

Influence of Iproniazid Pretreatment on Formation of Gastric Ulcers by Reserpine in the Rat

Reserpine, besides its effects on the central nervous and cardiovascular system, has an important influence on the gastro-intestinal tract. This drug stimulates gastric secretion and motility¹⁻⁶ and increases the production of gastric hemorrhagic erosions after ligation of the pylorus in rats^{7,8}. It has been demonstrated that this substance releases serotonin from the brain and intestines^{9,10}. The central nervous effects of reserpine are markedly changed after pretreatment with iproniazid, an inhibitor of monoamine oxidase, which prevents the decreases of serotonin in the brain by reserpine^{11,12}. This suggests that the central pharmacological actions of reserpine might be due at least partly to alterations in the monoamine metabolism in the brain¹³.

The study of the influence of pretreatment with iproniazid (Marsilid^R) on the gastro-intestinal effects of reserpine might give additional informations on the working mechanism of reserpine.

In a first series of experiments, the possible inhibitory influence of iproniazid-pretreatment on the production of gastric erosions in the Shay-rat preparation was examined. 60 rats were divided in 3 groups. One group served as a control, a second group received 5 mg/kg reserpine intraperitoneally at the time of the ligation of the pylorus, and the third group was injected with iproniazid (100 mg/kg intraperitoneally 5 h before ligation of the pylorus) and reserpine (5 mg/kg at the time of pyloric ligation). Ligation of the pylorus was performed under light ether anesthesia. At least 48 h prior to operation all food had been removed. Water was withheld from the time of operation until sacrifice. 7½ h after the pylorus ligation, the rats were killed, their stomach removed, the accumulated gastric juice collected, and the gastric mucosa examined for ulcers or erosions.

The results show that iproniazid markedly inhibits the production of gastric hemorrhagic erosions by reserpine. Indeed, while all the animals which had received reserpine alone, showed hemorrhagic erosions of the glandular part of the stomach [antrum and (or) corpus] 7½ h after pyloric ligation, no such lesions were observed in the reserpine animals which had been pretreated with iproniazid. The rats of the control group also did not show gastric erosions after the same time interval.

¹ M. L. CLARK and E. M. SCHNEIDER, *Gastroenterology* 29, 877 (1955).

² B. J. HAVERBACK, T. D. STEVENSON, A. SJOERDSMA, and L. L. TERRY, *Amer. J. med. Sci.* 230, 601 (1955).

³ A. J. PLUMMER, A. E. EARL, J. A. SCHNEIDER, J. TRAPOLD, and W. E. BARRETT, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 59, 8 (1954).

⁴ E. W. BARRETT, R. A. RUTLEDGE, and B. ROGIE, *Fed. Proc.* 13, 334 (1954).

⁵ W. E. BARRET, A. J. PLUMMER, E. A. EARL, and B. ROGIE, *J. Pharmacol.* 113, 3 (1955).

⁶ J. LA BARRE and CH. LIEBER, *C. R. Soc. Biol.*, Paris 151, 1449 (1957).

⁷ J. LA BARRE and J. J. DESMAREZ, *C. R. Soc. Biol.*, Paris 151, 1451 (1957).

⁸ I. LEUSEN and E. LACROIX, *Arch. int. Pharmacodyn.*, in press (1958).

⁹ A. PLETSCHER, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, *Science* 122, 374 (1955).

¹⁰ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER, and P. A. SHORE, *Science* 122, 968 (1955).

¹¹ H. BESENDORF and A. PLETSCHER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 14, 383 (1956).

¹² A. PLETSCHER, *Exper.* 12, 479 (1956).

¹³ P. A. SHORE, J. A. R. MEAD, R. G. KUNTZMAN, S. SPECTOR, and B. B. BRODIE, *Science* 126, 1063 (1957).

The mean values of the pH, free acidity, and total volume of the collected gastric juice showed no significant difference between the reserpine group and the iproniazid-reserpine groups.

