

hypotensiven Eigenschaften eine geringe Toxizität auf, vor allem bei oraler Applikation.

Es scheint uns bemerkenswert, dass unter diesen Stoffen, die sich alle durch eine mehr oder weniger starke sympathicolytische Wirkung auszeichnen, einige Vertreter starke hypertensive Wirkung zeigen, wobei diese vor allem in der Gruppe der Indolderivate anzutreffen sind. Die Substanz XIII, das 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol zeichnet sich von diesen Substanzen durch stärkste Wirkung aus.

H. L. KÜNG und W. SCHINDLER

Forschungslaboratorien der J. R. Geigy A.G., Basel,  
15. November 1958.

### Summary

A series of new substituted indole derivatives was prepared, all of which were distinguished by sympathicolytic activity. A number of these substances, mainly those from the group of indoline derivatives, have a hypotensive action. Others, especially those from the group of indole derivatives, have a hypertensive action.

## Über die Kreislaufwirkung des 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol (G 27032) beim gesunden Menschen

In 48 Versuchen haben wir den adrenolytischen sowie arterenolytischen Effekt des 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -

naphthylindol (G 27032)<sup>1,2</sup> (gegenüber einer konstanten Adrenalin- und Arterenoldosis von 25  $\gamma$  (Injektionsdauer 15 s) bei gesunden Menschen geprüft. Die wirksame Dosis des Präparates, bei der eine erhebliche Abschwächung oder Aufhebung der Katecholaminkreislaufwirkung eintritt, wurde mit derjenigen von 20 mg Phentolamin<sup>3</sup> verglichen. Die Injektionen erfolgten intravenös bei der liegenden Versuchsperson. Für die Untersuchungen haben sich Kollegen und Studenten freiwillig zur Verfügung gestellt. Injektionsdauer von 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol und Phentolamin: 90 s. Zur Objektivierung der Kreislaufeffekte registrierten wir den arteriellen Druck mit dem Lilly-Kondensatormanometer (Firma Technitrol Engineering Comp., Philadelphia) und intraarteriellem Katheter. Pulsfrequenzschreibung nach MATTHES<sup>4</sup>. An zwei Versuchspersonen wurde die Wirkung von 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol auf die Haut und Muskeldurchblutung untersucht. Methodik: Kalorimetersonde und Strömungskalorimeter nach HENSEL<sup>5</sup>.

### Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Nach Gabe von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol tritt bei gesunden Menschen eine erhebliche Abschwächung oder Aufhebung der Adrenalin- und Arterenol-Kreislaufwirkung ein (Abb.).

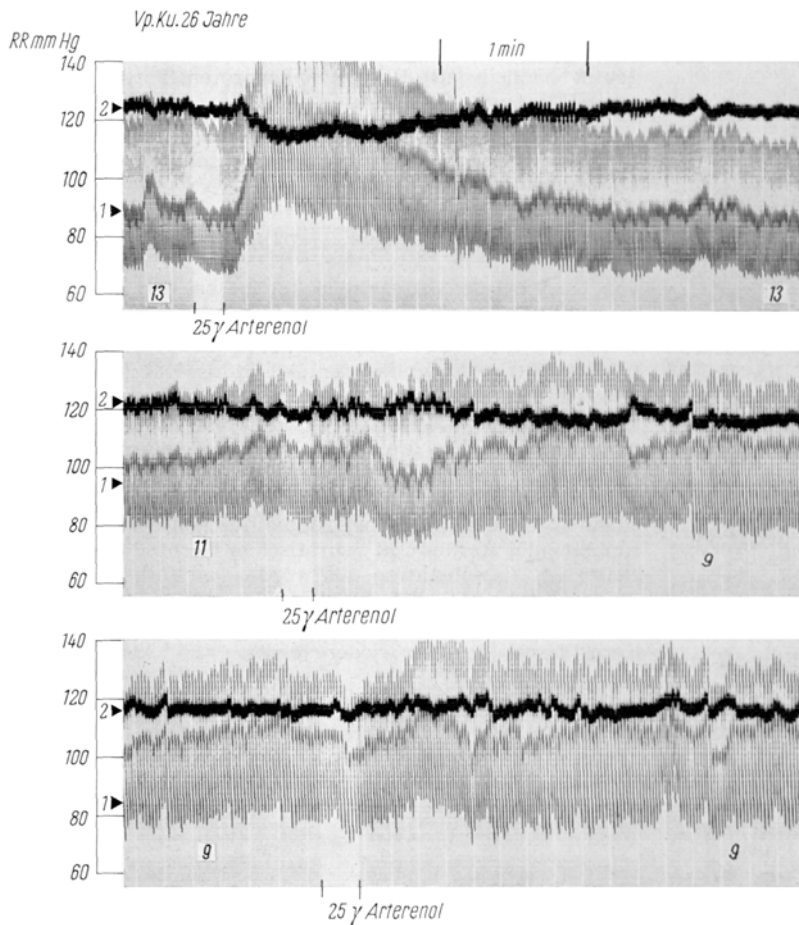
<sup>1</sup> H. L. KÜNG und W. SCHINDLER, Exper. 15, 66 (1959).

