

Résumé

Le sérum sanguin des bovidés contient des quantités élevées de xanthine déhydrogénase. On l'a démontré par le dosage de l'acide urique et la réduction du triphényltétrazolium après incubation avec de la xanthine. Des expériences complémentaires faites avec différents inhibiteurs de la xanthine oxidase et la préparation d'une fraction active donnant le spectre d'absorption de la xanthine oxidase ont confirmé les résultats obtenus avec le sérum non traité.

lauben jedoch nicht, über den Wirkungsmechanismus von Iproniazid auf den 5HT-Stoffwechsel des Gehirns sichere Schlüsse zu ziehen. Um darüber näheres zu erfahren, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie sich der 5HT-Gehalt des Gehirns iproniazidbehandelter Tiere während einer längeren Zeitperiode nach Reserpin und bei verschiedenen Reserpindosen verhält; ferner, ob Isoniazid und Iproniazid die 5HT-Konzentration im Gehirn und die Wirkung von Reserpin auf den 5HT-Gehalt des Gehirns unterschiedlich beeinflussen.

Beeinflussung des 5-Hydroxytryptamin-stoffwechsels im Gehirn durch Isonikotinsäurehydrazide

Reserpin bewirkt bei Kaninchen Abnahme des 5-Hydroxytryptamin (5HT, Serotonin)-Gehaltes im Gehirn innert einer halben Stunde nach Injektion; 5HT wird freigesetzt und durch Wirkung der Monoaminoxydase zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut¹. Dabei tritt Sedation ein. Durch Isopropyl-isnikotinsäurehydrazid (Iproniazid, *Marsilid*), das die Monoaminoxydase *in vitro* und *in vivo* hemmt², werden zentrale Wirkungen von Reserpin abgeschwächt oder aufgehoben. Es kann auch ein Zustandsbild entstehen wie nach 5-Hydroxytryptophan-Applikation. Diese Aminosäure passiert im Gegensatz zu 5HT die Blut-Hirn-Schranke gut und wird im Gehirn zu 5HT decarboxyliert. Dabei kommt Lysergsäure-diäthylamid (LSD)-artige Wirkung zustande³. Isonikotinsäurehydrazid (Isoniazid, *Rimifon*), das die Monoaminoxydase viel weniger stark hemmt⁴ als Iproniazid, verändert die Reserpinwirkung nicht⁵.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass durch Iproniazidbehandlung der 5HT-Gehalt des Gehirns ansteigt und dass bei iproniazidbehandelten Kaninchen 1 h nach Reserpininjektion der 5HT-Gehalt im Gehirn nicht wesentlich unter die Norm abfällt⁶. Diese Befunde er-

¹ A. PLETSCHER, P. A. SHORE und B. B. BRODIE, J. Pharmacol. exp. Ther. 116, 46 (1956). – P. A. SHORE, S. L. SILVER und B. B. BRODIE, Science 122, 284 (1955).

² E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER und L. S. VAN ORDEN, Exper. 8, 849 (1952). – E. A. ZELLER, J. BARSKY, E. R. BERMAN und J. R. FOUTS, J. lab. clin. Med. 40, 965 (1952). – E. A. ZELLER und J. BARSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 459 (1952). – R. W. SCHAYER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 60 (1953). – E. A. ZELLER, J. BARSKY und E. R. BERMAN, J. Biol. Chem. 214, 267 (1955).

³ D. F. BOGDANSKI, H. WEISSBACH und S. UDENFRIEND, Fed. Proc. 15, 402 (1956). – S. UDENFRIEND, D. F. BOGDANSKI und H. WEISSBACH, Fed. Proc. 15, 493 (1956). – S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH und D. F. BOGDANSKI, im Druck; *idem*, in Vorbereitung. – P. A. SHORE, A. PLETSCHER, E. G. TOMICH, A. CARLSSON, R. KUNTZMAN und B. B. BRODIE, Ann. N. Y. Acad. Sci., im Druck. – A. H. SJOERDSMA, H. WEISSBACH und S. UDENFRIEND, Amer. J. Med. 22, 520 (1956). – H. BESENDORF und A. PLETSCHER, Helv. physiol. Acta (1956) im Druck. – B. B. BRODIE, A. PLETSCHER und P. A. SHORE, J. Pharmacol. exp. Ther. 116, 9 (1956). – M. CHESSIN, B. DUBNICK, E. R. KRAMER und C. C. SCOTT, Fed. Proc. 15, 409 (1956).

⁴ E. A. ZELLER und J. BARSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 459 (1952). – R. W. SCHAYER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 60 (1953).

⁵ H. BESENDORF und A. PLETSCHER, Helv. physiol. Acta (1956), im Druck.

⁶ S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH und D. F. BOGDANSKI, im Druck. – B. B. BRODIE, A. PLETSCHER und P. A. SHORE, J. Pharmacol. exp. Ther. 116, 9 (1956).

