u królika metodą Nikołajewa przejawia się wzmaganiem ruchów po wprowadzeniu dożylnym 0,06 — 0,1 mg/kg. Na jelitach izolowanych stwierdziliśmy wzmagające działanie DEFF na ruchy w stężeniu 1:400000. Wzmożenie ruchów utrzymuje się długo, nawet po wielokrotnej zmianie płynu Tyrode'a. Dodanie atropiny znosi względnie osłabia efekt wywołany przez DEFF. W naszych doświadczeniach DEFF nie uczuła jelit izolowanych na działanie acetylocholinyl, lecz odwrotnie bądź znosił jej działanie bądź też acetylocholina zamiast wzmagania ruchów powodowała ich zahamowanie. Podajemy próbę wyjaśnienia tego zjawiska fazowymi stanami parabiologicznymi według W w e d e Ń s k i e g o i P a w ł o w a (fazy paradoksalna i ultra-paradoksalna).

DEFF na izolowanym oku żaby powoduje „paradoksalne” rozszerzenie źrenicy w progowym stężeniu 1:5000. Na oku żaby *in situ* podany podskórnym i dootrzewnowym nie wywiera działania, na oku królika *in situ* wkroplony do worka spojówkowego powoduje

zweżenie źrenicy w stężeniu 1:3000 — 1:5000, przy czym zachodzi spadek ciśnienia wśródocznego o 5—9 mm Hg z przejściowym poprzedzającym wzrostem ciśnienia. Stężenia wyższe 1:1000 — 1:2500 powodują silne zweżenie źrenicy i znaczniejszy spadek ciśnienia wśródocznego do 16 mm Hg, zazwyczaj bez wyraźnej fazy przejściowego wzrostu ciśnienia. Jak już wspomnieliśmy, DEFF podany królikowi w narkozie uretanowej może zweżać źrenicę, chociaż zjawisko to nie występuje stale. U kota progowe działanie zweżające ujawnia się w stężeniach wyższych od 1:5000. Atropina osłabia lub znosi to zweżające działanie DEFF.

Silnie toksyczne i śmiertelne dawki u żab (3,5 — 4,5 mg/10 g) nie wywołują drgawek. Dawki mniejsze 0,5 mg/10 g powodują przedłużenie średniej czasu odruchu mierzonego metodą T ü r k a, co świadczy o zmniejszaniu się pobudliwości odruchowej. Fakt ten jest statystycznie pewny. Natomiast u myszy dawki toksyczne, a dla niektórych osobników śmiertelne 52 mg/kg, powodują wyraźne napady drgawek lub wzrost pobudliwości odruchowej. Śmiertelne dawki dla królika (2,0—5,0 mg/kg) w narkozie uretanowej drgawek nie wywołują, powodują natomiast drzenie włókienkowe mięśni.

Wpływ atropinizacji na toksyczność DEFF badaliśmy na żabach i białych myszach. Zarówno wśród żab atropinizowanych i nieatropinizowanych, jak również i myszy, nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic w śmiertelności, czy też długości czasu przeżycia.

Hamowanie aktywności cholinesterazy surowicy końskiej przez DEFF oznaczaliśmy biologicznie i metodą gazometryczną w aparacie Warburga i stwierdziliśmy, że zahamowanie w 50% zachodzi przy stężeniu DEFF, wynoszącym $1,82 \times 10^{-6}$ mola (1:2 miliony).

Przyczyny rozbieżności niektórych naszych wyników z wynikami W i r t h a (23, 24) mogą być różne. Rozbieżności te są następujące: brak uczulającego działania DEFF na jelito względem z zewnątrz doprowadzanej acetylocholin, a jedynie działanie znośzące wrażliwość lub powodujące odwrócenie działania acetylocholin. Brak ochronnego działania atropiny względem śmiertelnych dawek DEFF. Możliwość wywołania zweżenia źrenicy przez dożylne podawanie DEFF. Przyczyny tych rozbieżności mogą

mieć źródło w różnicach materiału doświadczalnego u Wirtha i u nas (inny gatunek zwierząt, inny ich wiek, różnice w reaktywności zwierząt wywołane odmiennymi warunkami środowiska i bytowania), jak również możliwością istnienia w naszym preparacie domieszek wysoce aktywnych związków. Dlatego też dalsze badania porównawcze z preparatami o najwyższym stopniu czystości są bardzo wskazane. Badania te mogą doprowadzić do odkrycia nowych aktywnych związków, działających w swoisty sposób na układ wegetacyjny.

