

Tabelle I

Wirkungen von Cortison, Testosteronpropionat und Phenanthrenderivat I auf die Dicke der Epidermis bei 4tägiger intraperitonealer Verabreichung

Gruppen Dosierungen	Durchschnittliche Dicke der Epidermis in μ	Ratten Anzahl	t	p
1. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg Cortison	$12,5 \pm 1,15$	6	3,74	< 0,01
2. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg I	$8,9 \pm 0,96$	6	7,77	< 0,001
3. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×20 mg/kg I	$11,3 \pm 1,56$	6	4,32	< 0,01
4. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat	$22,3 \pm 3,04$	6	4,15	< 0,01
5. Unbehandelte Kontrollen	$15,9 \pm 1,79$	6	—	—

Tabelle II

Wirkungen von Cortison, Testosteronpropionat und Phenanthrenderivat I auf die Mitoseaktivität der Epidermis bei 4tägiger intraperitonealer Verabreichung

Gruppen Dosierungen	Durchschn. Anzahl Mitosen in 20 Gesichtsfeldern bei ei- ner Vergröss. von 1:200	Ratten Anzahl	t	p
1. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg Cortison	$143,0 \pm 17,85$	6	4,01	< 0,01
2. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg I	$84,5 \pm 15,92$	6	0,52	< 0,61
3. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×20 mg/kg I	$105,5 \pm 21,32$	6	1,21	< 0,22
4. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat	$241,0 \pm 47,88$	6	7,06	< 0,001
5. Unbehandelte Kontrollen	$91,0 \pm 20,00$	6	—	—

der Dosierung von täglich 2×40 mg/kg die durch Testosteronpropionat angeregten Kernteilungsprozesse zwar ziemlich stark zu hemmen, nicht aber vollständig zu unterdrücken vermochte, wurde die Kernproliferation durch I völlig aufgehoben, das heisst, es wurden hier Mitosezahlen gefunden, die nahe dem Durchschnittswert der unbehandelten Kontrollgruppe lagen. Bemerkenswert ist, dass dies für beide Dosierungsstufen zutraf, also auch für die niedrigere Dosis von täglich zweimal 20 mg/kg (Gruppe 2).

Diskussion. Mess- und Zählergebnisse an der Epidermis zeigen somit, dass das Phenanthrenderivat I an der weiblichen Ratte die durch exogen zugeführtes Testosteronpropionat provozierbaren, proliferativen Hautveränderungen mindestens doppelt so stark antagonisiert wie Cortison. Sowohl nach der Epidermisdicke wie nach den Mitosezahlen zu schliessen, ist diese Wirkung innerhalb gewisser Grenzen dosisabhängig. Bezüglich der Hautdicke ist der Unterschied zwischen der grösseren und der kleineren Dosis statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Die eben besprochenen Untersuchungsergebnisse dürften in der gleichen Linie wie der von RANDALL und SELITTO³ erhobene Befund liegen, wonach I die myotrope Wirkung von Testosteronpropionat an der kastrierten männlichen Ratte hemmt. Somit scheint sich die antagonistische Beeinflussung proliferativer Gewebstendenzen nicht auf ein einzelnes Organ zu beschränken. Die Vermutung ist deshalb naheliegend, dass dem Phenanthrenderivat — ähnlich wie dem Cortison — eine antianabole Wirkung zukommt. Wenn diese Hypothese zutreffen sollte, stellt sich die Frage, ob ein solcher Effekt selektiv auf Stoffwechselvorgänge gerichtet sei, die im wesentlichen durch androgene Hormone gesteuert werden, oder ob durch I proliferative Vorgänge in der Epidermis allgemein, das heisst unabhängig von ihrer Genese ge-

hemmt werden (Hautveränderungen bei Vitamin-A-Hypervitaminose bzw. nach Adrenalektomie).

E. LÄUPPI und A. STUDER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 24. April 1959.

Summary

In the female rat, testosterone propionate-induced proliferation of the epidermis ('acanthosis' and mitotic activation) is inhibited in proportion to dosage by a phenanthrene derivative with antiandrogenic action.

Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxydase

N_2 -Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid (IIH, Marsilid¹) verursacht langdauernde Hemmung des Fermentes Monoaminoxydase (MAO)². Dadurch kommen Abbauverzöge-

¹ Fabrikmarke.

² E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER und L. S. VAN ORDEN, Exper. 8, 349 (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). — G. VIOILLIER, E. QUIRING und H. STAUB, Helv. chim. Acta 36, 724 (1953).

