

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft

Saarbrücken, 4.—6. Oktober 1954

Auf der diesjährigen Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft berichtete *R. Domenjoz*, Homburg (Saar), über die pharmakotherapeutische Weiterentwicklung der Antipyretica-Analgetica. Die Entwicklung dieser Arzneimittel, vom Antipyrin, Aminopyrin, Phenacetin und der Acetylsalicylsäure über die Pyrazolon-Derivate Novalgin und Melubrin zum Isopropylantipyrin, Butazolidin, seiner Phenyl-thioäthyl-Verbindung und zum 1,4-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (Komponente von Osadrin „Knoll“) wird geschildert. Die pharmakologisch-therapeutische Bewertung dieser Substanzen (fieber senkende, schmerzstillende und entzündungshemmende Wirkung) hat sich im Laufe der Jahre grundlegend gewandelt. Im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts schien die antipyretische Wirkung besonders wichtig zu sein, heute (unter dem Einfluß der stress-Theorie) eher die entzündungshemmende Wirkung, wobei dieser Wandel allerdings auf klinischer Seite noch nicht vollständig vollzogen ist und die antirheumatische Wirkung dieser Substanzen z.T. noch im Sinne einer antipyretisch-analgetischen Wirkung verstanden wird.

Die neuere Betrachtungsweise, die sich immer stärker durchsetzt, wurde erstmals schon vor rund 40 Jahren diskutiert und im Laufe der Jahre experimentell und klinisch unterbaut. Die Ergebnisse verschiedener Autoren, die die antiphlogistische Wirkung der Antipyretica-Analgetica untersucht haben, lassen sich allerdings nur schwer vergleichen, weil die Untersuchungsmethoden, Tierart, Dosierung und Fragestellung von Arbeit zu Arbeit wechseln. *Domenjoz* berichtete daher über eigene breit angelegte vergleichende Prüfungen der wichtigsten Vertreter dieser Gruppe unter standardisierten Versuchsbedingungen: Auswertung der entzündungshemmenden Eigenschaften an der Rattenpfote (Formalin-Entzündung, Dextran-Ödem, Schwellung nach Hyaluronidase-Injektion). Einige Ergebnisse dieser Entzündungsversuche entsprechen therapeutischen Erfahrungen, obwohl es sich um sehr vereinfachte „Entzündungsmodelle“ handelt und nur eine kurze (akute) Phase der entzündlichen Reaktion erfaßt wird. Es wird nachgewiesen, daß mit einigen Vertretern der Antipyretica-Gruppe eine stärkere antiinflammatorische Wirkung als mit Cortison oder ACTH erzielt werden kann; insofern darf die Hemmung des Formalin-Ödems durch Antipyretica nicht im Sinne einer endogenen Steroid-Wirkung erklärt werden. Antipyretisch und antiphlogistisch wirkende Arzneimittel wird weiterhin ein gewisser retard-Effekt, z. B. eine Verlängerung der Penicillin-Wirkung, zugeschrieben. Von den neueren Körpern hat Phenylbutazon diese Wirkung gegenüber Morphin-ähnlichen Analgetica, p-Aminosalicylsäure und Aminopyrin. An Hand der Phenolrot-Ausscheidung kann an der Ratte nachgewiesen werden, daß auch Cinchophen und Aminopyrin diese Wirkung haben, dagegen nicht Nasa salicylat.

Die Testmethoden, welche zur Charakterisierung der antiphlogistischen Wirkung verwendet werden, sowie die Testergebnisse gestatten noch keinen Einblick in den Wirkungsmechanismus der Antiphlogistica. Eine Ähnlichkeit mit der Cortison-Wirkung besteht wohl nur bei oberflächlicher Betrachtung. Hypophsectomie schwächt die antiphlogistische Wirkung nicht ab. Vielleicht lassen sich auf Grund der Ergebnisse am adrenalektomierten Tier die Antiphlogistica aus der Gruppe der Antipyretica einteilen in Pharmaca, deren entzündungshemmende Wirkung an die Nebenniere gebunden ist (Chinin, Salicylate), und in eine zweite Gruppe, deren Wirkung vom Funktionszustand der Nebenniere, wenn überhaupt, nur partiell abhängig ist.

W. Schulemann, Bonn, berichtete über Grundlagen chemotherapeutischer Forschung unter besonderer Berücksichtigung der Malaria-Therapie. Zunächst wird ein historischer Überblick über die chemische Malaria-Therapie und deren biologische Grundlagen gegeben, der sich an die Namen Chinin, Plasmochin, Atebrin, Camoquin, Paludrin, Primaquin, Pentaquin und Isopentaquin knüpft.

