

Einfluss von Isopropyl-isonikotinsäurehydrazid auf den Katecholamingehalt des Myokards

Vor kurzem wurde gefunden, dass Isopropyl-isonikotinsäurehydrazid (Iproniazid, «Marsilid»*) günstige Wirkung bei Angina pectoris ausübt. Der therapeutische Effekt tritt etwa 3–10 Tage nach täglicher Zufuhr von 3×50 mg des Medikamentes ein¹. Der Wirkungsmechanismus von Iproniazid besteht möglicherweise in Hemmung der Monoaminoxidase. Nach bisherigen Untersuchungen scheint Iproniazid *in vivo* dieses Enzym vor allem im Gehirn zu hemmen. Es kommt dabei zu Anstieg von endogenen Katecholaminen und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). In anderen Organen (zum Beispiel im Darm) hat Iproniazid geringere Wirkung auf den Monoaminstoffwechsel².

Über den Einfluss von Iproniazid auf den Katecholamingehalt des Herzens bestehen bisher keine systematischen Untersuchungen. Deshalb wurde diese Frage in der vorliegenden Arbeit bei verschiedenen Tierspezies geprüft. Dabei erfolgte auch Vergleich der Wirkung von Iproniazid und Isoniazid (Isoniazid, «Rimifon»*). Die letztere Substanz ist chemisch dem Iproniazid nahe verwandt, hemmt aber Monoaminoxidase *in vitro* in viel geringerem Masse³. Die Bestimmung der Katecholamine im Gesamtherzen wurde spektrophotofluorimetrisch nach Extraktion und Oxydation mit Jod ausgeführt⁴.

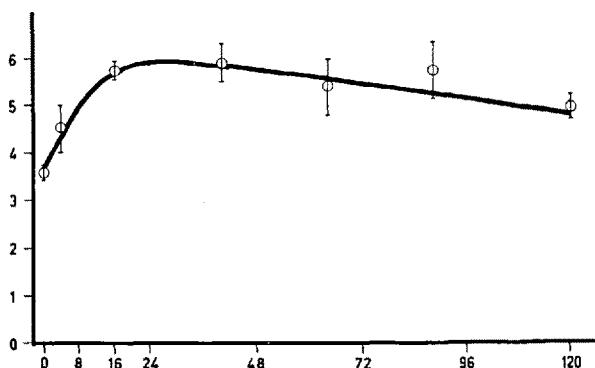


Abb. 1. Einfluss von Iproniazid auf den Katecholamingehalt des Herzmuskels bei 250–350 g schweren Meerschweinchen.

Ordinate: Katecholaminkonzentration im Herzmuskel in $\mu\text{g}/\text{g}$.
Abszisse: Zeit nach intraperitonealer Injektion von 100 mg/kg Iproniazid.

Die Punkte bedeuten die Mittelwerte aus je 4–32 Bestimmungen.
Vertikale Linien: mittlere quadratische Abweichung.

Nach einmaliger Injektion von 100 mg/kg Iproniazid ergab sich bei Meerschweinchen ein im Vergleich zur Norm signifikant erhöhter Katecholamingehalt des Herzens ($p < 0,01$), der vor allem Noradrenalin betraf (Abb. 1). Bei Mäusen bewirkten 2×100 mg/kg Iproniazid,

im Abstand von 8 h intraperitoneal injiziert, ebenfalls signifikante Zunahme der Katecholamine im Myokard. Der Anstieg war jedoch geringer als bei Meerschweinchen (Anstieg um $30 \pm 7\%$, $p < 0,01$; Messung 24 h nach der ersten Iproniazid-Injektion). Bei Kaninchen und Ratten kam es nach 100–150 mg/kg Iproniazid lediglich zu einem nicht signifikanten durchschnittlichen Katecholaminanstieg von etwa 15% ($p > 0,05$). Der Katecholamingehalt zeigte bei Meerschweinchen Abhängigkeit von der Iproniazid-Dosis (Abb. 2); er hatte etwa 16 h nach Applikation von 100 mg/kg Iproniazid das Maximum erreicht und war 120 h nach Injektion dieser Dosis immer noch signifikant erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 1). 30 mg/kg Isoniazid bewirkten keinen, 100 mg/kg Isoniazid nur schwach signifikanten Katecholaminanstieg ($0,05 > p > 0,02$) (Abb. 2).