Amin	Kontraktion (Kontrollen = 100)							
	IIH				INH			
	Nach 1 Minute		Maximal		Nach 1 Minute		Maximal	
	Kontrollen	Behandelt	Kontrollen	Behandelt	Kontrollen	Behandelt	Kontrollen	Behandelt
Noradrenalin 1 γ	100 \pm 9	64 \pm 7	100 \pm 16	37 \pm 7	100 \pm 5	95 \pm 10	100 \pm 7	93 \pm 13
Noradrenalin 5 γ	100 \pm 7	64 \pm 7	100 \pm 16	1 \pm 4	100 \pm 10	123 \pm 15	100 \pm 13	135 \pm 25
5-Hydroxytryptamin-kreatinininsulfat 10 γ	100 \pm 28	94 \pm 28	100 \pm 30	78 \pm 22	100 \pm 15	90 \pm 20	100 \pm 14	90 \pm 19
5-Hydroxytryptamin-kreatinininsulfat 100 γ	100 \pm 23	51 \pm 17	100 \pm 34	30 \pm 11	100 \pm 8	116 \pm 20	100 \pm 11	107 \pm 18

Die Zahlen bedeuten Durchschnittswerte und mittlere quadratische Abweichung von je 12-15 Versuchen. Es wurden in jedem Versuch zwei verschiedene Stücke einer Aorta geprüft und die Mittelwerte für die statistische Berechnung eingesetzt. An jedem Aortenstück wurden sowohl Noradrenalin als auch 5-Hydroxytryptamin untersucht; Zugabe der Amine zur Badflüssigkeit in der auf der Tabelle angegebenen Reihenfolge.

Halbfett gesetzte Werte: Unterschied gegenüber Kontrollen signifikant ($p < 0,01$). — Normal gesetzte Werte: Unterschied nicht signifikant ($p > 0,05$).

rung und Anstieg von endogenen Monoaminen (5-Hydroxytryptamin, Katecholaminen) in verschiedenen Organen zustande³. Es ist wahrscheinlich, dass die pharmakologische Wirkung von IIH auf das Zentralnervensystem zum Teil durch Hemmung des Monoaminabbaus bedingt ist⁴. Auch die durch IIH hervorgerufene Verstärkung zentralnervöser Effekte (Hyperthermie, Erregung) nach Injektion von Monoaminen und deren Vorstufen kommt wahrscheinlich als Folge von Abbauhemmung und Aktivitätssteigerung der Monoamine zustande⁵.

Die nach wiederholter IIH-Medikation beim Menschen beobachtete orthostatische Hypotonie⁶ kann kaum mit einer Verstärkung der Wirkung endogener Katecholamine vereinbart werden. Dies würde eher zu Blutdrucksteigerung führen. Es muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Wirkung der Pressoramine auf das arterielle System durch IIH abgeschwächt wird. Diese Vermutung beruht auf dem Befund, dass die durch Adrenalin bedingte Kontraktion der isolierten Aorta nach Zugabe von IIH zur Badflüssigkeit abgeschwächt oder nicht verändert wurde⁷. Ferner bewirkte IIH keine Verstärkung oder eine Abschwächung des Nickhaut- und Blutdruck-Effektes von Katecholaminen⁸.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in welcher Weise Injektion von IIH am Ganztier die Wirkung von Noradrenalin (NA) und 5-Hydroxytryptamin (5HT) auf die isolierte Aorta beeinflusst. Versuche mit Isonikotin-

³ S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH und D. F. BOGDANSKI, Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 602 (1957); J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 255 (1957). — A. PLETSCHER, Exper. 12, 479 (1956); Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, C76 (1956). — P. A. SHORE and B. B. BRODIE, Science 127, 704 (1958).

⁴ A. PLETSCHER, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959 (im Druck).

⁵ H. P. BÄCHTOLD und A. PLETSCHER, Exper. 13, 163 (1957). — S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH und D. F. BOGDANSKI, Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 602 (1957). — A. CARLSSON, M. LINDEQUIST und T. MAGNUSSON, Nature 180, 1200 (1957).

⁶ H. STAUB, Helv. med. Acta 19, 480 (1952). — Conference on Amine Oxidase Inhibitors. New York Academy of Sciences, November 1958: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959 (im Druck).

⁷ E. C. GRIESEMER, C. A. DRAGSTEDT, J. A. WELLS und E. A. ZELLER, Exper. 11, 182 (1955). — R. F. FURCHGOTT, P. WEINSTEIN, H. HUEBL, P. BOZORGMEHRI und R. MENSENDIEK, Fed. Proc. 14, 342 (1955).

⁸ E. C. GRIESEMER, J. BARSKY, C. A. DRAGSTEDT, J. A. WELLS und E. A. ZELLER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 699 (1953). — H. BALZER und P. HOLTZ, Arch. exp. Path. Pharm. 227, 547 (1956). — H. SCHMITT und P. GONNARD, C. R. Acad. Sci. 240, 2573 (1955); Arch. int. Pharmacodyn. 108, 74 (1956). — J. H. BURN, F. J. PHILPOT und U. TRENDLEBENBURG, Brit. J. Pharmacol. 9, 423 (1954).

säurehydrazid (INH, Rimifon¹), cinem im Gegensatz zu IIH nur schwach wirksamem MAO-Hemmer⁹, dienten als Vergleich.

