

## Über biologische Wirkungen von Acridin-derivaten

Die biologischen Wirkungen der Acridinderivate (A.D.) hat LENZ<sup>1</sup> besonders eingehend studiert. Er konnte durch kleine und mittlere Trypaflavingaben (10–30 mg/kg Kaninchen) neben einer Erregung der Atmung einen Leukozytenanstieg um das 2–3fache des Normalen beobachten. Große Dosen setzten die Körpertemperatur herab, tödliche Gaben (50 mg/kg Kaninchen) lähmten das Atemzentrum und die motorische Hirnfunktion, ohne Kreislauf und Herz primär wesentlich zu schädigen. MONASTERIO<sup>2</sup> fand nach 20 mg Gaben von Trypaflavin pro kg Tier eine Steigerung des Blutzuckerspiegels durch Ausschüttung der Glykogendepots.

Die antibakterielle Wirkung der A.D., die *in vitro* anders verläuft als *in vivo* (BENDA, SCHNITZER<sup>3</sup>), erklärte man sich unter anderem durch eine Stimulierung des Reticuloendothels (NONNENBRUCH und WENZL<sup>4</sup>) und neuerdings durch spezifische Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsels der Bakterien (WAGNER-JAUREGG<sup>5</sup>). Die parasitotrope, darmspasmolytische und analgetische Wirkung von Rivanol hat sich die Klinik längst, speziell in der Behandlung der Amöbenruhr, zunutze gemacht (PETER, WAGNER, EICHHOLZ)<sup>6</sup>.

Ausgehend von einer auffallenden strukturellen Ähnlichkeit mit den «Antihistaminen» wurden die A.D. Atebrin, Rivanol, Nitro-Acridin 3582 und Trypaflavin auf eine ähnliche (antihistaminartige) Wirkung geprüft.

Wie Abbildung 1 zeigt, werden tatsächlich die durch Histamin erzeugten Kontraktionen am isolierten Meerschweinchendarm durch die A.D. stärker gehemmt als gleichgroße Acetylcholin- und Bariumchlorid-Kontraktionen. Somit überwiegt der Histamin-Hemmungseffekt der A.D. Das Ergebnis blieb gleich, ob die A.D. vor oder nach dem Histamin dem Darmbad zugesetzt wurden. Ein Vergleich der antihistaminartigen Wirkungen der A.D. untereinander ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Der Hemmungsgrad gegenüber der Acetylcholin-Bariumchlorid- und Spontankontraktion des Darmes verlief ähnlich abgestuft.

Ein Vergleich der spasmolytischen Darmwirkung der A.D. mit anderen Wirkstoffen hatte folgendes Ergebnis:

<sup>1</sup> E. LENZ, Z. ges. exp. Med. 12, 195 (1921).

<sup>2</sup> G. MONASTERIO, Arch. exp. Path. und Pharm. 159, 172 (1931).

<sup>3</sup> L. BENDA, Med und Chem. 1, 51 (1933) Bayer Leverkusen. – R. SCHNITZER, Med. und Chem. 3, 34 (1936) Bayer Leverkusen.

<sup>4</sup> NONNENBRUCH und WENZL, Ref. in Klin. Wschr. 11, 485 (1932).

<sup>5</sup> J. WAGNER-JAUREGG, Naturwissenschaften 31, 335 (1943).

<sup>6</sup> F. PETER, Münch. med. Wschr. 74, 1709 (1927). – O. WAGNER, Beiheft Schiff- und Tropenhyg. 32, 159 (1928). – F. EICHHOLZ, Lehrbuch der Pharmakologie (Berlin, Springer 1944, S. 503).

1. *Atropinum sulfuricum* hat in der Aufhebung der Spontankontraktion des Darmes eine 500mal stärkere, in der Hemmung der Acetylcholin- und Histamin-Kontraktion eine 200mal stärkere Wirkung als Rivanol. UMRATH<sup>1</sup> fand dasselbe Verhältnis der Wirksamkeit am isolierten Krebsdarm.

2. Adrenalin wirkt in der Aufhebung der Acetylcholin- und Histamin-Kontraktion 4–5mal stärker, in der Hemmung der Histamin-Kontraktion 1½mal schwächer als Rivanol.

3. Das bekannte Antihistaminikum «Antistin» hat einen 1000–2000mal stärkeren Antihistamineffekt als Atebrin.

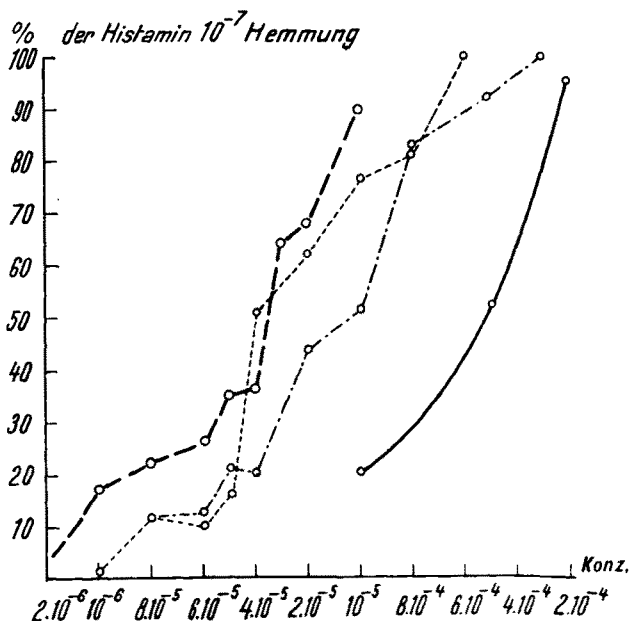


Abb. 2. – Vergleich der einzelnen A.D. untereinander in % der Histaminhemmung.