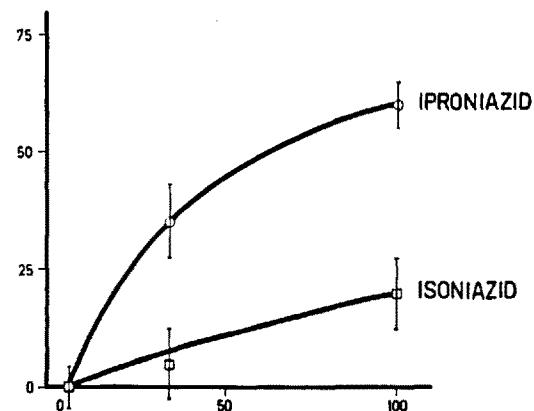


Abb. 2. Einfluss von Iproniazid und Isoniazid auf den Katecholamingehalt des Herzens von Meerschweinchen.

Ordinate: Zunahme des Katecholamingehaltes im Herzmuskel in % des Normalwertes 16 h nach intraperitonealer Injektion der Drogen.

Abszisse: Dosis von Iproniazid, bzw. Isoniazid in mg/kg.
Die Punkte bedeuten die Mittelwerte aus je 4–32 Bestimmungen.
Vertikale Linien: mittlere quadratische Abweichung.

Die beschriebenen Versuche zeigen, dass Iproniazid *in vivo* bei Meerschweinchen den Katecholaminstoffwechsel des Herzens in ähnlicher Weise beeinflusst wie denjenigen des Gehirns. Eine elektive Wirkung von Iproniazid auf das Gehirn ist also hier nicht vorhanden. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf Hemmung der Monoaminoxidase, was zu verzögertem Abbau und Akkumulation der Katecholamine führt. Isoniazid, eine Substanz, die *in vitro* die Monoaminoxidase nur geringgradig hemmt, bewirkt im Vergleich zu Iproniazid lediglich schwachen Anstieg der Katecholamine.

Die günstige Wirkung von Iproniazid bei Angina pectoris hängt möglicherweise mit der Beeinflussung des Katecholaminstoffwechsels im Herzen kausal zusammen. Dafür spricht der Befund, dass mit Isoniazid bei Angina pectoris kein sicherer therapeutischer Effekt erzeugt werden konnte⁵. Ferner würde der protrahierte Effekt von Iproniazid auf den Monoaminstoffwechsel des Herzens die kumulative Wirkung kleiner Iproniazid-Dosen beim Menschen erklären, womit der langsame Wirkungseintritt des Medikamentes bei Angina pectoris wahrscheinlich zusammenhängt.

Die Annahme eines direkten günstigen Effektes der Katecholamine bei Angina pectoris steht allerdings in

* Fabrikmarke.

¹ T. CESAR MAN, Arch. Inst. Cardiol. Mexico 27, 563 (1957); Circulation (im Druck).

² S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH und D. F. BOGDANSKI, Ann. N. Y. Acad. Sci. 68, 602 (1957). — A. PLETSCHER, Exper. 12, 479 (1956); Helv. physiol. Acta 14, C76 (1956); Schweiz. med. Wschr. 87, 1592 (1957).

³ E. A. ZELLER und J. BARSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 87, 459 (1952). — R. W. SCHAYER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 60 (1953). — G. VIOILLIER, E. QUIRING und H. STAUB, Helv. chim. Acta 36, 724 (1953).

⁴ P. A. SHORE und J. S. OLIN, J. exp. Path. Pharm. (im Druck).

⁵ T. CESAR MAN, persönliche Mitteilung.

Widerspruch mit der Theorie von RAAB⁶. Danach wirken Katecholamine ungünstig auf den Stoffwechsel des Myokards, was bei Entstehung von Angina pectoris eine ursächliche Rolle spielen soll. Sofern diese Hypothese richtig ist, kann man sich auch denken, dass für die schädigende Herzwirkung ein Abbauprodukt der Katecholamine verantwortlich ist, dessen Entstehung infolge Iproniazid-Wirkung gehemmt wird. Ferner bestünde die Möglichkeit, dass Iproniazid die für den Herzstoffwechsel schädliche Freisetzung von gebundenen Katecholaminen hemmt. Durch beide Mechanismen wäre die festgestellte Erhöhung des Katecholamin gehaltes erklärt. Die Frage eines eventuellen Zusammenhangs zwischen Erhöhung des Katecholamingerhaltes im Herzen und günstiger Wirkung von Iproniazid bei Angina pectoris muss weiter abgeklärt werden.

A. PLETSCHER

Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 12. November 1957.

