

Zur Pharmakologie von Convallatoxol, zugleich ein Beitrag zur pharmakologischen Struktur-analyse von g-Strophanthin

Versucht man die gute klinische Wirksamkeit von g-Strophanthin auf Besonderheiten seiner chemischen Struktur zurückzuführen, kommen drei Faktoren in Frage: das zugrundeliegende Ouabagenin hat als einziges Genin fünf Hydroxylgruppen; in C₁₀-Stellung besitzt g-Strophanthin eine Carbinolgruppe, und als Zucker ist die L-Rhamnose substituiert. Mit der von uns ausgearbeiteten neuen Methode zum Nachweis qualitativer Wirkungsunterschiede von Digitaliskörpern¹⁻³ untersuchten wir zunächst den Einfluss der L-Rhamnose; wir prüften verschiedene Monoside desselben Genins: Cymarine mit der Cymarose, Helveticoside mit der Digitoxose und Convallatoxin mit der L-Rhamnose als Zucker⁴. Alle drei Glykoside besitzen als Genin das Strophanthidin. Bestimmt man am ungeschädigten Vorhof-Aurikelpräparat des Meer-schweinchens äquieffektive Konzentrationen und mit diesen den positiv inotropen Effekt nach Schädigung der Herzen mit Chinin oder Ca-armer Tyrodelösung, so zeigt das Glykosid mit der L-Rhamnose (Convallatoxin) den stärksten positiv inotropen Effekt.

In einer zweiten Versuchsreihe prüften wir den Einfluss der unterschiedlichen Substitution an C₁₀. Wir verglichen den positiv inotropen Effekt von Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol. Periplogenin hat eine Methyl-, Strophanthidin eine Aldehyd- und Strophanthidol eine Carbinolgruppe substituiert. Die übrige Konstitution der drei Geneine ist identisch, es sind Trihydroxygeneine mit Hydroxylgruppen in 3-, 5- und 14-Stellung. Wieder wurde eine gleich starke Schädigung mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung herbeigeführt. Das Genin mit der Carbinolgruppe an C₁₀, das Strophanthidol, war deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Strophanthidin und Periplogenin.

In einer dritten Versuchsreihe war noch der Einfluss der Hydroxylgruppen zu untersuchen. Ouabagenin besitzt in 1-, 3-, 5-, 11 α - und 14-Stellung je eine Hydroxylgruppe. Davon sind drei an den gleichen C-Atomen substituiert wie bei den Geninen der zweiten Versuchs-

reihe (Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol). Strukturell dem Ouabagenin am nächsten verwandt ist das Strophanthidol. Dem g-Strophanthin am nächsten steht das Strophanthidol-L-rhamnosid, das Convallatoxol, das sich vom g-Strophanthin nur durch das Fehlen der Hydroxylgruppen in 1- und 11 α -Stellung unterscheidet. Überraschenderweise wurde dieses Glykosid – abgesehen von der Bestimmung der Infusionstoxizität – pharmakologisch noch nicht näher untersucht. Wir verglichen daher in einer vierten Versuchsreihe den positiv inotropen Effekt äquieffektiver Konzentrationen von Convallatoxin, Convallatoxol und g-Strophanthin nach Schädigung mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung. Die Ergebnisse sind in der Tabelle gegenübergestellt.

Ähnlich wie bei den Geninen war Convallatoxol mit einer Carbinolgruppe an C₁₀ deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Convallatoxin mit einer Aldehydgruppe. Convallatoxol war in beiden Versuchsanordnungen, speziell nach Schädigung mit Ca-armer Tyrodelösung, aber auch dem g-Strophanthin deutlich überlegen, sodass aus diesen Befunden gefolgert werden darf, dass die beiden zusätzlichen Hydroxylgruppen des g-Strophanthins keinen wesentlichen Einfluss besitzen dürften. Diese Vermutung findet eine Parallele in den äquieffektiven Konzentrationen beider Glykoside an unserem isolierten Vorhofpräparat (Convallatoxol ist mehr als doppelt so stark wirksam wie g-Strophanthin) und in den Toxizitätswerten.

