

Verlust der anti-inflammatoryischen Wirkung von Phenylbutazon (Butazolidin-Geigy) und Cortison durch Ablation von Thyreoidea und Parathyreoida

Die entzündungshemmende Wirkung der Antalgetika-Antipyretika (Salizylate, Pyrazole, Phenylchinolinkarbonsäurederivate, Chinin) kann durch eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems im Sinne SELVES nicht befriedigend erklärt werden. Diese Pharmaka zeigen zwar alle einen adrenotropen Effekt, erfassbar als Depletionswirkung¹, welcher an die Gegenwart der Hypophyse gebunden ist und nach Hypophysektomie verschwindet, bezeichnenderweise wird aber die entzündungshemmende Wirkung der Antalgetika-Antipyretika² durch die Ablation der Hypophyse nicht beeinflusst³. Untersucht man jedoch obige Pharmaka in ihrer Wirkung auf das Formalinödem am adrenalektomierten Tier, so ergibt sich ausnahmslos eine bedeutende Abschwächung, oft ein völliges Verschwinden der anti-inflammatoryischen Komponente⁴. Im Gegensatz zur Hypophyse scheint somit die Nebenniere eine essentielle Bedeutung für das Zustandekommen der entzündungshemmenden Wirkung zu besitzen.

Bei der Analyse des Wirkungsmechanismus haben wir versucht abzuklären, ob und in welcher Weise andere inkretorische Organe an der Hemmung des Entzündungsvorganges durch Antalgetika-Antipyretika beteiligt sind.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Entzündungshemmung durch die Präparate Phenylbutazon (Buta-

¹ H. BRAUN, Diss. Univ. Saarl. 1954; Arch. internat. pharmacodyn. thérap. 101, 381 (1955). — K. MÖRS DORF, Diss. Univ. Saarl. 1955; Arch. internat. pharmacodyn. thérap. 102, 249 (1955). — W. SCHULZ, Diss. Univ. Saarl. 1954. — E. G. STENGER, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck). — E. G. STENGER, K. MÖRS DORF und R. DOMENJOZ, Dtsch. med. J. (im Druck).

² W. THEOBALD, Diss. Univ. Saarl. 1954; Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

³ R. DOMENJOZ, Vortrag Gordon-Conf., New London 1953; Ann. Univ. Saraviensis Med. 1, 317 (1953). — R. DOMENJOZ in R. HAZARD, *Actualités pharmacologiques, Série VII* (Masson, Paris 1954). — R. DOMENJOZ, Arch. exp. Path. Pharmac. 225, 14 (1955). — R. DOMENJOZ, W. THEOBALD, E. G. STENGER und K. MÖRS DORF, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

⁴ W. THEOBALD und R. DOMENJOZ, Arch. internat. pharmacodyn. thérap., (im Druck).

zolidin-Geigy) und Cortison am Formalinödem der Ratte nach Exstirpation von Thyreoidea und Parathyreoida.

Methodik. Die Versuche wurden an männlichen, weissen Ratten im Gewicht von 130 bis 160 g durchgeführt. Vor Versuchsbeginn standen die Tiere mindestens 8 Tage unter normalen Laboratoriumsbedingungen. Die Ernährung bestand aus Mischfutter. Nach der in Äthernarkose durchgeführten Thyreo-Parathyreidektomie wurden die Tiere während einer Zeitspanne von acht Tagen in einem gleichmäßig temperierten Raum gehalten. Zur Vermeidung von parathyreopriven Krampfzuständen verabreichten wir täglich 100 mg/kg s.c. Kalzium (Kalzium Sandoz). Als Trinkwasser diente eine 1%ige Kalziumlaktatlösung (Reinheitsgrad DAB 6). Acht Tage nach der Operation und 24 h nach der letzten Kalzuminjektion erfolgte der Entzündungsversuch. Als Phlogistikum injizierten wir 0,1 cm³ einer 3%igen Formalinlösung subkutan an der Plantarseite einer Hinterpfote der narkotisierten Tiere (Narkose: 100 mg/kg s.c. Numal-Roche). Der Ablauf des entzündlichen Ödems wurde plethysmometrisch nach der von WILHELM und DOMENJOZ¹ angegebenen Methode erfasst. Die Schwellungsmessung begann 15 min nach der Formalinapplikation und erstreckte sich über eine Zeitspanne von 120 min. Die antiphlogistisch wirksamen Substanzen wurden 30 min vor («Butazolidin»-Geigy), bzw. 120 min vor und gleichzeitig («Cortisone» Merck) mit dem Phlogistikum subkutan injiziert.