Seit 1924, dem Beginn der chemotherapeutischen Entwicklung, wurden die parasitologischen und pathologisch-anatomischen Kenntnisse über die Malaria-Infektion beim Tier und Menschen erheblich erweitert. Man fand Gewebsformen, die nicht von den Sporoziten des Mückenspeichels, sondern von den im Blutkörperchen enthaltenen Parasitenformen abstammen (Phanerozoiten). Das Auftreten dieser Gewebsformen brachte eine Erklärung für das Auftreten von Rückfällen nach zunächst erfolgreicher Chinin- bzw. Resochin-Behandlung. Parasiten, die sich in den Gewebszellen aufhalten und von dort aus fieberproduzierende Blutformen entlassen, sind auf Grund ihrer andersartigen Gestalt, ihres Stoffwechsels und ihres Sitzes in Gewebszellen oder beweglichen Zellen des reticulo-histiocytären Systems für Schizonten-Mittel unangreifbar, sie werden nur von einigen Derivaten des 8-Amino-

chinolins erreicht. Einzelheiten über das Eingreifen der einzelnen Chemotherapeutica in den Stoffwechsel der verschiedenen Parasitenformen sind noch nicht bekannt.

Das Schwergewicht der jüngsten Entwicklung auf dem Malaria-gebiet liegt z. Zt. wieder bei der Weiterentwicklung der Testmethoden. Die Auswahl der Parasitenart (man kennt heute rund 15 Plasmodiumarten), die Steigerung ihrer Virulenz, die Untersuchung der Arzneiempfindlichkeit an Blut- und Gewebsformen, die Auswahl geeigneter Wirtstiere und das Studium der Immunisierungsvorgänge im Wirt stehen im Brennpunkt der gegenwärtigen Malariaforschung. *Schulemann* berichtete über eine Reihe von eigenen Beiträgen zu diesem Thema.

Bei den Virus-Erkrankungen stehen Forschungen auf dem Stoffwechselgebiet sowohl des Erregers als auch des Wirtes im Vordergrund des Interesses, desgl. das Studium der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Wirt. Eine Mittelstellung zwischen Viren und Protozoen nehmen Bakterien und Spirochäten ein, bei denen zusätzlich die Feinstruktur der Erreger und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel und die Therapie berücksichtigt werden. Besonders wichtig ist hier auch die wechselnde Empfindlichkeit der Erreger und deren verschiedene Wachstumsphasen und -formen. Bei der Infektion durch Protozoen liegen, sinngemäß variiert entsprechend ihren besonderen Entwicklungscyclen, ähnliche Verhältnisse vor wie bei der Malaria. Die hochentwickelten Würmer haben ihre eigene Pharmakologie. Grundlage für die Weiterentwicklung der Chemotherapie ist in jedem Fall der Ausbau der biologischen Testverfahren unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Grundlagenforschung und der klinischen Erfahrungen.

G. Malorny und *F. K. Ohnesorge*, Kiel, untersuchten (—)-3-Oxy-N-methylmorphinan (Dromoran), (+)-3-Oxy-N-methylmorphinan, (—)-3-Methoxy-N-methylmorphinan und (+)-3-Methoxy-N-methylmorphinan sowie die Morphin-Antagonisten (—)-3-Oxy-N-allylmorphinan, (—)-3-Oxy-N-propargylmorphinan und das N-Allyl-morphin (Lethidrone). Von den beiden Spaltlingen des 3-Oxy-N-methylmorphinans hatte die linksdrehende Form weitgehende Ähnlichkeit mit dem Morphin, die rechtsdrehende Form dagegen mit Codein. Das linksdrehende 3-Oxy-N-methylmorphinan verhielt sich gegenüber der Reflexattività peripherer Nerven, der Atmung, dem Schmerzreflex und der zentralen Erregbarkeit ähnlich wie Morphin. Die rechtsdrehende Form war in weiten Dosisbereichen wirkungslos. Die Morphin-Antagonisten hoben die Reflexlähmung nach Morphin und Dromoran schlagartig auf, sie konnten darüber hinaus auch eine durch Luminal und Pernocton hervorgerufene Reflexlähmung beseitigen. Das (—)-N-Propargylderivat des 3-Oxymorphinans beseitigte die schmerzstillende Wirkung von Dromoran schnell. Das (—)-Allyl- und das (—)-N-Propargyl-Derivat wirkten der Verminderung des Atemvolumens durch Morphin entgegen.