<sup>2</sup> Diese Substanz wurde uns freundlicherweise von der Firma J. R. Geigy A.G. zur Verfügung gestellt.

<sup>3</sup> Phentolamin = Regitin CIBA.

<sup>4</sup> K. MATTHES, Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden (Stuttgart 1951).

<sup>5</sup> H. HENSEL und J. RUEF, Pflügers Arch. 259, 267 (1954). – H. HENSEL, Z. exp. Med. 117, 587 (1951).



Obere Kurve:

Arterenol-Kreislaufwirkung (25  $\gamma$  in 15 Sekunden intravenös) vor Injektion von 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol.

Mittlere Kurve:

Arterenolytischer Effekt. Arterenolwirkung 5 min nach Injektionsende von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol.

Untere Kurve:

Arterenolwirkung 20 min nach Injektionsende von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol.

1. Blutdruck -- 2. Pulsfrequenz

Die auf der Kurve eingetragenen Zahlen geben die Frequenz für je 10 s wieder.

2. Die gleiche Wirkung kann mit 20 mg Phentolamin erzielt werden (vergleichende Untersuchungen gleicher Dosen von Phentolamin und 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol bei derselben Versuchsperson: 16 Versuche).

3. Der arterenolytische und adrenolytische Effekt wurde durch wiederholte Injektionen von Adrenalin und Arterenol bei beiden Präparaten für die Dauer von mindestens 20 min nachgewiesen.

4. Im Gegensatz zu Phentolamin beobachtet man nach 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol bei der Mehrzahl der Personen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Abnahme der Herzschlagfolge. Diese Feststellung bezieht sich nur auf einen Vergleich der Pulsfrequenzwerte vor der Injektion von 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol mit denjenigen vor den nachfolgenden Adrenalin- oder Arterenolinjektionen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in jedem Versuch mit einer Adrenalin- oder Arterenolinjektion begonnen wurde und die Gaben von 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol erst nach Abklingen des Katecholaminkreislauffektes (Blutdruck- und Pulsfrequenz-Normalisierung) erfolgten.

5. Auch die während einer Arterenol- oder Adrenalin-Dauerinfusion auftretenden Blutdruckänderungen werden durch 1-Imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindol aufgehoben trotz Fortsetzung der Infusion (Dauerinfusionsdosis 30  $\gamma$ /min).

K. MECHELKE und E. NUSSER

Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, 15. November 1958.

Summary

In healthy human subjects, 1-imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindole, like phentolamine, can greatly weaken or completely abolish the effect of adrenaline or nor-adrenaline on the circulation. In contrast to phentolamine, however, 1-imidazolinylmethyl-2- $\beta$ -naphthylindole causes a decrease in heart-rate.

Über den Nukleinsäuregehalt  
des normalen  
und hypertrophischen Kaninchenherzens<sup>1</sup>

In der hypertrophischen Herzmuskelfaser ist die Kern-Plasma-Relation zuungunsten des Zellkernes verändert (LINZBACH<sup>2</sup>). Obwohl auch die Kerne während der Hypertrophie wachsen und sich amitotisch teilen können, nimmt bei fortschreitender Zunahme der Muskelmasse das Kernvolumen nur in geringerem Masse zu als das Faservolumen. Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, dass sich bei der Hypertrophie auch der Gehalt des Myokards an Desoxyribonukleinsäuren ändern wird, da DNS nur im Zellkern, und zwar in den Chromosomen vorkommt.