Versuchsergebnisse. Nach Exstirpation der Schilddrüse und Nebenschilddrüse zeigten die Tiere im Vergleich zu nichtoperierten Ratten eine starke Gewichtsabnahme. Während das Körpergewicht bei einer ebenfalls mit Kalzium (7 × 100 mg/kg subkutan) behandelten, aber nichtoperierten Kontrollserie innerhalb einer Woche von 132 g auf 144 g anstieg, fiel das der operierten Tiere unter denselben Bedingungen von 142 auf 128 g.

Die Tabelle I fasst die Resultate der plethysmometrischen Ödemmessung zusammen.

A. Einfluss der Kalziumvorbehandlung

Die plethysmometrische Schwellungsmessung der während einer Woche mit Kalzium vorbehandelten Tiere ergab bei einem Kollektiv mit mittlerem Gewicht von

¹ G. WILHELM und R. DOMENJOZ, Arzneimittelforschung 1, 151 (1951).

Tabelle I. Plethysmometrische Messung des Formalinödems an der Rattenpfote

	Behandlung	Tiergewicht in g	Tierzahl n	Schwellung nach 120' in mm ³	ε in ± %	Änderung %	Signifik. Differenz D
A	Unbehandelte Tiere	145	22	249	9,60	—	—
	Ca*	145	29	212	4,98	-15	1,42
B	Ca* + Operation	131	25	167	6,92	—	—
C	Ca* + Operation + Cortison 2 × 50 mg/kg subkutan	126	25	174	5,09	+ 4	0,48
	Ca* + Operation + Phenylbutazon 200 mg/kg subkutan	126	29	138	5,77	-17	2,07
Wiederholung der Versuche an einem anderen Tierkollektiv nach einem Zeitraum von 6 Wochen							
D	Ca* + Operation	127	13	175	7,14	—	—
	Ca* + Operation + Cortison 2 × 50 mg/kg subkutan .	135	14	166	11,58	-5	0,39
	Ca* + Operation + Phenylbutazon 200 mg/kg subkutan	136	14	179	6,69	+ 2	0,23

* 7 × 100 mg/kg subkutan Kalzium.

145 g einen mittleren Schwellungswert von 212 mm³, das heisst eine Abschwächung des Formalinödemes von 15% ($D = 1,42$) gegenüber nichtvorbehandelten Tieren derselben Gewichtsklasse. Dem applizierten Kalzium kam somit unter diesen Versuchsbedingungen keine nennenswerte antiphlogistische Wirkung zu.

B. Einfluss der Thyreoid-Parathyreoidektomie

Bei den mit Kalzium vorbehandelten thyreo-parathyreoidektomierten Tieren (mittleres Gewicht = 131 g) ermittelten wir mit unserer üblichen Schwellungsmessung einen Wert von 167 mm³. Tabelle II zeigt die Änderung der Schwellung dieser operierten Tiere gegenüber:

- a) nichtoperierten, unbehandelten Tieren verschiedener Gewichtsklassen;
- b) nichtoperierten, mit 7 × 100 mg/kg Kalzium subkutan vorbehandelten Tieren.

Tabelle II

	Gewicht in g	Schwellung nach 120' in mm ³	Änderung in %
Unbehandelte Tiere . . .	145	249	-33
Unbehandelte Tiere . . .	134	206	-19
Unbehandelte Tiere . . .	122	163	+ 2
7 × 100 mg/kg Casubkutan	145	212	-21

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die Intensität der Schwellung abhängig vom Tiergewicht. Ferner geht daraus hervor, dass nach Exstirpation von Schilddrüse und Nebenschilddrüse die Schwellungsreaktion innerhalb der untersuchten Gewichtsklasse (operierte Tiere: 131 g, Kontrolltiere: 134 g, mittleres Gewicht) um 19% vermindert war.

C. Wirkung von Phenylbutazon und Cortison nach Thyreoid-Parathyreoidektomie

Gegenüber der als Bezugsbasis dienenden Versuchsserie mit Tieren von durchschnittlich 131 g und einem Schwellungswert von 167 mm³, zeigten die operierten Tiere nach Verabreichung von Phenylbutazon und Cortison eine Änderung der entzündlichen Schwellung von -17 bzw. +4%. Die am Normaltier sehr ausgeprägte antiphlogistische Eigenschaft von Phenylbutazon und Cortison ist somit nach Thyreoid-Parathyreoidektomie aufgehoben.