Methodik. Spiralig geschnittene Stücke der *Aorta thoracica* von 2,9 bis 3,7 kg schweren Kaninchen wurden nach FURCHGOTT und BHADRAKOM¹⁰ in ein mit Krebsscher Lösung gefülltes Darmbad von 50 cm³ gebracht. Zugabe von 1 und 5 γ L-Noradrenalin bzw. 10 und 100 γ 5-Hydroxytryptamin-kreatinininsulfat; Messung der maximalen Kontraktionshöhe sowie der Kontraktionshöhe nach 1 min. 50 mg/kg INH bzw. äquimolare Dosen IIH-Phosphat wurden je 44 und 20 h vor Versuchsbeginn intravenös verabreicht. Unbehandelte Tiere dienten als Kontrollen. An einem Tage wurden immer zwei Kontrollen und zwei behandelte Tiere untersucht.

Resultate (siehe Tabelle).

1. Die durch 1 und 5 γ NA bewirkte Kontraktion der isolierten Aorta wurde durch Vorbehandlung der Tiere mit IIH signifikant abgeschwächt ($p < 0,01$). INH hatte keinen signifikanten Einfluss auf die NA-Kontraktion ($p > 0,05$).

2. IIH bewirkte eine durchschnittliche, aber nicht signifikante Verminderung der durch 5HT bedingten Aortenkontraktion ($p > 0,05$). INH erzeugte keine Abschwächung der 5HT-Kontraktion.

Diskussion. Die Abschwächung der NA-Wirkung auf die isolierte Aorta durch IIH könnte zur Vermutung Anlass geben, dass beim Abbau von NA in der Aortenwand MAO nicht wesentlich beteiligt ist. Die fehlende Beeinflussung der NA-Kontraktion durch INH spricht jedoch unter anderem dafür, dass MAO-Hemmung wahrscheinlich bei der durch IIH bewirkten NA-Abschwächung eine Rolle spielt. Der wesentliche biologische Unterschied der chemisch nahe verwandten Verbindungen IIH und INH besteht im Grad der MAO-Hemmung.

Mit 5HT zeigen sich gleichsinnige Resultate wie mit NA. Es ist jedoch statistisch nur gesichert, dass IIH den 5HT-Effekt nicht verstärkt. Die durchschnittliche Verminderung der 5HT-Kontraktionen durch IIH ist im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen nicht signifikant. Immerhin ergeben diese Befunde Anhaltspunkte dafür, dass der Wirkung von IIH auf NA und 5HT möglicherweise der gleiche Mechanismus zugrunde liegt.

⁹ E. A. ZELLER und J. BARSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 459 (1952).

¹⁰ R. F. FURCHGOTT und S. BHADRAKOM, J. Pharmacol. exp. Ther. 108, 129 (1959).

Der Zusammenhang von MAO-Hemmung und Abschwächung der NA-Wirkung ist nicht klar. Neuere Befunde, wonach die Ansprechbarkeit der Arterienwand von der Konzentration des endogenen NA in der Gefäßwand abhängt, bieten eine Erklärungsmöglichkeit. Reserpin, welches den Gehalt von endogenem NA in den Arterien vermindert, erhöht deren Empfindlichkeit auf exogenes NA¹¹. Möglicherweise bewirkt IIH Zunahme von endogenem NA in der Gefäßwand, wobei im Gegensatz zu Reserpin eine Verminderung der NA-Empfindlichkeit der Aorta zustande kommt.

Im Myokard steigt der Gehalt von endogenem NA nach IIH-Behandlung an¹². Ferner bewirkt injiziertes NA stärkeren Anstieg dieses Amins im Myokard nach Vorbehandlung mit IIH als ohne Vorbehandlung¹³. Es bleibt noch abzuklären, ob IIH den NA-Stoffwechsel in der Aortenwand in gleicher Weise beeinflusst wie im Herzen.

Verminderte Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf NA könnte das Zustandekommen von orthostatischer Hypotonie beim Menschen während IIH-Behandlung möglicherweise erklären.

H. P. BÄCHTOLD und A. PLETSCHER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 6. Mai 1959.

Summary

Twenty hours after pretreatment of rabbits with the monoamine oxidase inhibitor N₂-isopropyl-isonicotinic acid hydrazide (IIH) the norepinephrine induced contraction of the isolated aorta was significantly reduced; the 5-hydroxytryptamine sensitivity could not be changed significantly. Isonicotinic acid hydrazide (INH), a weak monoamine oxidase inhibitor, had no significant effect on the norepinephrine and 5-hydroxytryptamine sensitivity of the aorta.

