

Die Wirkung des 6-Allyl-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepins («Ilidar» Roche) auf die Glomerulardurchblutung des Kaninchens

Intravenös verabreichtes «Ilidar» Roche (6-Allyl-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin) macht bei Menschen und Hunden in einigen Fällen signifikante Erhöhung der renalen Plasmadurchströmung (THÖLEN, BERNSTEIN und GÜRTLER¹; HANDLEY und MOYER²). Wie aus den Tierversuchen hervorgeht, ist die Verbesserung der Nierendurchblutung auf die, durch Ilidar bedingte, starke Verminderung des renalen Gefäßwiderstandes zurückzuführen. Um die Wirkungsweise des Ilidar auf die Nierendurchblutung weiter abzuklären, wurde die Glomerulardurchblutung von Kaninchennieren nach Ilidar-Injektion mit Kontrollen verglichen.

Methode. Allgemeines Prinzip: Der fluoreszierende Farbstoff Thioflavin-S³ wird unmittelbar nach intravenöser Injektion von den Gefäßwänden aufgenommen. Die Blutgefäße sind im Ultraviolettsichtbar. Auf diese Weise ist es zum Beispiel in der Niere möglich, die Glomerulardurchblutung zu untersuchen (SCHLEGEL⁴; SCHLEGEL und MOSES⁵).

Durchführung: Nach 24stündigem Hungern wurden 2,5 bis 3,5 kg schwere Kaninchen mit 0,06 g/kg Dial intravenös narkotisiert. Fixierung einer Kanüle in einer der Vv. jugulares. Eröffnung der Bauchhöhle durch Median-schnitt. Umschlingen beider Aa. und Vv. renales mit je einem Faden, dessen Enden der geschlossenen Bauchwunde vorgelagert wurden. 30 min nach Schliessen der Bauchwunde intravenöse Injektion (Injektionsdauer 3 min) von

- 1 ml/kg 0,9% NaCl-Lösung (Kontrollgruppe, 5 Tiere), oder
- Ilidar-Lösung (Gruppe A: 2,5 mg/kg Ilidar; 4 Tiere. Gruppe B: 5 mg/kg Ilidar; 5 Tiere. Gruppe C: 10 mg/kg Ilidar; 2 Tiere, 3 Tiere sind unmittelbar nach der Ilidar-Injektion gestorben).

Nach 1 min intravenöse Injektion einer 4-prozentigen Thioflavin-S-Lösung (1 ml/kg in 3 s). 3 s später Unterbinden der Nierengefäße. Entnahme beider Nieren. Längsschnitt im Bereich der grössten Zirkumferenz. Beleuchten der Schnittfläche mit Ultraviolettsicht. Zählen der Glomerula mit Hilfe eines Netz-Okularmikrometers. Pro Niere wurden 5 gleichmässig verteilte Rindenbezirke von 4,5 mm Länge und, je nach Ausdehnung der Nierenrinde, ungefähr 4 mm Tiefe ausgezählt. Die durchschnittliche Zahl der Glomerula wurde pro mm Nierenumfang berechnet.

Resultate. Aus der Tabelle geht hervor, dass zwischen der Dosierung des Ilidar und der Zahl der gegenüber den Kontrollen zusätzlich durchbluteten Glomerula eine statistisch gesicherte Abhängigkeit besteht. Bei 5 mg/kg Ilidar ist die maximale pharmakodynamische Wirkung des Ilidar auf die Glomerulardurchblutung erreicht.

¹ H. THÖLEN, A. BERNSTEIN und A. GÜRTLER, Schweiz. med. Wschr. 85, 1192 (1955).

² C. A. HANDLEY und J. H. MOYER, J. Pharm. exp. Ther. 110, 277 (1954).

³ Der Farbstoff Thioflavin-S wurde uns von Hartmann-Leddon & Co., Philadelphia, zur Verfügung gestellt.

⁴ J. U. SCHLEGEL, Anat. Rec. 105, 433 (1949).

⁵ J. U. SCHLEGEL und J. B. MOSES, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 832 (1950).