H. Friebel und *C. Reichle*, Bonn, berichteten über ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der hustenhemmenden Wirkung von Arzneimitteln. Sie verglichen die analgetische und die hustenhemmende Wirkung von 14 verschiedenen Arzneimitteln mit Morphin- bzw. Codein-ähnlicher Wirkung beim Meerschweinchen. Bei jeder geprüften Substanz war die notwendige Dosis zur Hemmung des Hustenreflexes kleiner als die zur Dämpfung der Schmerzreflexerregbarkeit. Der Quotient beider Wirkungsqualitäten war von Substanz zu Substanz verschieden groß, beim Codein betrug er 6,51, beim Dolantin nur 1,53. Diese Verschiedenheit der Quotienten zeigt, daß beim Meerschweinchen die hustenhemmende Wirkung bekannter Analgetica mit der analgetischen Wirkung dieser Stoffe nicht völlig parallel geht, sondern beide Wirkungsqualitäten bei jeder Substanz in unterschiedlicher Weise ausgeprägt sind. Dolantin z. B. ist betont analgetisch wirksam, Codein hemmt besonders stark den Hustenreflex.

In der Diskussion warnte *Schaumann*, Innsbruck, vor der Verallgemeinerung der Ergebnisse. *Haas*, Ludwigshafen, fand, daß zwischen hustenhemmender und atemschädigender Wirkung keine engen Beziehungen bestehen.

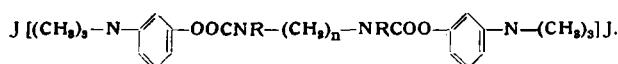
W. Brendel und *H. l'Allemand*, Bad Nauheim, prüften an dargestellten Hunden, ob das Phenothiazin-Derivat Megaphen eine spezifische Wirkung auf die Temperaturregulation hat, die ihm von *Laborit* und anderen zugeschrieben wird. Sie führten ihre Versuche sowohl bei 23°—24 °C als auch unter Kältebelastung bei 0 °C durch; sie kontrollierten den respiratorischen Stoffwechsel und die Rektaltemperatur. Weder eine spezifische Beeinflussung der wärmeregulatorischen Reaktion noch eine histoplegische Wirkung wurde beobachtet.

W. Kalkhoff, Halle, untersuchte den Einfluß von Megaphen auf die Blutdruckregulation von Hunden. Er fand zwei

Angriffspunkte für die Megaphen-Wirkung, von denen der eine zentral, der andere peripher gelegen ist; denn einerseits werden vom Zentralnervensystem ausgehende gefäßverengende Impulse durch Megaphen vermindert, andererseits wird über eine Reizschwellenerhöhung der peripher gelegenen Pressorezeptoren der die zentrale Regulation hemmende Einfluß dieser Rezeptoren herabgesetzt. Insofern wird die Blutdruckhöhe in einem weiten Bereich geringfügig beeinflußt und es bleibt ein günstiges Gleichgewicht erhalten.

E. Kreppel und **H. F. Zipf**, Bonn, zeigten, daß der Benzyl-Penicillinester des Diaminoäthanols (bekannt als lungenaffines Depotpenicillin) neben seiner antibiotischen Wirkung auch lokal- und endoanästhetische Eigenschaften hat. Er verdankt die letzteren seinem Spaltprodukt Diäthylaminoäthanol, das durch Hydrolyse im Organismus entsteht. Der Penicillinester hat daher zugleich antibiotische und organpharmakologische Wirkungen, auf die bei der Dosierung Rücksicht genommen werden muß. Es wird angeregt, Dosisangaben und Dosierungsvorschläge nicht in Form von internationalen Einheiten, sondern in mg zu machen.

O. Kraupp, H.G. Schwarzacher und **Ch. Stumpf**, Wien, berichteten über die pharmakologische Prüfung von Biscarbamaten des m-Trimethyl-ammoniumphenols:



Gegenüber früher untersuchten Biscarbaminoylcholinen zeigten die Substanzen eine geringere neuromuskulär lähmende Wirkung. Andererseits hatten sie in verstärktem Maße Muscarin-artige Wirkung; sie können am ehesten mit dem Prostigmin verglichen werden. Mit steigender Anzahl der Glieder der Polymethylen-Kette nimmt ihre Wirkungsstärke zu. Die Wirkung tritt später ein und hält auch länger an als die von Prostigmin. Ihre Acetylcholin-ähnliche Eigenwirkung war bei den wirksamsten Substanzen 4- bis 8mal so stark wie die von Prostigmin, ihre Anticurare-Wirkung entsprach etwa der von Prostigmin.

