

Zusammenfassung

Vier Gruppen ovariektomierter Ratten erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Maisöl injiziert: 1,0 µg Oestron, 500 µg Testosteronpropionat (TP), Oestron + TP oder das Vehikel allein. 1 Tag nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und Vagina und Uterus untersucht.

Die durch Oestron verursachte Verhornung des Vaginal-epithels wurde durch Zusatz von TP gehemmt, während das durch Oestron stimulierte Wachstum des Uterus durch TP-Zusatz noch weiter gefördert wurde. Umgekehrt wurde die durch TP bewirkte Mucifikation des Vaginal-epithels durch Zusatz von Oestron ebenfalls gefördert.

Je nach Organspezifität besteht also zwischen den Wirkungen von Testosteronpropionat und Oestron ein Synergismus oder ein Antagonismus.

Schilddrüsentrockenpulver 0,4% (Diät T.); Zusatz beider Substanzen in derselben Konzentration (Diät R.+T.). Die 4. Gruppe (Kontrollen) erhielt die Normalität (Diät N.).

Nach 4 Wochen wurden die überlebenden Tiere dekapiert. Das Herz wurde aseptisch entnommen, gewogen und auf den Adenosinnucleotidgehalt (ATP, ADP, AMP) durch Bestimmung des P (Methode von LE PAGE⁷) quantitativ geprüft (siehe Tabelle).

Es wurde festgestellt, dass Reserpin in den bei den Versuchen angewandten Dosen keinerlei Wirkung auf die körperliche Entwicklung der Tiere hat. (Eine geringe Herabsetzung des Gesamtgehaltes an Adenosinnucleotiden ist unbedeutend.) Die Schilddrüsensubstanz hingegen hemmt, wie vorausgesehen, die körperliche Entwicklung der Ratten und verursacht einen starken Abfall der Nucleotidkonzentrationen in den Geweben, der für das ATP (– 62,4%) und das ADP (– 53,8%) stärker, für das AMP (– 38%) schwächer ist.

Wird Schilddrüsensubstanz zusammen mit Reserpin verabreicht, so kommt es zu einer weiteren Verminderung des Körperwachstums und gleichzeitig zu einer erheblich erhöhten Mortalität (75% der Versuchstiere); die Gewebskonzentrationen des ATP, ADP und AMP bei den überlebenden Tieren sind, verglichen mit jenen der mit Schilddrüse allein behandelten Tiere, weiter herabgesetzt, wobei sie wahrscheinlich die verträglichen Grenzwerte erreichen.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass das Reserpin an sich nicht fähig ist, in den benutzten Mengen die Nucleotidkonzentration im Herzmuskel zu verändern, und nur zu wirken vermag, wenn der Stoffwechsel dieser Substanzen durch einen Schilddrüsenhormonüberschuss bereits gestört ist. Tatsächlich scheint das Reserpin, das *in vitro* ein wirksamer Faktor der Dissoziation der oxydativen Phosphorylierungsprozesse ist⁸, *in vivo* nicht ebenso stark wirksam zu sein, da Dosen von 5 mg/kg keine nennenswerte Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes⁹ entfalten, welche bekanntlich für die oxydative Phosphorylierung von grosser Bedeutung sind.

Das Reserpin bei experimenteller Thyreotoxikose: Seine Wirkung auf die Adenosinnucleotide des Herzgewebes

Einige bisherige experimentelle Befunde für eine schilddrüsenhemmende Wirkung des Reserpins seien kurz vorangestellt: a) Verhütung und Herabsetzung des gesteigerten Sauerstoffverbrauches bei Tieren mit Hyperthyreose^{1, 2}; b) Hemmung der Bindung organischer Verbindungen von I¹³¹ *in vitro*³.

Im Widerspruch zu diesen Feststellungen hat ERSHOFF⁴ kürzlich hervorgehoben, dass die gleichzeitige Zufuhr von trockener Schilddrüsensubstanz und Reserpin-Substanzen – welche einzeln verabreicht nicht tödlich wirken – bei Versuchstieren einen raschen Tod herbeiführen können. Bekanntlich wird der Tod entsprechend schilddrüsenhormonbehandelter Tiere hauptsächlich auf eine Herz-

Wirkung des Reserpins auf Mortalität, körperliche Entwicklung und auf die Herz-Adenosinnucleotide von an Thyreotoxikose erkrankten Ratten (Mittelwerte ± S. F.)