Beziehung zwischen Dosierung des Ilidar und der Zahl der sichtbaren Glomerula.

Gruppe	Dosierung des Ilidar mg/kg	Anzahl der Tiere	Zahl der Glomerula pro mm der Rindenperipherie		
			Mittelwert	Standardabweichung	p*
Kontrollen	0	5	23 (1)	± 2,2	0,1 0,01
A	2,5	4	26 (1,16)	± 2,2	
B	5	5	29 (1,26)	± 3,5	
C	10	2 (3)	29 (1,26)	—	

* Errechnet nach dem t-Test von STUDENT.

Die Differenz zwischen den Werten beider Nieren des gleichen Tieres betrug durchschnittlich 8,5% des tieferen Wertes.

Diskussion. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die bei Hunden beobachtete Steigerung der Nierendurchblutung durch Ilidar. Ilidar bewirkt die Eröffnung vorher nicht durchbluteter Glomerula. Ob der bei einigen Patienten mit chronischer Nephropathie festgestellten Verbesserung der Nierendurchblutung durch Ilidar der selbe Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, kann mit den vorliegenden Versuchen nicht entschieden werden.

U. LANZ und H. THÖLEN

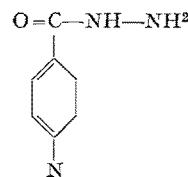
Medizinische Universitätsklinik Basel, 26. November 1957.

Summary

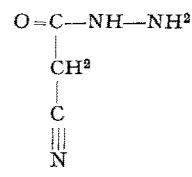
In the rabbit, an injection of Ilidar significantly increases the number of glomerula participating in the circulation in comparison with controls.

Hydrazide de l'acide cyanacétique et temps de saignement moyen chez le lapin

C'est en 1952 que l'hydrazide de l'acide isonicotinique (INH) fit son apparition dans la thérapeutique antituberculeuse. En cette même année, VALDECASAS *et al.*¹, partant de l'hypothèse que l'activité tuberculostatique de l'INH ne dépendait pas de la présence du cycle azoté pyridinique, de toxicité élevée, mais plutôt de la position relative de l'azote pyridinique et de la chaîne latérale, aboutirent à la découverte de la cyanacétylhydrazide (CAH)²:



Isonicotylhydrazide (INH)



Cyanacétylhydrazide (CAH)

¹ F. G. VALDECASAS *et al.*, Med. Clin. 4, 275 (1952).

² En Suisse, l'étude expérimentale de HARTL³ mit en évidence l'effet tuberculostatique de cette substance employée, depuis, dans la thérapie de la tuberculose pulmonaire et uro-génitale.

³ W. HARTL, Schweiz. Z. Tuberk. 1, 65 (1954).

Tableau I. Hydrazide de l'acide cyanacétique. Doses quotidiennes en mg/kg

50 mg/kg				100 mg/kg			
Lapin N°	T.S.M. au départ s	T.S.M. après 7 jours s	Différences s	Lapin N°	T.S.M. au départ s	T. S. M. après 7 jours s	Différences s
1	340	312	- 28	1	370	335	- 35
2	279	279	0	2	342	335	- 7
3	329	341	+ 12	3	237	336	+ 9
4	291	315	+ 24	4	357	317	- 40
5	384	354	- 30	5	390	381	- 9
6	325	315	- 10	6	312	324	+ 12
Moyennes	324	319	- 5	Moyennes	349	338	- 11

Etant donné l'analogie entre ces deux substances et l'effet hémorragique signalé pour l'INH - que nous avons pu nous-mêmes contrôler expérimentalement⁴ -, il nous a paru intéressant de vérifier également l'action éventuelle du CAH sur le temps de saignement moyen chez le lapin.

Méthode de travail. Nous avons utilisé des lapins adultes, pesant approximativement 2 kg, sans distinction de sexe, et avons déterminé les temps de saignement moyens (T. S. M.) des animaux par la technique de ROSKAM⁵. La mesure du temps de saignement s'effectue tout d'abord à l'oreille droite, avant l'administration de la substance, puis à l'oreille gauche, après le traitement. Nos essais ont été faits avec la substance pure d'hydrazide de l'acide cyanacétique, instillée en solution aqueuse par sonde œsophagienne. La durée du traitement a été fixée à 7 jours pour tous les animaux.