Mehrere Wochen nach Abschluss dieser Untersuchungen konnten wir mit beiden Pharmaka an einem anderen Tierkollektiv diese Befunde reproduzieren (Tabelle I, Abschnitt D). Hierbei erhielten wir für Phenylbutazon und Cortison (in derselben Dosierung und unter gleichen Versuchsbedingungen) gegenüber einer ebenfalls neu aufgestellten Vergleichsserie (Schwellungswert der operierten Tiere nach 120 min: 175 mm³) eine Änderung der entzündlichen Schwellung von +2 bzw. -5%.

Zum Vergleich sind in Tabelle III die in früheren Untersuchungen unseres Institutes ermittelten Werte der

¹ R. DOMENJOZ, Vortrag Gordon-Conf. New London 1953; Ann. Univ. Saraviensis Med. I, 317 (1953). – R. DOMENJOZ in R. HAZARD, *Actualités pharmacologiques, Série VII* (Masson, Paris 1954); – R. DOMENJOZ, Arch. exp. Path. Pharmac. 225, 14 (1955). – R. DOMENJOZ, W. THEOBALD, E. G. STENGER und K. MÖRS DORF, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

Ödemhemmung durch Phenylbutazon und Cortison für das Normaltier sowie für hypophysektomierte, bzw. adrenalektomierte Ratten angeführt (DOMENJOZ¹ und THEOBALD²).

Tabelle III Formalinödem

Substanz	Dosis subkutan mg/kg	Hemmung in %		
		Normal	Hypophys- ektomie	Adrenal- ektomie
Phenylbutazon	200	64	62	42
Cortison . . .	2 × 50	54	6	34

Unsere Befunde zeigen somit, dass die an der normalen Ratte stark entzündungshemmenden Pharmaka Phenylbutazon und Cortison ihre antiphlogistischen Eigenschaften nach Entfernung der *Thyreoida* und *Parathyreidea* verlieren. Weitere am Normaltier stark anti-inflammatorisch wirksame Substanzen werden zur Zeit nach Thyreoid-Parathyreoidektomie untersucht. Über die Ergebnisse und ihre Interpretation wird an anderer Stelle berichtet werden.

R. DOMENJOZ, H. NAUMANN und E. G. STENGER

Pharmakologisches Institut der Universität des Saarlandes, den 10. Juni 1955.

Summary

The anti-inflammatory action of Cortisone and Phenylbutazone (Butazolidin-Geigy, TM.), as demonstrated e.g. on the formalin oedema of rats, is abolished after extirpation of the thyroid and parathyroid glands. This result seems to indicate a participation of the incretory organs mentioned on the anti-inflammatory mechanism of these products.

¹ DOMENJOZ, l. c.

² W. THEOBALD, Diss. Univ. Saarl. 1954; Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck). – W. THEOBALD und R. DOMENJOZ, Arch. internat. pharmacodyn. thérap. (im Druck).

Topische Bestimmung des zerebralen Angriffs von Reserpine (Serpasil)

Zahlreiche Beobachtungen haben gezeigt, dass dem aus *Rauwolfia serpentina* gewonnenen Alkaloid *Reserpine* eine vorwiegend zentralnervöse Wirkung zugrunde liegen muss (BEIN¹, TRIPOD, BEIN und MEIER², SCHNEIDER und EARL³). Jüngste Untersuchungen weisen in zunehmendem Masse darauf hin, dass diese Wirkung wohldefinierte, zentrale Systeme erfasst (BEIN und Mitarbeiter⁴, BEIN⁵, RINALDI und HIMWICH⁶, SCHNEIDER,

¹ H. J. BEIN, Exper. 9, 107 (1953). – H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953). – H. J. BEIN, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 1, (1955).

² J. TRIPOD, H. J. BEIN und R. MEIER, Arch. int. Pharmacodyn. 96, 406 (1954).

³ A. SCHNEIDER und A. E. EARL, Neurology 4, 657 (1954).

⁴ H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953).

⁵ H. J. BEIN, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 1 (1955).

⁶ F. RINALDI und H. E. HIMWICH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 27 (1955).