Durch die vorgelegten Ergebnisse lässt sich die klinische Sonderstellung des g-Strophanthins pharmakologisch begründen. Andererseits kann auf Grund des zum Teil noch günstigeren positiv inotropen Effektes von Convallatoxol eine starke klinische Wirkung dieses Glykosides erwartet werden⁵.

Summary. A report is given of the positive inotropic effects of genins and glycosides with one methyl or aldehyde or carbinol group in the C₁₀ atom of the steroid stage, and of the influence of the L-rhamnose compared with D-digitoxose and D-cymarose. A structure analysis of the ouabain and convallatoxol is derived from the differences in the degree of abolition of the acute cardiac damage in the experiments.

W. FÖRSTER

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg (DDR), 4. Januar 1963.

Zunahme der Herzleistung (in %) nach Schädigung der Herzpräparate mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung (Abnahme der Herzleistung um etwa 75%)

	Convallatoxin 1 · 10 ⁻⁷ g/ml	Convallatoxol 8 · 10 ⁻⁸ g/ml	g-Strophanthin 2 · 10 ⁻⁷ g/ml
Schädigung mit Chinin	14%	27%	23%
Zahl der Versuche	18	10	19
Schädigung mit Ca-armer Tyrodelösung	41%	72%	51%
Zahl der Versuche	20	12	20

¹ W. FÖRSTER, Habilitationsschrift, Medizinische Akademie Magdeburg (1961).

² W. FÖRSTER, Exper. 17, 220, 308 (1961).

³ W. FÖRSTER, Acta biol. med. germ. 9, 341, 359 (1962).

⁴ W. FÖRSTER, Vortrag auf den Pharmakologischen Tagen in Hradec Kralové (1962), Acta biol. med. germ., im Druck.

⁵ Ich danke Herrn Prof. K. MEYER (Basel), Herrn Dr. F. SELECKÝ (Bratislava), Herrn Dr. G. BAUMGARTEN (Wernigerode) und Herrn Dr. K. H. SEGEL (Berlin-Buch) für die zur Verfügung gestellten Geneine und Glykoside und Frau REIS, Frä. BRÜSHAFFER und Frä. WINTZER für ihre verständnisvolle Mitarbeit. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der Acta biol. med. germ.

Blood Flow through the Parotid Gland of the Cat

The parotid gland of the cat shows a secretory activity, 'degeneration secretion', one to three days after post-ganglionic parasympathetic denervation¹. This secretion occurs in bursts and it is assumed to be due to an inter-

mittent release of acetylcholine from the degenerating nerve-endings. It is known that stimulation of the parasympathetic nerve to the submaxillary gland² or the

¹ N. EMMELIN and B. C. R. STRÖMBLAD, J. Physiol. 143, 506 (1958).

² R. HEIDENHAIN, Arch. ges. Physiol. 5, 309 (1872).

parotid gland³ of the cat causes vasodilatation even in the presence of atropine in doses, which abolish the secretory response to nerve stimulation. This vasodilatation was by BERNARD⁴ attributed to activation of specific vasodilator fibres, which according to DALE and GADDUM⁵ are cholinergic (see also TERROUX, SEKELJ, and BURGEN⁶). HILTON and LEWIS⁷, on the other hand, assume the vasodilatation to be due to kallidin released from the secretory cells when their metabolism is raised by impulses in the secretory nerves; this may occur even when the secretion is abolished by atropine. The present experiments represent an attempt to analyse this problem further, making use of the phenomenon of 'degeneration secretion'.

The blood flow through the parotid gland was measured as earlier described² by cannulating the posterior facial vein; all veins were ligated except that from the gland. In one series of cats the auriculotemporal nerve (post-ganglionic parasympathetic) was cut one to two days before the acute experiment. In another series of cats the Jacobson's anastomosis (preganglionic parasympathetic) was electrically stimulated. The parotid duct was can-

nulated, using cannulae giving about 40 drops out of 1 ml of distilled water; the beginning of bursts of secretory activity and drops of saliva were recorded.