— Atebrin      - - - Nitroacridin 3582  
..... Rivanol      — Trypaflavin

Im Schulz-Daleschen Versuch konnte Rivanol in der Konzentration  $10^{-5}$  die durch sensibilisierendes Hühnereiweiß  $10^{-4}$  erzeugte Darmkontraktion vollständig beheben (Abb. 3).

Wurden die A.D. in stärkerer Konzentration als  $10^{-4}$  dem Darmbad zugesetzt, so zeigte sich der Darm zunehmend schwerer auswaschbar, bis bei etwa 3 mal  $10^{-3}$  eine irreversible Lähmung erfolgte.

Im Einklang mit diesen Darmversuchen wurden die A.D. auch am isolierten Herzen von *Rana esculenta* ge-

<sup>1</sup> K. UMRATH, mündliche Mitteilung.

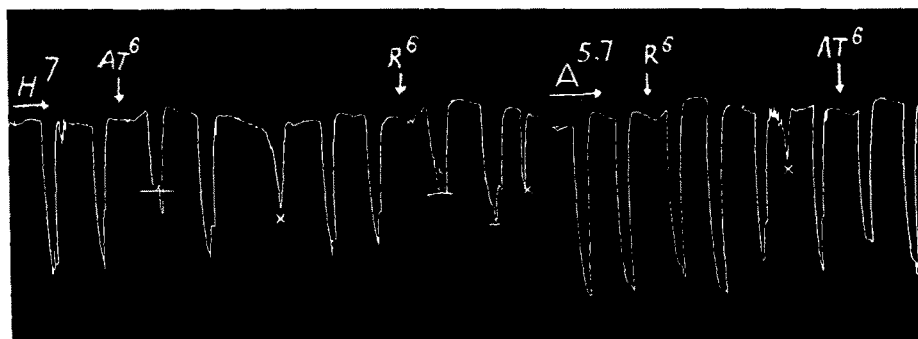


Abb. 1. – Hemmung der Histamin- und Acetylcholin-Kontraktion des Meerschweinchendarmes durch vorherige Gabe von Atebrin  $10^{-6}$  ( $A^6$ ) und Rivanol  $10^{-6}$  ( $R^6$ ). Die Zacken der linken Kurvenhälfte entsprechen Kontraktionen durch Histamin  $10^{-7}$  ( $H^7$ ), die der rechten jeweils einer durch Acetylcholin  $5 \cdot 10^{-7}$  ( $A^{5.7}$ ). – Am Tiefpunkt jeder Zacke Tyrode-wechsel. – - - Tyrode-wechsel.

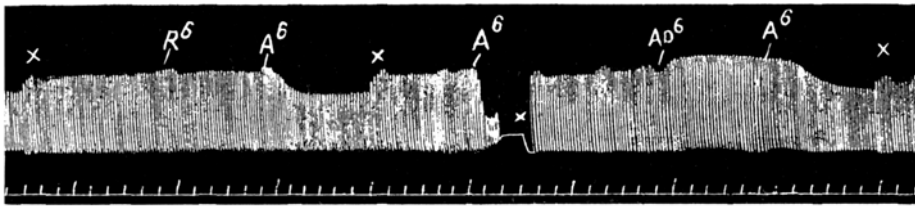


Abb. 4. – Acetylcholinherzstillstand, verhindert durch Rivanol  $10^{-6}$  (R6) und im Vergleich dazu durch Adrenalin  $10^{-6}$  (AD6).  
A6 = Acetylcholin  $10^{-6}$ ,  
+ = Ringerwechsel.

prüft. Schon SCHAUMANN<sup>1</sup> hatte einen fördernden Einfluß von Rivanol auf die Herzaktion erwähnt, andere Untersucher von Derivaten der Acridinreihe kamen zu anderen Ergebnissen (HEATHCOTE<sup>2</sup>, JANNER<sup>3</sup>).

Die eigenen Versuche ergaben, daß alle Qualitäten der Herzaktion, falls diese eine Schädigung durch KCL oder Acetylcholin erfuhren, im positiven Sinne durch bestimmte Konzentrationen der A.D. beeinflußt wurden.

Die Rivanolwirkung, die sich bei der Behebung des Acetylcholin-Herzstillstandes am wirksamsten erwiesen hatte, war bereits in der Konzentration  $10^{-6}$  deutlich sichtbar. Adrenalin wirkte gleich stark wie Rivanol (Abb. 4). Während Adrenalinzusatz zum normal schlagenden Herzen eine Zunahme der Hubhöhe verursacht, bleibt diese durch A.D.-Zusatz unverändert. *Atropinum sulfuricum* erwies sich nur 10mal stärker wirksam als Rivanol.