PIŚMIENNICTWO

1. Aldridge W. N. — *Bioch. J.* **46**, 451—460 (1950).
2. Aldridge W. N. i A. N. Davison — *Bioch. J.* **51**, 62—70 (1952).
3. Aldridge W. N. i A. N. Davison — *Bioch. J.* **52**, 663—671 (1952).
4. Ammon R. i G. Voss — *Pflüg. Arch.* **235**, 393—402 (1935).
5. Bournsnel J. C. i Webb — *Nature* **164**, 875—875 (1949).
6. Dale H. i Narayana — *Quart. J. Exper. Physiol.* **25**, 85 (1935) cyt. wg Sollmanna¹⁹.
7. Davies D. R. — *Journ. Pharm. and Pharmacol.* **VI**, 1—26 (1954).
8. Gramenicki M. I. — Nowyje metody fiziologiczeskich issledowanij i ich rezultaty. Moskwa 1939, Biomedgiz.
9. Gramenicki M. I. — *Russkij Fizioł. Żurnal XII*, wyp. 1 (1930) cyt. wg Szarapowa²⁰.
10. Jandorf B. J. i Mc Namara P. D. — *J. Pharmacol.* **98**, 77 (1950) cyt. wg Aldridge'a.²
11. Kahane E. i Levy — *Arch. internat. pharmacodyn. therap.* **57**, 467 (1937) cyt. wg Sollmanna¹⁹.
12. Koller S. — *Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.* 2 Aufl. Dresden — Leipzig 1943, Th. Steinkopff Verl.
13. Loomis W. F. — *Science* **109**, 491—492 (1949).
14. Nikołajew M. P. — *Russkij Fizioł. Żurnal XIV*, wyp. 1 (1931) cyt. wg Szarapowa²⁰.
15. Riker W. F., Wescoe i inni — *Fed. Proc.* **5**, 199 (1946) wg Sollmanna¹⁹.
16. Scheiner H. — *C. r. soc. biol.* **CXXX**, 748—752 (1939).
17. Scheiner H. — *C. r. soc. biol.* **CXXX**, 752—754 (1939).
18. Schweitzer i Wright J. — *J. Physiol.* **89**, 183 (1937) cyt. wg Wrighta²⁵.
19. Sollmann T. — *A Manual of Pharmacology.* Philadelphia 1949, 7 Ed. Saunders Ed.
20. Szarapow N. I. — *Prakticzeskije zaniatija po farmakologii.* Moskwa 1952, Selchoziz.
21. Umbreit W. W., R. H. Burris, J. F. Stauffer — *Manometric Techniques and Tissue Metabolism.* Minneapolis 1951, 6 Ed., Burgess Publ.

22. Werszinin N. W. — Farmakologia. Moskwa 1952, Medgiz.
23. Wirth W. — D. M. Wschr. 74, 1243—1245 (1949) cyt. wg Excerpta Med. sect. II, vol. III, 1680 (1950) oraz Chem. Zentralbl. I, 1751 (1950).
24. Wirth W. — Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 207, 547—568 (1949) wg Excerpta Med. sect. II, vol. III, 1303 (1950).
25. Wright S. — Applied Physiology. London 1952, 9 Ed. Oxford University Press.
26. Wessely K. — Münch. Med. Wschr. 95, 43—47 (1953).

РЕЗЮМЕ

Авторами произведены исследования над фармакологическими свойствами диэтил-пара-нитрофенил-фосфорного эстра (DEFF), вещества, имеющего ряд сходств в своем действии с эзеринном (физостигмином). При помощи манометрического метода авторами установлено, что DEFF подавляет активность холинэстеразы в сыворотке лошади в 50% при концентрации $1,82 \times 10^{-6}$ моля.

На основании опытов, произведенных на кроликах, усыпленных при помощи уретана, констатируется, что малые дозы 0,03-0,12 мг/кг DEFF вызывают падение артериального давления крови, повидимому, периферического происхождения. Подобное падение наблюдается тоже и после отравления атропином, после пересечения блуждающих нервов тормозящих деятельность сердца и шейных симпатических стволов, а также после выключения синусов шейных артерий. Под влиянием дозы 0,03 мг/кг DEFF наступает повышение возбудимости окончаний блуждающего нерва, следствием чего является падение давления крови. Наступает также усиление возбудимости сосудодвигательного центра относительно стимулов, вызывающих во время раздражения пересеченного блуждающего нерва увеличение давления крови. Кроме того авторами установлено, что под влиянием даже ничтожных доз DEFF (0,03 мг/кг) происходит усиление действия ацетилхолина, снижающего давление крови.

Большие дозы 0,2-5,0 мг/кг вызывают преимущественно значительное увеличение давления, причем кривая давления напоминает своей формой кривую после применения адреналина. Такое повышение давления наступает также после пересечения шейных вегетативных стволов, нервов блуждающих и тормозящих сердце, а равно и после выключения синусов шейных артерий. Непосредственные наблюдения кишок показали, что во время роста давления крови происходит сильное сокращение кишок и недостаточное снабжение их кровью. Следует

предполагать, что повышение давления крови вызвано уменьшением объема кровяных сосудов в брюшной полости.

На сердце лягушки D E F F в разведении 1:50.000 оказывает тормозящее влияние, вызывая снижение высоты систол. Концентрация 1:20.000 вызывает, наряду со снижением высоты систол, замедление их ритма. При концентрации 1:10.000 наступает необратимое задержание деятельности сердца в стадии диастолы. Атропинизирование сердца не оказывает влияния на его чувствительность к D E F F.