Diät	Zahl der Tiere ^a	Körpergewicht (g)	P _{ATP}	P _{ADP}	P _{AMP} (µg/g frischer Gewebe)	P _{APP}
N.	12/12	157.2 ± 8.8	161.4 ± 7.2	66.3 ± 3.4	71.4 ± 2.8	288.1
R.	12/12	151.6 ± 12.3	146.9 ± 8.5	41.8 ± 2.2	68.0 ± 3.1	256.7
T.	10/12	64.9 ± 4.5	59.7 ± 3.8	25.6 ± 1.9	44.3 ± 2.2	129.6
R. + T.	5/20	38.5 ± 2.6	35.1 ± 2.1	13.2 ± 0.8	24.9 ± 1.7	73.2

^a überlebend/behandelt.

schädigung zurückgeführt. Dafür scheint eine wichtige biochemische Grundlage die starke Einschränkung des zur Verfügung stehenden Adenosintriphosphats^{5, 6} zu sein. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob und wie Reserpin die Einwirkung der Schilddrüse auf den Adenosinnucleotidegehalt des Herzmuskels beeinflusst.

Die Untersuchungen wurden an jungen Ratten (Körpergewicht 50–60 g) unseres Tierbestandes (ursprünglich Wistar) vorgenommen. Alle Versuchstiere erhielten: Casein 21%, Maisöl 8%, Vitamine in Milchzucker 5%, Salzmischung IV 4%, Cellu-Flour 3%, Sucrose 59%. Sie wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Drei Gruppen erhielten: Zusatz von Reserpin 5 mg/100 g (Diät R.); Zusatz von

¹ H. J. KUSCHKE und H. GRUNER, Klin. Wschr. 32, 563 (1954).

² E. A. DE FELICE, T. C. SMITH und E. H. DEARBORN, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 94, 171 (1957).

³ S. W. MAYER, F. H. KELLY und M. E. MORTON, J. Pharmacol. exp. Therap. 117, 197 (1956).

⁴ B. H. ERSHOFF, Proc. Soc. exp. Biol. Med., N. Y. 99, 189 (1959).

⁵ E. MASCITELLI-CORIANDOLI und R. BOLDRINI, Nature 179, 1196 (1957).

⁶ L. ANGELUCCI, R. BOLDRINI und E. MASCITELLI-CORIANDOLI, Nature 181, 419 (1958).

⁷ G. A. LE PAGE, *Manometric Methods and Tissue Metabolism* (Burgess, Minneapolis 1949).

⁸ L. J. ABOOD und K. L. ROMANCHEK, Ann. N. Y. Acad. Sci. 66, 812 (1957).

⁹ S. M. KIRKEPAR und J. J. LEWIS, Brit. J. Pharmacol. 14, 40 (1959).

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denjenigen von ERSHOFF⁴ bezüglich der Toxizität der Verbindung Schilddrüse/Reserpin überein und bestätigen, dass diese Wirkung durch verstärkte Herzschädigung infolge einer grösseren Verringerung der Adenosinnucleotide des Herzgewebes eintritt.

E. MASCITELLI-CORIANDOLI

Forschungslaboratorium der Farmavigor S.p.A., Sesto S. Giovanni (Mailand), 19. Juli 1960.

Riassunto

L'aggiunta di reserpina ad una dieta contenente estratto di tiroide, produce nei ratti un aggravamento della sintomatologia tireotossicosa caratterizzato da aumento della mortalità, maggiore inibizione dello sviluppo corporeo ed ulteriore caduta delle concentrazioni cardiache di ATP, ADP e AMP.

Si suggerisce che tale effetto sia dovuto ad un potenziamento da parte della reserpina dell'azione della tiroide sul metabolismo del tessuto cardiaco.

Studies on the Hypoglycemic Effect of 'Vincamin'

In the past years several authors studied the effect of *Rauwolfia* alkaloids on the blood sugar level, but the results were contradictory. Some reports demonstrated increase of blood sugar level, others observed definite decrease¹⁻⁴. An alkaloid 'Vincamin', isolated from *Vinca minor*⁵⁻⁹ in hypotensive effect similar to *Rauwolfia*

Our data (see Table) indicate that 0.2 mg/kg Vincamin causes definite fall in blood sugar values. The decrease can be observed in all animals during the first 30 min—22 mg% decrease as average—and the effect disappears only after 4 h.