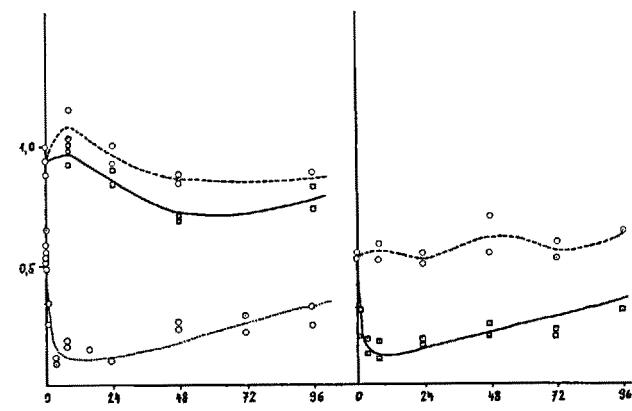


Abb. 1. Beeinflussung des 5HT-Gehaltes im Gehirn von Ratten durch Reserpin, Iproniazid und Isoniazid bzw. Kombination von Iproniazid/Reserpin und Isoniazid/Reserpin.

Ordinate: 5HT-Konzentration in $\mu\text{g}/\text{g}$ Gehirn

Abszisse: Zeit in Stunden

links:

- 100 mg/kg Iproniazid subkutan, 16 h vor der ersten Messung.
- 3 mg/kg Reserpin intraperitoneal zur Zeit 0.
- 3 mg/kg Reserpin intraperitoneal, zur Zeit 0, 16 h nach 100 mg/kg Iproniazid subkutan.

rechts:

- 100 mg/kg Isoniazid subkutan 16 h vor der ersten Messung.
- 3 mg/kg Reserpin intraperitoneal zur Zeit 0, 16 h nach 100 mg/kg Isoniazid subkutan.

Für jede Messung wurden die Gehirne von zwei Tieren verwendet.

Methodik. Ratten, Mäuse und Kaninchen wurden mit Iproniazid, Isoniazid oder Reserpin sowie mit Kombinationen Iproniazid/Reserpin oder Isoniazid/Reserpin behandelt. Die Iproniazid- und Isoniaziddosis betrug 1 Mal 100 mg/kg (freie Base), bei Ratten und Mäusen subkutan, bei Kaninchen intravenös. Die Reserpindosis war verschieden je nach Tierart und Versuchsanordnung und wird später angegeben. Bei der Kombinationsbehandlung erfolgte die Injektion von Iproniazid bzw. Isoniazid 10 bis 16 h vor der Reserpininjektion. Die Tiere wurden in verschiedenem Intervall, maximal 4 Tage nach Reserpin-, Isoniazid- oder Iproniazidzufuhr getötet, Ratten und Mäuse durch Dekapitation, Kaninchen durch Luftembolie. Nach Homogenisierung des sofort entfernten Gehirns in 0,1 n-HCl erfolgte Extraktion des 5HT in Butanol bei pH 10, Reextraktion in 0,1 n-HCl und spektrophotofluorimetrische Bestimmung nach Einstellen des Extraktes auf 3 n mit konzentrierter HCl; λ des aktivierenden Lichtes = 295 m μ , λ des emittier-

ten Lichtes = $450 \text{ m}\mu$ (Details der Methode siehe ⁷). Es wurde das Spektrophotofluorimeter nach FARRAND⁸ benutzt, das nach demselben Prinzip arbeitet wie dasjenige von BOWMAN *et al.*⁹. Zur Identifikation des 5HT im Extrakt erfolgte vor jeder quantitativen Bestimmung Aufnahme von Aktivations- und Fluoreszenzspektrum. Für je eine 5HT-Bestimmung wurden die Gehirne von 5 Mäusen bzw. 2 Ratten oder ein halbes Kaninchengehirn verwendet.

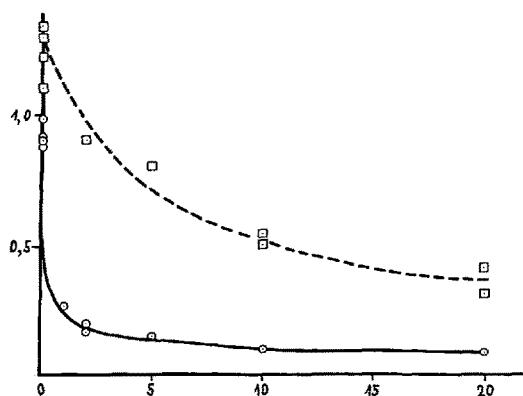


Abb. 2. Einfluss verschiedener Dosen von Reserpine auf den 5HT-Gehalt des Gehirns von Mäusen.

Ordinate: 5HT-Konzentration in γ/g Gehirn.

Abszisse: Reserpindosis in mg%.

Die Messung des 5HT-Gehaltes im Gehirn erfolgte 16 h nach Reserpine intraperitoneal.