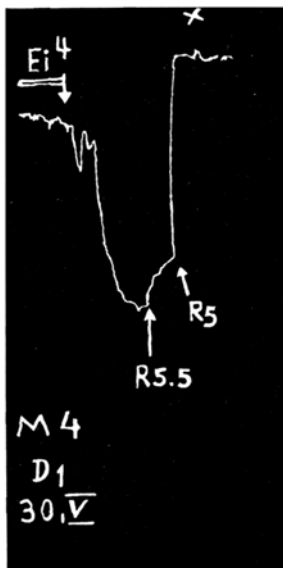


Abb. 3. – Aufhebung der anaphylaktischen Darmkontraktur durch Rivanol. R 5.5 = Rivanol  $5 \cdot 10^{-5}$ , R 5 = Rivanol  $10^{-5}$ , Ei 4 = Hühnerei-Eiweiß  $10^{-4}$ . + = Tyrodewechsel.

Der durch 0,7%ige KCL-Ringerlösung verursachte Herzstillstand wurde von allen 4 A.D. in der Konzentration  $10^{-5}$  glatt behoben. Die bereits in der ersten Minute schädigende Konzentration (sichtbar an der Abnahme der Hubhöhe des schlagenden Herzens) betrug bei Rivanol und Trypaflavin 5 mal  $10^{-3}$ , bei Atebrin und Nitroacridin  $3582 \cdot 10^{-4}$ .

Antistinzusatz konnte in keiner Konzentration einen positiven Effekt am acetylcholingeschädigten Herzen auslösen, ja es verursachte schon in der Konzentration

5 mal  $10^{-4}$  in der ersten Minute eine deutliche Abnahme der Hubhöhe.

Die Versuche an Herz und Darm deuten darauf hin, daß die A.D., die biologisch hochwirksamen Substanzen darstellen, ähnlich dem Atropin, die Acetylcholinwirkung blockieren können. Am Darm erstreckt sich diese Wirkung auch auf das muskulär angreifende Bariumchlorid und im besonderen Maße auf das Histamin. Dieser Effekt sowie die Lösung der Eiweißkontraktur im Schulz-Daleschen Versuch lassen darauf schließen, daß die A.D. anaphylaktisches Geschehen positiv beeinflussen. Die günstige Wirkung gewisser A.D. auf den Verlauf von Infektionen und besonders toxischen Darminfektionen, wobei ja histaminbildende Bakterien eine große Rolle spielen, wird dadurch erklärt. Es wäre interessant, die Wirkung der A.D. in bezug auf eine allgemeine Spasmodie und Beeinflussung der Herzaktion in therapeutischen Gaben am Menschen zu beobachten.

Die Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M., stellten mir dankenswerterweise die hier angeführten Acridinderivate für die Versuche zur Verfügung.

H. MÜSSBICHLER

Zoologisches Institut der Universität Graz, den 30. November 1950.

#### Summary

The A.D. Atebrin, Rivanol, Nitroacridin No. 3582 have a spasmolytic effect on the spontaneous activity of the isolated ileum of the guinea pig, also on contractions caused by histamine, acetylcholine  $\text{BaCl}_2$  and sensitizing protein.

The histamine suppressing effect of Rivanol and Atebrin is larger than that of acetylcholine.

The A.D. accelerate in concentrations of  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  the chronotropy and raise the inotropy, if the latter are decreased by acetylcholine or KCl.

The efficiency of A.D. on the isolated ileum and the isolated heart are compared with that of atropine, adrenalin, and antistin.

#### Die Beeinflussung der Masugi-Nephritis durch Cortison

Die experimentell durch nephrotoxisches Serum ausgelöste Masugi-Nephritis kommt in ihrem klinischen wie pathologisch-anatomischen Bilde der menschlichen diffusen Glomerulonephritis unter allen experimentellen Nierenerkrankungen zweifellos am nächsten. Nach MASUGI und den späteren Untersuchern handelt es sich um eine allergische Reaktion zwischen der Niere des Versuchstieres, zum Beispiel des Kaninchens, und dem nephrotoxischen Antinieren-Antikörper enthaltenden Serum, zum Beispiel der Ente. In der Folge zeigte es sich aber, daß diese Reaktion offenbar nicht so einfach ist, sondern daß dabei die Anwesenheit von Antikörpern des Versuchstieres gegen das injizierte Entenserum irgendwie beteiligt sein muß. Für einen solchen komplexen Mechanismus sprach die Latenzzeit zwischen Injektion des nephrotoxischen Serums und der Ausbildung der

<sup>1</sup> O. SCHAUMANN, Beiheft Arch. Schiff- und Tropenhyg. 32, 170 (1928).

<sup>2</sup> A. HEATHCOTE und A. L. URQUART, J. Pharm. exp. Ther. 38, 145 (1930).

<sup>3</sup> J. JANNER, Schweiz. Z. Path. und Bakt. 11, 289 (1948).