It has been found that the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan inhibits gastric acid secretion¹⁴. Yet, consistently lesions of the glandular portion of the gastric mucosa were found in rats after a single injection of a high amount of this substance¹⁵. Reserpine on the other hand, which decreases and liberates the serotonin in the gastro-intestinal tract, increases gastric acid secretion and ulcer formation. Iproniazid, which is known to interfere with the metabolism of the monoamines inhibits the production of gastric erosions by reserpine. The possibility exists that this protective effect depends on the interference of this substance with serotonin metabolism.

I. LEUSEN, E. LACROIX, and G. DEMEESTER

Laboratory of Physio-Pathology of the University of Ghent, October 9, 1958.

Résumé

Chez le rat à pylore lié, la réserpine (5 mg/kg) provoque l'apparition précoce d'ulcérations gastriques. Ce phénomène fait défaut si les rats ont été traités préalablement par l'iproniazide, un inhibiteur de la monoamino-oxydase.

¹⁴ B. J. HAVERBACK, D. F. BOGDANSKI, and C. A. M. HOGBEN, *Gastroenterology* 34, 188 (1958).

¹⁵ B. J. HAVERBACK and D. F. BOGDANSKI, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, N. Y. 95, 392 (1957).

Kompetitiver Antagonismus zwischen g-Strophanthin und Corticosteron an isolierten Streifen von Rattenäorten*

Über eine antagonistische Wirkung von DOC-Glycosid gegenüber Acetylcholin am Froschherzen berichtete GROSS¹. HAEFELI² wies am Froschrectus eine Hemmung der Acetylcholin-Veratrin- und Guanidinkontraktur durch verschiedene Nebennierensterioide, Progesteron und Androgene nach. Wir fanden, dass DOC, Corticosteron und Testosteron die durch Serotonin ausgelöste Kontraktion der Rattenäorta hemmen. Alle diese Effekte sind insofern unspezifischer Natur, als offenbar ganz beliebige Reizstoffe (bzw. Hemmstoffe) durch Steroidhormone antagoniert werden. Kürzlich zeigte LEONARD³, dass DOC und Progesteron sogar die elektrisch ausgelöste Kontraktion von Kaninchenkarotiden hemmen.

g-Strophanthin erzeugt in hoher Konzentration (10⁻⁴ g/ml) an Aortenstreifen von Ratten einen langsamem Tonusanstieg. Wir fanden, dass dieser Tonusanstieg durch Corticosteron gehemmt wird. Es stellt sich die Frage, ob es sich auch hierbei um einen unspezifischen Effekt handelt oder ob, wie sich aus der chemischen Verwandtschaft der Substanzen vermuten lässt, ein echter Antagonismus vorliegt. Zur Klärung dieser Frage wurde versucht, die Kinetik der Hemmung zu analysieren.

Thoraxaorten von Ratten wurden etwa 15 h bei 4°C aufbewahrt, in spiralförmige Streifen (FURCHGOTT und BHADRAKOM⁴) von 1-1,5 mm Breite geschnitten und in einer

* Diese Arbeit wurde ermöglicht durch ein Stipendium der «Stiftung der CIBA für naturwissenschaftliche, medizinische und technische Forschung».

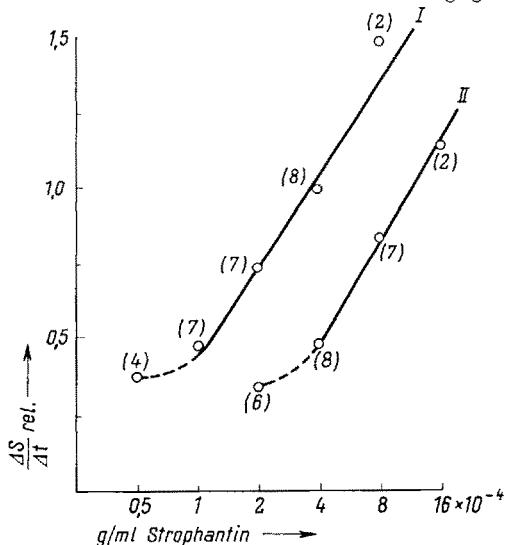
¹ F. GROSS, *Exper.* 2, 191 (1916).