Résultats. Les résultats obtenus avec des doses de 50 mg/kg et de 100 mg/kg sont récapitulés dans le Tableau I.

L'examen de ces chiffres permet de déduire que la CAH ne produit pas de variations appréciables des temps de saignement moyens supérieurs aux erreurs inhérentes à la méthode de contrôle. Signalons, à titre comparatif, que l'administration, 7 jours durant, de doses variables d'INH détermine chez le lapin les modifications suivantes du temps de saignement:

Tableau II

Isoniazide (mg par kg et par jour)	Temps de saignement après 7 jours de traitement (fluctuations en %)
10	- 3
25	+ 18
50	+ 25
100	+ 64

En conclusion, l'hydrazide de l'acide cyanacétique ne provoque pas, aux doses utilisées, une prolongation des temps de saignement moyens chez le lapin, contrairement à ce qui se produit avec l'isoniazide.

A. ESTÈVE et J. LAPORTE

Laboratoire du Dr Estève, Barcelone (Espagne), par MM. A. Estève, Dr en Pharmacie, membre de la «Real Academia de Farmacia» et J. Laporte, Dr en Médecine,

collaborateur du «Consejo Superior de Investigaciones Científicas», le 8 novembre 1957.

Summary

Having regard to the tendency to haemorrhage when isonicotine acid hydrazide treatment is being applied, the authors have endeavoured to verify whether such effect is also produced by cyanacetic acid hydrazide. The measure of the mean bleeding times of rabbits (ROSKAM method), at the dosage of 50 and 100 mg/kg, shows that the latter drug does not increase the same, differing in this from isonicotinic acid hydrazide.

Nachweis einer reflektorischen Natur der Jodazetat-Miosis

Jodazetat erzeugt in Dosen von 20 bis 40 mg/kg beim Säuger eine histologisch nachweisbare Schädigung der Photorezeptoren¹. Bei Mikroelektrodenableitungen der Impulse von Einzelfasern des intrakraniellen N. opticus der Katze konnte festgestellt werden, dass nach intravenöser Jodazetatinjektion eine vorübergehende enorme Steigerung der Spontanaktivität auftritt, die von einer partiellen oder kompletten Auslösung der gesamten visuellen Aktivität gefolgt ist². Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass dieser Erscheinung ein irreversibler Vorgang im Sinne einer Dauerdepolarisation retinaler Strukturen zugrunde liegt.

Unmittelbare Folge einer Jodazetatinjektion ist eine kurzdauernde maximale Pupillenverengung, die bereits von NOELL³ beobachtet und mit einer gesteigerten Aktivität retinaler Neurone in Zusammenhang gebracht wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst geprüft, ob die erwähnte Miosis tatsächlich über die Retina ausgelöst und damit reflektorischer Natur ist, oder ob sie auf einer direkten Wirkung des Jodazetats auf die Iris bzw. auf zentralen Effekten beruht. Im erstgenannten Fall war ferner die Frage zu untersuchen, ob die Pupillenverengung auf eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit oder auf eine direkte Erregung der Retina durch Jodazetat zurückzuführen ist.

Die Versuche wurden bei 6 Katzen (2,30-2,90 kg) unter analogen Bedingungen durchgeführt, wie sie in den vorwähnten elektrophysiologischen Untersuchungen² be-

¹ G. SCHUBERT und H. BORNSCHEIN, Exper. 7, 461 (1951). - W.K. NOELL, J. cell. comp. Physiol. 40, 25 (1952).

² H. BORNSCHEIN, Z. Biol. (im Druck).

³ W. K. NOELL, USAF Proj. Rep. No. 21-1201-0004 (1953).

⁴ A. ESTÈVE et J. LAPORTE, Therapie 12, 510 (1957).

⁵ J. ROSKAM et M. POWEN, Arch. inter. Pharmacodyn. 57, 450 (1937).