Diese Frage wurde an Kaninchenherzen untersucht, bei denen durch künstliche Aorteninsuffizienz eine Hypertrophie des linken Ventrikels verursacht wurde. Die Aorteninsuffizienz wurde durch Zerstörung einer Semilunarklappe von der rechten Arteria carotis aus unter Druckkontrolle erzeugt. Die linken Ventrikel von 9 operierten Tieren wurden 6 Monate nach dem Eingriff auf ihren Gehalt an Ribonukleinsäuren (RNS-P) und Desoxyribonukleinsäuren (DNS-P) mit der Methode von SCHMIDT und THANNHAUSER<sup>3</sup> untersucht. Die Phosphorbestimmungen wurden mit der Methode von FISKE und

Tabelle I

	Normal	Hypertrophie
Tiergewicht (kg) . . . . .	3,4	3,8
Herzgewicht (g) . . . . .	8,6	13,0
Ventrikelgewicht (g) . . . . .	7,0	11,0
(links + rechts)		
Herzgewicht (g) . . . . .	2,5	3,4
Tiergewicht (kg) . . . . .		
Blutdruckamplitude (Carotis) mm Hg	20	49

SUBBAROW<sup>4</sup> ausgeführt. 12 normale Tiere dienten zum Vergleich. Es wurden nur männliche Tiere verwendet. Das Ausmass der durch die Operation hervorgerufenen Hypertrophie geht aus Tabelle I hervor. Herzgewicht, Ventrikelgewicht und der Index Herzgewicht/Tiergewicht sind bei den Tieren mit Aorteninsuffizienz deutlich erhöht. Die Blutdruckamplitude der operierten Tiere ist im Durchschnitt um fast 150% erhöht.

Tabelle II

Mittelwerte und mittlere Fehler der Nukleinsäure-Anteile von 12 normalen und 9 hypertrophischen linken Ventrikeln.  
mg P/100 g Frischgewicht

	Normal	Hypertrophie
Gesamt-P . . .	36,41 $\pm$ 1,0299	35,93 $\pm$ 1,7672
Anorg.-P . . .	1,95 $\pm$ 0,2414	1,77 $\pm$ 0,2159
DNS-P . . . .	8,71 $\pm$ 0,2916	6,81 $\pm$ 0,2963
RNS-P . . . .	25,76 $\pm$ 0,8785	27,36 $\pm$ 1,4294

In Tabelle II sind die Ergebnisse der Nukleinsäurebestimmungen zusammengefasst. Gesamtphosphor bedeutet Nukleinsäure-P + Phosphorprotein-P. Anorganischer P bedeutet Phosphoprotein-P.

Beim Gesamt-P und anorganischen P liegen keine statistisch wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Tiergruppen vor. Bei den DNS und RNS unterscheiden sich die Mittelwerte der Normaltiere wesentlich von den hypertrophischen Herzen (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1%). Das Verhältnis DNS-P/RNS-P verschiebt sich von 1:2,9 bei den Kontrollen auf 1:4 bei den hypertrophischen Herzen.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass bei einer Hypertrophie mittleren Grades der Gehalt des Myokards an Desoxyribonukleinsäuren gegenüber normalem Myokard vermindert ist, während der Ribonukleinsäuregehalt erhöht erscheint. Das Verhalten der DNS entspricht den Erwartungen, da der DNS-Gehalt der Zelle sich normalerweise nur durch Mitose vermehrt, während die Massenzunahme bei der Herzhypertrophie nur von der Grössenzunahme des Kernes und amitotischen Kernteilungen begleitet ist. Es scheint so, als würde das Verhältnis der nur im Zellkern lokalisierten DNS zur RNS, die in Kern und Zytoplasma gefunden wird, die Veränderungen der Kern-Plasma-Relation wiedergeben.

Einzelheiten der Methodik, Einzeldaten und weitere Versuchsergebnisse werden an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt.

H. NOWY, H. D. FRINGS und K. REY<sup>5</sup>

Medizinische Poliklinik der Universität München,  
15. Oktober 1958.

<sup>1</sup> Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.  
<sup>2</sup> A. J. LINZBACH, Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1 (Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955), p. 180.  
<sup>3</sup> G. SCHMIDT und S. J. THANNHAUSER, J. biol. Chem. 161, 83 (1945).

<sup>4</sup> C. H. FISKE und Y. SUBBAROW, J. biol. Chem. 66, 375 (1925).  
<sup>5</sup> K. REY, Diss., München 1958.