A paroxysmal 'degeneration secretion' was regularly found in the first series of cats. Simultaneously with the secretory activity in the gland there was pronounced increase in blood flow (Figure 1). When a small dose of atropine (100 μ g) had been given intravenously the secretory activity disappeared and at the same time the variations in blood flow ceased.

Concomitantly with secretion evoked by stimulation (at intervals with a frequency and duration to imitate the 'degeneration secretion') of Jacobson's anastomosis, a marked increase in blood flow through the gland was noticed. Atropine (200 μ g) given intravenously abolished completely the secretion but diminished only slightly the increase in blood flow during stimulation (Figure 2).

Comparing the two series of cats they were similar in the respect that there was an intermittent release of acetylcholine from the secretory nerve-fibres and that there was a vasodilatation concomitantly with secretory activity in the gland. The increase in blood flow was not evident in the first group but only slightly diminished in the second group after an injection of atropine completely abolishing the secretion. This finding may suggest that metabolic events, elicited from the secretory nerves are not the only cause of the vasodilatation in the gland; they rather suggest that the nerve contains specific vaso-

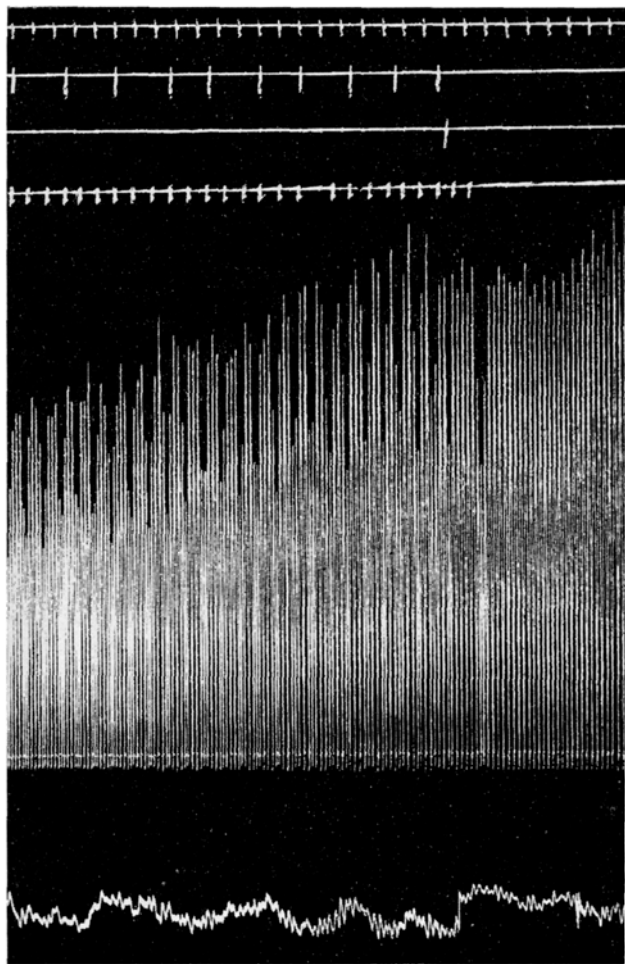


Fig. 1. Blood flow through left parotid gland of the cat. The auriculotemporal nerve was cut 2 days before the experiment. Tracings from above: time in min; drops of saliva; signal; beginning of bursts of secretory activity; blood flow; blood pressure. At signal 100 μ g atropine was given. An increase in the height of trace of the blood flow indicates a reduction in blood flow.