D E F F в малых дозах не действует на процесс дыхания, но при увеличенном дозировании наступает углубление дыхания и ускорение его ритма, и наконец полное задержание дыхания. Это наблюдается как у кроликов усыпленных уретаном, так у мышей без наркоза.

На изолированном глазу лягушки D E F F в концентрации 1:5000 вызывает расширение зрачка. У кролика D E F F после вкрапления в конъюнктивный мешок при концентрациях 1:3000—1:5000 вызывает сужение зрачка и умеренное снижение внутриглазного давления с временным предшествующим повышением давления. Концентрации 1:1000-1:2500 вызывают более значительное падение внутриглазного давления без заметного временного его возрастания.

DEFF в дозах сильно токсических и смертельных повышает у белых мышей рефлекторную возбудимость, причем нередко выступают судороги. У лягушек наблюдается обратное явление, а именно снижение рефлекторной возбудимости.

Атропин не увеличивает резистентность лягушек или белых мышей против сильно токсических и смертельных доз DEFF. Относительно смертности вследствие действия DEFF как среди животных отравленных атропином, так и среди неотравленных никаких существенных статистических разниц не наблюдается. В кишечнике, как *in situ* так и в изолированном, под влиянием DEFF происходит значительное усиление маятникообразных движений. Весьма характерно, что после воздействия DEFF на кишечник, ацетилохолин, прибавленной к жидкости Тироде, не вызывает усиления маятникообразных движений, но наоборот, их подавление или не оказывает никакого влияния. По мнению авторов можно бы рассматривать это явление, как проявление ультрапарадоксальной и парадоксальной фаз по Введенскому и Павлову.

SUMMARY

The present work is devoted to studies of the pharmacodynamic properties of the diethyl-para-nitrophenyl-phosphoric ester (DEFF), in its action a substance of a number of analogie to eserine. Using the manometric method the authors proved, that DEFF inhibits the activity of cholinesterase in the horse serum in 50% in concentration 1.82×10^{-6} mol.

In experiments on rabbits under urethane anaesthesia it was found, that small doses of 0.03—0.12 mg/kg DEFF cause a drop of arterial pressure most likely of a peripheric vascular origin. This drop appears also following poisoning with atropine after the section of vagal nerves inhibiting the heart, cervical sympathetic trunks and exclusion of carotic sinuses. A dose of 0.03 mg/kg of DEFF causes an increase in the excitability of the endings of the vagal nerve, followed by a drop of the blood pressure, and an increase of the excitability of the vasomotor centre to impulses, which cause during the irritation of the sectioned vagal nerve an increase of the blood pressure. The authors found also, that even after small doses of DEFF (0.03 mg/kg) there appears an increase of the action of acetylcholine, which lowers the blood pressure.

Large doses 0.2—5.0 mg/kg cause usually a considerable increase of the pressure, whereby the pressure curve resembles the curve obtained after adrenaline. This increased pressure takes also place after the section of the cervical sympathetic trunks, vagal nerves inhibiting the heart and after eliminating the carotic sinuses. Direct observations of intestines showed, that during the increase of the blood pressure there appears a strong contraction of the intestines and their ischaemia. It should be assumed, that the increase of the blood pressure is caused by the decrease of the lumen of vessels in the abdominal cavity.

DEFF in dilution 1:50 000 acts inhibiting on the heart of the frog causing a decrease of the amplitude of contractions. Concen-

tration of 1:20 000 causes in addition to the decrease of contractions a decrease of their rhythm. In concentration 1:10 000 an irreversible stoppage of the heart in diastole takes place. Poisoning of the heart with atropine does not act on its sensitivity to DEFF.

DEFF in smaller doses does not act on respiration, in larger doses it causes deeper and accelerated respiratory movements and finally the respiration ceases. This can be observed both in rabbits anaesthetized with urethane and in nonanaesthetized mice.

DEFF causes on an isolated eye the frog dilatation of the pupil in the threshold concentration of 1:5000. In the rabbit DEFF after the introduction into the conjunctival sac in concentration 1:3000 — 1:5000 causes contraction of the pupil and a moderate drop of the eye-pressure with an initial transitory rise of the pressure. Concentration of 1:1000 — 1:2500 leads to a considerable drop of the intraeyeball pressure usually without any evident transitory rise of the pressure.

DEFF in highly toxic and lethal doses increases the reflex excitability in white mice, whereby often appear convulsions. The contrary takes place in the frog, in which a decrease of the reflex excitability is observed.

Atropine does not increase resistance of the frog nor the white mice to highly toxic and lethal doses of DEFF. Mortality following the action of DEFF both among poisoned animals and not poisoned with atropine does not show statistically essential differences.

Intestines both in situ and isolated show after DEFF a considerable increase of pendular movements. A characteristic fact is, that after the action of DEFF on the intestine, acetylcholine added to Tyrode's solution does not cause any increase of pendular movements but on the contrary, their inhibition, or does not show any action at all. The authors attempt to explain this phenomenon as a symptom of ultraparadoxal and paradoxal phases according to W w e d e n s k i and P a w ł o w.