□-----□ subcutane Injektion von 100 mg/kg Iproniazid 10 h vor Reserpine.

○——○ keine Iproniazid-Vorbehandlung.

Für jede Messung wurden die Gehirne von fünf Tieren verwendet.

Resultate. 1. 10 bis 16 h nach einmaliger Gabe von 100 mg/kg Iproniazid war der 5HT-Gehalt des Gehirns von Ratten, Mäusen und Kaninchen deutlich erhöht, bei Ratten und Kaninchen betrug er bis das Doppelte der Norm. Die Erhöhung blieb zum Teil während mehrerer Tage bestehen. Nach 100 mg/kg Isoniazid erfolgte keine Zunahme des 5HT-Gehaltes im Gehirn (Abb. 1).

2. Iproniazidbehandelte Ratten, Mäuse und Kaninchen zeigten während 4 Tagen nach Zufuhr von 3 bzw. 2, bzw. 0,5 mg/kg Reserpine niedrigere 5HT-Konzentration des Gehirns als Kontrollen, welche nur mit Iproniazid behandelt wurden. Der prozentuale und absolute Abfall des 5HT war dabei immer geringer als nach Reserpinebehandlung allein, und der 5HT-Gehalt des Gehirns sank nie wesentlich unter die Norm (Abb. 1).

⁷ D. F. BOGDANSKI, A. PLETSCHER, B. B. BRODIE und S. UDENFRIEND, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **117**, 82 (1956).

⁸ Erhältlich bei Farrand Optical Co., Inc., New York 70, N. Y.

⁹ R. L. BOWMAN, P. A. CAULFIELD und S. UDENFRIEND, *Science* **122**, 82 (1955).

3. Bei Tieren ohne Vorbehandlung oder mit Isoniazidvorbehandlung fiel der 5HT-Gehalt im Gehirn nach Reserpine (3 mg/kg bei Ratten, 2 mg/kg bei Mäusen, 0,5 mg/kg bei Kaninchen) im Verlaufe weniger Stunden auf 10–20% der Norm ab und blieb während 4 Tagen erniedrigt (Abb. 1).

4. Die Dosis/Wirkungskurve von Reserpine verlief bei iproniazidvorbehandelten Ratten, Mäusen und Kaninchen flacher als ohne Iproniazidvorbehandlung. Der 5HT-Gehalt im Gehirn war zum Beispiel bei Iproniazidbehandelten Mäusen nach 20 mg/kg Reserpine höher als nach 2 mg/kg Reserpine ohne Iproniazidvorbehandlung (Abb. 2).

Diskussion. 1. Der Befund, dass der 5HT-Gehalt des Gehirns bei iproniazidvorbehandelten Tieren im Verlaufe mehrerer Tage nach Reserpine weniger abfällt als ohne Iproniazidvorbehandlung, kommt wahrscheinlich infolge teilweiser Hemmung der 5HT-Ausschüttung durch Iproniazid zustande. Dafür spricht auch die Abflachung der Dosis/Wirkungskurve von Reserpine nach Iproniazidvorbehandlung.

2. Bei der Zunahme des 5HT-Gehaltes im Gehirn und der Beeinflussung der 5HT-Ausschüttung durch Iproniazidwirkung spielt wahrscheinlich Hemmung der Monoaminoxydase eine Rolle. Dies geht daraus hervor, dass Isoniazidbehandlung keine Zunahme des 5HT-Gehaltes im Gehirn erzeugt und den Abfall von 5HT nach Reserpine nicht beeinflusst. Isoniazid ist dem Iproniazid chemisch nahe verwandt, hemmt aber die Monoaminoxydase im Gegensatz zu Iproniazid nicht wesentlich.

3. Die Verminderung des durch Reserpine bedingten Abfalls von 5HT im Gehirn nach Iproniazidvorbehandlung steht möglicherweise in Zusammenhang mit der Abschwächung und Aufhebung zentraler Reserpinsymptome durch Iproniazid. Das Vorkommen von LSD-ähnlicher Wirkung nach Iproniazid-Reserpine-Behandlung kann zur Zeit nicht mit Sicherheit erklärt werden (siehe auch ¹⁰).

A. PLETSCHER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Cie., AG., Basel, den 24. September 1956.

Summary

The influence of iproniazid and isoniazid on the 5-hydroxytryptamine (5HT) content of the brain and on the reserpine-induced decrease of 5HT in the brain was investigated in rats, mice and rabbits. The following results were obtained:

(1) The 5HT content showed a significant increase after one dose of 100 mg/kg iproniazid, whereas with the same dose of isoniazid no marked effect was observed.

(2) Preliminary treatment with iproniazid reduced the 5HT depression in the brain caused by reserpine. This effect persisted for four days after reserpine administration. Isoniazid did not influence the reserpine-induced decrease of 5HT in the brain.

¹⁰ B. B. BRODIE und P. A. SHORE, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, im Druck.