² H. HAEFELI, *Inaug.-Diss.*, Basel (1954).

³ E. LEONARD, *Amer. J. Physiol.* 189, 185 (1957).

⁴ R. F. FURCHGOTT und S. BHADRAKOM, *J. Pharm. exp. Ther.* 108, 129 (1953).

modifizierten Krebslösung mit verringertem Na- und Ca-Gehalt bei 37°C untersucht. Die entwickelte Spannung wurde an einem isometrischen Hebel über eine pneumatische Druckverstärkervorrichtung registriert. Der durch Strophanthin ausgelöste Tonus ist gekennzeichnet durch einen langsamem, annähernd linearen Anstieg (die lineare Phase beginnt nach einer gewissen Latenzzeit oder gleich nach Zusatz des Strophanthins). Als Mass für die Wirkung der Substanzen wurde die *Geschwindigkeit* dieses Anstiegs verwendet, worauf weiter unten eingegangen wird. Im allgemeinen steigerte sich die Empfindlichkeit des Präparates während der Versuchsdauer, in einigen Fällen dagegen sank sie etwas ab. Es wurden 8 Versuche ausgewählt, bei denen die Empfindlichkeitsänderung in der einen oder anderen Richtung gering war und sich im Mittel aller Versuche aufhob. Die Abbildung gibt das



Abszisse: Strophanthinkonzentration (g/ml) (logarithmisch). Ordinate: $\Delta S/\Delta t$: Änderung der mechanischen Spannung pro Zeiteinheit in relativem Maßstab (Wert bei $4 \cdot 10^{-4}$ Strophanthin ohne Corticosteron in jedem Einzelversuch = 1 gesetzt). I ohne und II mit Corticosteron $5 \cdot 10^{-6}$ (g/ml) (Corticosteron in Alkohol gelöst. Alkohol-Endkonzentration im Bad 0,1%). – Die Zahlen in Klammern geben Anzahl der Versuche pro Punkt, wobei jeder Streifen gewöhnlich für jede Kurve 3 oder 4 verschiedene Messpunkte lieferte.

Resultat der Versuche in der Form der Dosis-Wirkungskurven wieder. Unter Ausschluss der untersten Punkte beider Kurven wurden die Regressionsgeraden (ausgezogen) berechnet. Sie zeigen eine ganz geringe Konvergenz nach oben und sind mit guter Annäherung als parallel zu betrachten. Die Parallelität, das heisst die Gleichheit des horizontalen Abstandes der Dosis-Wirkungskurven über den ganzen Bereich in der halblogarithmischen Darstellung bedeutet, dass für einen gegebenen Effekt das Verhältnis der dafür nötigen Strophanthinkonzentration mit und ohne Corticosteron konstant ist. Dieses Verhalten ist charakteristisch für einen Verdrängungsantagonismus, bei dem der eine Stoff (Strophanthin) (S) an einem Rezeptor (R) der Zelle einen Effekt auslöst, der bestimmt ist durch die Konzentration des Komplexes (RS), während der andere (Corticosteron) (C) am gleichen Rezeptor gebunden wird, ohne eine sichtbare Wirkung zu haben. Für einen solchen Mechanismus lässt sich leicht das Folgende ableiten (s. zum Beispiel ARIENS *et al.*⁵):

$$(RS) = \frac{(r)}{\frac{K_S(C)}{K_C(S)} + \frac{K_S}{(S)} + 1} \quad (1)$$

⁵ E. J. ARIENS, J. M. VAN ROSSUM und A. M. SIMONIS, Arzneimittel-Forsch. 6, 282 (1956).

wobei

- (RS) Konzentration des Komplex Rezeptor-Strophanthin;
- (r) gesamte Konzentration des Rezeptors;
- (S) Strophanthinkonzentration;
- (C) Corticosteronkonzentration;
- K_S Dissoziationskonstante des Komplex Rezeptor-Strophanthin;
- K_C Dissoziationskonstante des Komplex Rezeptor-Corticosteron.