J. Dörner und **H.J. Kuschke**, Gießen/Bad Nauheim, prüften die von Schimert und Blömer beschriebene Coronar-erweiternde Wirkung von Triterpensäuren aus Crataegus, sog. Crataegussäuren, nach. Bei den Untersuchungen an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen konnte keine direkte Coronar-erweiternde Wirkung beobachtet werden. Die von anderer Seite beschriebenen Effekte werden auf eine Crataegus-bedingte Schädigung der Lungen zurückgeführt.

In der Diskussion bemerkte Schimert, München, daß die von ihm untersuchten Crataegussäuren möglicherweise nicht identisch sind mit dem von Dörner und Kuschke untersuchten Präparat.

R. K. Richards, North Chicago (USA), berichtete über die Steigerung der Adrenalin-Giftigkeit durch einen Zusatz von Na-bisulfit. Bisulfit wird vielen handelsüblichen Adrenalin-Lösungen als Stabilisator zugesetzt. Die Verstärkung der Toxizität kommt durch einen spezifischen Effekt des Bisulfits auf das Kapillarbett zustande. Ascorbinsäure oder Na-hypophosphit, die ebenfalls als Stabilisator angewandt werden, steigern die Toxizität nicht.

H. Kleinsorg und **H.-L. Kruskemper**, Göttingen, prüften die Wirkung von Kaliumperchlorat auf die Schilddrüse und den Stoffwechsel. Sie konnten aus ihren Versuchen an normalen und hypophysenlosen Ratten schließen, daß KClO_4 eine antithyreoidale Wirkung hat, die auf einer Hemmung der Thyroxin-Synthese beruhen dürfte.

E. Gross, Bonn, konnte mit einer sehr reinen Charge des Triphenylmethan-Farbstoffes Lichtgrün SF bei Ratten Sarkome hervorrufen.

In der Diskussion hielten Brücke, Wien, und Oettel, Ludwigshafen, die jetzt gebräuchlichen Testmethoden zur Prüfung von Lebensmittel-Farbstoffen auf krebszeugende Wirkung für fragwürdig.

R. Koch, Freiburg, untersuchte die γ -Strahlenschutzwirkung von Sulphydrylkörpern. Thioglycolsäure, Thioglycol, β -Mercaptopropionsäure und BAL (Sulphydryl-Körper, die keine Amino-Gruppe in der Molekel besitzen), hatten keine Schutzwirkung, sie fehlte auch bei Iso-Cystein, S-Benzylcysteamin und S- α -Aminoisobutyrylcysteamin, weiterhin bei größeren Bruchstücken des Coenzyms A (Alethein, Pantethein). Cystein, Cysteamin, Homocystein, N-Acetylcysteamin, N-Dimethylcysteamin bzw. N-Monomethylcysteamin hatten eine Schutzwirkung. Die Ergebnisse beweisen, daß der Schutzeffekt nicht allein an die vorhandene Sulphydryl-Gruppe gebunden ist, sondern an die Molekülkonfiguration gebundener Vorgang sein muß. Die Schutzwirkung beträgt etwa 40 bis 55 % gegenüber den ungeschützten Kontrollen. [VB 625]

Internationales Symposium über das Hypophysen-Wachstumshormon

Detroit, 27.-29. Oktober 1954

Das Henry-Ford-Hospital und das Edsel B. Ford Institute for Medical Research, Detroit, hatten zu einer ersten Tagung über die Eigenschaften und Wirkungsweise des Hypophysen-Wachstumshormones eingeladen. An der Tagung nahmen etwa 400 Wissenschaftler der USA, Englands, Canadas und Argentinien teil. Es wurde über neue Arbeiten aus der Biochemie, Physiologie, Pathologie und klinischen Medizin berichtet.

Das Hormon, das sog. Somatropin, ist seit 34 Jahren bekannt, doch es gelang erst in den letzten 6 Jahren Methoden zu entwickeln, mit denen die Verbindung isoliert und gereinigt werden kann, so daß erst jetzt beschränkte Mengen des Hormons in ausreichender Reinheit verfügbar sind. Einige der für den Chemiker besonders interessanten Vorträge seien kurz referiert:

Paul D. Bartlett (Detroit) berichtete über Zusammenhänge zwischen der Stickstoff-Retention in Geweben und der Beeinflussung durch Somatropin. Eine der hervorragendsten Wirkungen des Somatropins ist die verstärkte Bildung von Protein im tierischen Körper. Mit Hilfe des Stickstoff-Isotopes ^{15}N konnte der Vortr. den Aufbau und Abbau von Protein im Tierkörper (Hund) verfolgen. Es ergab sich, daß das Wachstumshormon den Protein-Aufbau wesentlich begünstigt und so den Körperwuchs beschleunigt.