Summary

Iproniazid causes a marked prolonged rise in the catecholaminecontent of the heart of guinea pigs. Iso- niazid has a much weaker activity in this respect. This effect of iproniazid on the catecholamines of the heart is less marked in other animal species than in guinea pigs.

⁶ Literatur siehe: W. RAAB, Die Medizinische 1953, V; 1957, I. - Advances in Cardiology, Vol. I (S. Karger Verlag, Basel und New York 1956), S. 65.

Erythropoiesis in Nephrectomized Dog

The occurrence of anemia in cases of chronic renal insufficiency is a well-known fact; in these cases, the bone marrow is morphologically normal. In acute renal insufficiency, the situation is quite different. RICHET et al.¹ and ourselves observed erythroblastopenia in the marrow although nitrogen retention was similar to that of chronic cases.

In each of the 6 dogs observed up to now, disappearance of bone marrow erythroblasts was noted (see the Table).

Dogs No.	% erythroblasts										
	Before nephrectomy	Days after nephrectomy									
		1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th
1	43.6					0			0		
2	39.8					0					
3	20.7	1	0			0		0		0	
4	35.7					0					
5	41.6		1	1	0.5	0	0	0			
6	14.4			1	0	0	0				

In order to elucidate the mechanism of this phenomenon, we studied the erythropoiesis of nephrectomized dogs. These animals were kept alive for 10 to 15 days

¹ G. RICHET, D. ALAGILLE, and E. FOURNIER, Presse méd. 62, 50 (1954).

² A. GROLLMAN, L. B. TURNER, and J. A. MCLEAN, Arch. int. Med. 87, 379 (1951).

by use of peritoneal dialysis. The first nephrectomy was performed 10 to 20 days before the second. After the second nephrectomy, the dogs were dialysed twice or thrice daily, according to the procedure of GROLLMAN et al.². Bone marrow was drawn regularly by iliac crest puncture.

The study of incorporation rate of Fe⁵⁹, in erythrocytes confirms the absence of erythropoiesis in bilaterally nephrectomized dogs.

These results suggest that the kidney is at the origin of a highly potent erythropoietic factor. Nevertheless this hypothesis needs confirmation and further work is now being performed on the subject in this laboratory.

J. P. NAETS

Medical Clinic and Laboratory of Experimental Medicine, Brussels, August 1, 1957.

Résumé

On observe souvent chez l'homme anurique de l'érythroblastopénie médullaire alors que dans l'insuffisance rénale chronique la moelle est normale, bien que la rétention de produits toxiques soit la même dans les deux cas.

Nous avons observé chez le chien néphrectomisé une disparition rapide des érythroblastes de la moelle osseuse; cet arrêt de l'érythropoïèse a été confirmé par l'étude de l'incorporation du Fe⁵⁹ chez ces animaux.

Nous en déduisons que le rein est probablement la source d'un principe érythropoïétique très actif.

Les variations de Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺ et [H⁺] du sang chez l'homme

Sous sa forme traditionnelle, la notion d'homéostasie suppose un milieu intérieur «fixe», selon la terminologie bernardienne, ou des variations «infinitesimales», pour employer un vocabulaire plus récent. Or, la variabilité se mesure et, comme nous l'avons montré dans quelques publications antérieures, en physiologie elle offre toute une gamme, allant de la stabilité relative aux amples oscillations qui distinguent la plupart des caractères biochimiques¹.

Dans cette note nous allons reprendre, sur des données plus nombreuses et avec un traitement plus précis, l'étude des variations du sodium, du calcium et du potassium plasmatiques. Nous compléterons cet exposé par un sondage concernant les ions hydrogène qu'on invoque d'habitude pour illustrer la parfaite constance du milieu intérieur.

Pour le sodium, le calcium et le potassium, les analyses ont été faites sur deux échantillons de sang prélevés avec un intervalle de temps très court sur un groupe d'hommes adultes, puis, avec un intervalle d'une ou deux semaines, sur un deuxième groupe, moins nombreux, mais de composition tout à fait semblable.

Les résultats ainsi obtenus permettent de connaître directement les variations interindividuelles et d'une manière indirecte, par les coefficients de fidélité, les fluctuations des individus. Ces résultats sont réunis dans le premier tableau:

¹ E. SCHREIDER, Biotypologie 13, 20 (1952); Nature 171, 339 (1953). - M. SAINT-SAENSET E. SCHREIDER, Biotypologie 18, 215 (1957).