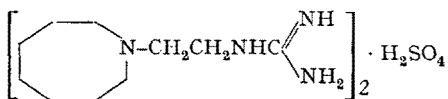
¹¹ J. H. BURN und M. J. RAND, Brit. med. J. 1958/I, 903; J. Physiol. 144, 314 (1958).

¹² A. PLETSCHER, Exper. 14, 73 (1958).

¹³ A. PLETSCHER und K. F. GEY, in Vorbereitung.

[2-(Octahydro-1-azocinyl)-ethyl]-guanidine sulfate (CIBA 5864-SU), a New Synthetic Antihypertensive Agent

SU-5864, which is [2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl]-guanidine sulfate has been studied to ascertain its antihypertensive properties in animals:



7^{1/2} to 15 mg/kg intravenously of SU-5864 markedly lowered the arterial pressure of unanesthetized renal and neurogenic hypertensive dogs while its effects on the arterial pressure of the unanesthetized normotensive dog were slight. In the anesthetized normotensive dog SU-5864 inhibited carotid occlusion reflex pressor responses and antagonized the severe pressor responses elicited by high doses of amphetamine.

Marked delayed relaxation of the nictitating membranes of dogs and cats was produced by 10 to 15 mg/kg SU-5864 intravenously. As demonstrated in the cat this relaxation was associated with a blockade of transmission somewhere in the cervical sympathetic trunk-smooth muscle complex, such that the nictitating membranes could not be retracted by preganglionic faradization. Except for a very transient period SU-5864 did not interfere with transmission across the superior cervical ganglion nor with the conduction along pre- or post-ganglionic nerve fibers. However, at the same time that the nictitating membranes could not be retracted by nerve stimulation, they were demonstrated to be hypersensitive to injected norepinephrine. From these data we infer that SU-5864 must produce an inhibition of the release and/or distribution of transmitter substances from sympathetic nerve terminals.

The effects described above last for periods ranging from 5 to 20 days following a single intravenous administration of SU-5864.

A convenient method of preparation utilized octahydro-azocine¹ as starting material. Treatment with chloroacetonitrile gave the octahydro-1-azocineacetonitrile, b.p. 114–118°C/14 mm; $n_{D}^{24} = 1.4720$; calculated for C₉H₁₆N₂: C 71.11; H 10.61; N 18.43; Found: C 71.17; H 10.62; N 18.36. Lithium aluminium hydride reduction of the nitrile yielded octahydro-1-azocineethylamine, b.p. 108–111°C/14 mm; $n_{D}^{22} = 1.4830$; calculated for C₉H₂₀H₂: C 69.29; H 12.92; N 17.96; Found: C 69.26; H 12.94; N 17.89. Reaction of the amine with S-methylisothiourea sulfate resulted in the formation of the above described SU-5864 which was recrystallized from aqueous ethanol and melted with decomposition at 276–281°C; calculated for (C₁₀H₂₂N₄)₂ · H₂SO₄: C 48.55; H 9.37; N 22.65; S 6.48; Found: C 48.49; H 9.51; N 22.49; S 6.33.

R. A. MAXWELL, R. P. MULL, and A. J. PLUMMER

Research Department, CIBA Pharmaceutical Products Inc., Summit (New Jersey), May 4, 1959.

Résumé

On décrit la chimie et la pharmacologie d'un nouvel agent antihypertenseur.

¹ F. F. BLICKE and N. J. DOORENBOS, J. Amer. chem. Soc. 76, 2317 (1954).

On the Relation between the Secretion of the Perivascular Mast Cells and the Serum Level of Mucoproteins

The mast cells are well known as producers of histamine, 5-hydroxytryptamine, heparin, and hyaluronic acid¹. We have already demonstrated their secretory changes under experimental conditions^{2–4} resulting in a heparinemia^{5–8}

¹ G. P. FULTON, F. L. MAYNARD, J. F. RILEY, and G. B. WEST, Physiol. Rev. 37, 221 (1957).

² M. HILL, Nature 180, 654 (1957).

³ M. HILL and M. PRASLICKA, Acta haemat. 19, 278 (1958).

⁴ M. HILL, Acta anat. 35, 118 (1958).

⁵ H. ENGELBERG, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 97, 304 (1958).

⁶ J. G. ALLEN, M. SANDERSON, M. MILHAM, A. KIRSCHON, and L. O. JACOBSON, J. exp. Med. 87, 71 (1948).

⁷ R. J. HAVEL and E. BOYLE, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N.Y. 85, 468 (1954).

⁸ R. P. WHITE and P. H. WOODARD, Amer. J. Physiol. 188, 189 (1957).