Umformung von (1) ergibt

$$\frac{(r)}{(RS)} = \frac{K_C(C)}{K_S(S)} + \frac{K_S}{(S)} + 1. \quad (2)$$

Wenn $C = 0$, wird (1) zu

$$\frac{(r)}{(RS)_{C=0}} = \frac{K_S}{(S)_{C=0}} + 1. \quad (3)$$

Für gleichen Effekt mit und ohne Corticosteron muss $(RS) = (RS)_{C=0}$ sein, so dass:

$$\frac{K_S}{(S)_{C=0}} + 1 = \frac{K_S(C)}{K_C(S)} + \frac{K_S}{(S)} + 1$$

oder

$$\frac{(S)}{(S)_{C=0}} = \frac{(C)}{K_C} + 1, \quad (4)$$

das heisst $(S)/(S)_{C=0}$ ist nur abhängig von Konzentration und Eigenschaften von C , nicht aber von der absoluten Grösse von (S) , also auch nicht von der absoluten Grösse des Effekts. (4) gilt ganz allgemein, solange gleiche Wirkungen mit und ohne Corticosteron verglichen werden, das heisst $S/S_{C=0}$ ist auch unabhängig vom funktionellen Zusammenhang zwischen Wirkung und Konzentration des Komplex (RS) . Das Verhältnis $(S)/(S)_{C=0}$ variiert nicht mit (S) , also ist auch die Differenz $\log(S) - \log(S)_{C=0}$ konstant für alle Werte von (S) . Der experimentelle Befund paralleler Dosiswirkungskurven ist demnach in Einklang mit der Theorie der kompetitiven Hemmung.

Die Frage, an welchem Mechanismus des Kontraktionsvorganges diese Kompetition stattfindet, ist unbeantwortet. SULSER und WILBRANDT⁶ zeigten an Menschenerythrocyten, dass der durch Herzglykoside gebremste aktive Transport von Natrium durch verschiedene Nebensteroide restituiert werden kann. Es liegt deshalb nahe zu vermuten, dass auch der hier beobachtete Antagonismus sich auf den Ionentransport durch die Zellmembran beziehen könnte, in dem Sinn, dass Strophanthin ein normalerweise den Kationentransport vermittelndes, chelatbildendes (WILBRANDT⁷) Membransteroid an seiner Haftstelle verdrängt, was zur Änderung der Kationenkonzentration im Zellinneren und damit des Tonus führt, und dass diese Membransteroide durch zugesetzte Nebensteroide vertreten werden können. Die in den vorliegenden Versuchen gemessene Geschwindigkeit des Tonusanstiegs könnte unter dieser Annahme Ausdruck der Geschwindigkeit sein, mit der sich die intrazelluläre Ionenkonzentration ändert.

H. J. SCHATZMANN

Pharmakologisches Institut der Universität Bern, 3. September 1958.

Summary

Corticosterone was shown to have an inhibitory effect on the contraction caused by a cardiac glycoside (g-Strophanthin = Ouabain) in isolated strips of rat aorta. It could be demonstrated that over a tenfold concentration range of Ouabain, the kinetics of this antagonism are in accord with the assumption of a competitive inhibition.

⁶ F. SULSER und W. WILBRANDT, Helv. physiol. Acta 15, C 37 (1957).

⁷ W. WILBRANDT, Helv. physiol. Acta 16, 31 (1958).