Jane A. Russell (Emory, Ga.) untersuchte den Einfluß des Somatropins auf den Aminosäure-Stoffwechsel. Somatropin führt bei Tieren zu erhöhtem Wachstum des gesamten Körpers. Es wird also vermehrt Protein-Gewebe aus Aminosäuren gebildet. Zur Prüfung dieser Annahme wurde das Hormon an Ratten verfüttert, und zwar sowohl mit als auch ohne zusätzliche Aminosäure-Gaben. Es ergab sich, daß das Wachstum der Tiere nur dann beschleunigt wird, wenn das Hormon mehrere Tage lang gegeben wird. Hingegen ist es schon nach wenigen Stunden möglich, das Verschwinden von Aminosäuren zu zeigen: Wenn eine Aminosäuren-Mischung aus Milchprotein kurz nach der Hormongabe i.v. injiziert wird, so verschwinden diese Aminosäuren aus dem Blut bzw. Gewebe viel schneller als sonst üblich, und in den nächsten ein bis zwei Stunden wird auch viel weniger Harnstoff gebildet.

Der somit bewiesene Aminosäure-Einbau in Protein-Form in das Gewebe unter Hormon-Einfluß konnte auch in Abwesenheit der Leber verifiziert werden. Damit ist gezeigt, daß die Wirkung des Somatropins anscheinend für die Abbauvorgänge von Aminosäuren in der Leber ohne Einfluß ist. Da die Wuchswirkung ohne zusätzliche Gabe von Aminosäuren stets gering ist, läßt sich schließen, daß das Somatropin hier nicht den Körperprotein-Abbau bzw. den seiner Bestandteile unterbindet, sondern wirklich den Bau neuer Proteine aus Aminosäuren fördert. Die Wirkung des Somatropins auf die Größe der Harnstoff-Bildung aus zusätzlichen Aminosäuren, hier gewertet als Maß der Protein-Synthese, war bei Ratten, die über Nacht gefastet hatten, viel höher als bei regulär gefütterten Tieren. Demnach beeinflußt dasjenige, was die Tiere zum Energieumsatz verbrauchen, die Wirkung des Wachstumshormones. Wurde den Ratten erst eine fettriche Diät während einiger Tage gegeben, so war die Hormonwirkung gleich der bei Tieren, die gefastet hatten. Gab man hungernden Tieren kurz vor dem Test Zucker, so war die Wachstumswirkung gering. Demnach erhöht die Verwendung von Fett, sei es aus dem Körper oder aus der Nahrung, als Energiequelle die Aufnahme von Aminosäuren unter dem Einfluß des Somatropins. Es scheint, daß das Wachstumshormon nicht nur das Wachstum als solches anregt, sondern daß es für Erwachsene auch für die Erhaltung des Körperfroteins zwischen den Mahlzeiten wichtig ist.

F. D. W. Luckens (Philadelphia, Pa.) behandelte die Rolle des Insulins für die Stickstoff-Retention im Körper. Sowohl das Somatropin als auch das Insulin sorgen dafür, daß das bestehende Körperfgebe nicht abgebaut wird. Vortr. konnte nun neue Beweise dafür erbringen, daß das Wachstumshormon große Beträge an Insulin voraussetzt, wenn es maximal wirken soll. Andererseits ist auch Insulin allein unter gewissen Voraussetzungen zur Stickstoff-Retention fähig. Vortr. nimmt an, daß das Somatropin ein „Superhormon“ ist, welches den Elementareffekt des Insulins reguliert bzw. leitet.

Die Mitochondrien bzw. Mikrosomen der Leberzellen enthalten große Mengen Ribonucleinsäure und diese spielt bekanntlich eine wesentliche Rolle bei der Protein-Synthese. Wie **E. Reid** (London) mitteilte, haben jetzt amerikanische Biochemiker gefunden, daß ein Anstieg der Ribonucleinsäure-Menge mit der Wirkung des Somatropins einhergeht (Rattenversuche). Man studiert z. Zt., ob sich dieser Anstieg an Ribonucleinsäure in den Mitochondrien oder Mikrosomen oder an anderen Orten der Zelle abspielt und in wieweit die Zahl dieser Zellbestandteile durch das