After administration of 4 g/kg dextrose, blood sugar values increase—28 mg% as average after 30 min. If 0.2 mg/kg Vincamin has been given simultaneously with dextrose, no elevation of blood sugar level was observed.

The administration of adrenaline (25 μ /kg) causes definite hyperglycemia. This effect is not abolished with Vincamin (0.2 mg/kg).

Discussion. Our results indicate that blood sugar values of rats decrease after administration of Vincamin in acute experiments. It is generally accepted that hyperglycemia provoked by the administration of dextrose and adrenaline do not develop by the same mechanism¹². Hyperglycemia after giving dextrose is caused by the absorbed quantity of sugar, while in the latter case it comes about by hepatic glycogenolysis.

Vincamin, as demonstrated, abolishes hyperglycemia caused by the administration of dextrose. The increase of blood sugar after administration of adrenaline remains unchanged. These observations indicate, that hypoglycemia caused by Vincamin is not due to inhibition of hepatic glycogenolysis. This phenomenon should probably be considered as the central effect of Vincamin. The intermediary effect of insulin is under study.

A. KÁLDOR and Z. SZABÓ

2nd Department of Medicine, University Medical School, Budapest (Hungary), June 27, 1960.

Changes of Blood Sugar Values after Administration of Vincamin, Dextrose + Vincamin, resp. Adrenaline + Vincamin

	No. of animals	Dosage	Fasting values mg%	Blood sugar values in mg%			
				after 30 min	60 min	120 min	240 min
Vincamin	12	0.2 mg/kg i. p.	114 (100-130)	92 (84-105)	94 (84-110)	94 (84-110)	114 (104-132)
Dextrose	5	4 g/kg p. os	94 (92-97)	125 (110-148)	131 (121-134)	133 (126-136)	—
Dextrose + Vincamin	5	4 g/kg 0.2 mg/kg i. p.	116 (98-123)	108 (86-121)	112 (98-125)	102 (87-119)	—
Adrenaline + Vincamin	5	25 μ /kg 0.2 mg/kg i. p.	100 (66-124)	136 (123-155)	163 (127-210)	162 (155-168)	—

alkaloids decreases the blood sugar of rabbits, as observed HANO¹⁰.

Besides studying the hypotensive effect of Vincamin¹¹, alterations of blood sugar values due to the drug were examined, and the mechanism of this action has also been studied.

Method. In preliminary experiments, it has been established in guinea pigs, rabbits, and rats that the alterations of blood sugar are especially definite in the latter. Our studies were made in Wistar rats of both sexes weighing 200-300 g. The animals had been starved for 24 h, blood samples were taken from the tails, blood sugar determinations were made with the method of Hagedorn-Jensen. Vincamin was administered intraperitoneally, adrenaline subcutaneously, dextrose through a gastric tube using 40% solution.

¹ R. NEUGEBAUER and E. K. LANG, Wien. med. Wschr. 1953, 966.

² H. J. KUSCHKE and J. FRANTZ, Arch. exp. Path. Pharm. 224, 269 (1954).

³ H. J. BEIN, Pharm. Rev. 8, 435 (1956).

⁴ M. B. J. MADEL, J. Geront. 6, 102 (1958).

⁵ E. SZ. ZABOLATNAJA, Trudii VILAR 10, 29 (1950).

⁶ E. SCHLITTLER and A. FURLENMEIER, Helv. chim. Acta 36, 2017 (1953).

⁷ S. SHERLOCK, *Diseases of the liver and biliary system* (Blackwell, Oxford 1958), p. 49.

⁸ S. SCHENDLING and M. RUBIN, J. Amer. pharm. Ass., Sci. ed. 44, 330 (1954).

⁹ L. SZPORNY and K. SZÁSZ, Arch. exp. Path. Pharm. 236, 426 (1959).

¹⁰ J. HANO, Acta polon. pharm. 15, 171 (1957).

¹¹ Z. SZABÓ and Z. NAGY, Orv. Hetilap 1959, 33.

¹² J. A. HILDES, S. SHERLOCK, and V. WALSHE, Clin. Sci. 7, 297 (1949).