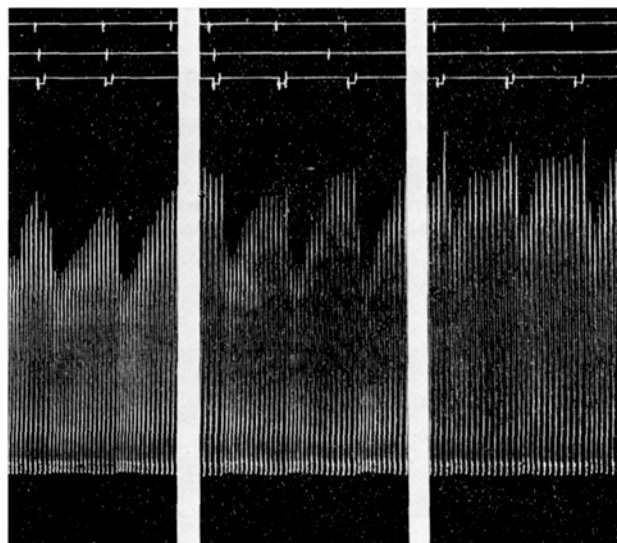


Fig. 2. Blood flow through left parotid gland of the cat. Tracings from above: time in min; drops of saliva; signal; blood flow. At signals the Jacobson's anastomosis was stimulated electrically with supramaximal voltage and a frequency of 20 shocks/sec for 5 sec. Between the first and second part 100 μ g atropine was given and between the second and third part another 100 μ g atropine was given.

² P. OHLIN and B. C. R. STRÖMBLAD, *Brit. J. Pharmacol.* 13, 227 (1958).

⁴ C. BERNARD, *C. R. Acad. Sci.* 47, 245 (1858).

⁵ H. H. DALE and J. H. GADDUM, *J. Physiol.* 70, 109 (1930).

⁶ K. G. TERROUX, P. SEKELJ, and A. S. V. BURGEN, *Can. J. Biochem. Physiol.* 37, 5 (1959).

⁷ S. M. HILTON and G. P. LEWIS, *J. Physiol.* 134, 171 (1956).

dilator fibres. No signs of intermittent release of transmitter substance from such degenerating vasodilator fibres could be found.

Zusammenfassung. Eine Vasodilatation erscheint in der Parotisdrüse der Katze gleichzeitig mit sekretorischer Aktivität (Degenerationssekretion oder Sekretion, hervorgerufen durch Stimulierung der Jacobsonschen Anas-

tomose). Atropin blockiert die Vasodilatation im ersten, nicht aber im zweiten Falle. Das Resultat weist auf spezifische Vasodilatoren hin.

P. OHLIN

Institute of Physiology, University of Lund (Sweden), January 26, 1963.

Fractions of Calving Interval and Reproductive Efficiency in Italian Friesian Cows

Introduction. The calving interval consists of two fractions: the service period and the length of gestation. The first fraction can be further subdivided into two others: (i) interval between calving and the first insemination and (ii) the interval between the first insemination and conception. The variation in the calving interval depends chiefly on the length of the service period. A reasonable shortening of the calving interval is an useful practice in cattle breeding. According to BETTINI¹, in order to reduce the calving interval, the length of gestation being constant, the service period has to be reduced by shortening the interval between calving and first insemination, as the second fraction of the service period involves the fertility of both females and males and their interactions. The time when the first heat appears after calving can vary within wide limits and is affected by the mammary gland. The work *in extenso*² reports the literature available on the factors influencing the length of the service period.

Material and Methods. The investigation refers to the data of 445 cows of Italian Friesian breed reared at S.A.B. Farm, Battipaglia (Salerno) from 1946 to 1960. Cows which have closed their career are 45.6% of the total. The interval between calving and the first insemination has been subdivided in classes of 20 days till 300 days, as appears in the Table. The investigation has been conducted separately for artificial insemination (A.I.) and natural service (N.S.).

Conclusions. (1) Both in A.I. and N.S. the average number of inseminations per conception seems to vary according to the length of the service interval. In N.S., the regression equation is $y_1 = 1.57180 + 0.01007x - 0.00003x^2$, where y_1 is the number of inseminations per conception and x is the service interval in days: the b value is highly significant ($P < 0.01$). Cows bred for the first time after 140–200 days from calving require larger number of inseminations per conception. In A.I. the regression equation is $y_2 = 2.66545 + 0.03149x - 0.00128x^2$. The b value is not significant, and the maximum number of inseminations per conception is within the interval of 80–160 days.

(2) In natural service, the relation between the service interval, the average length of the period from conception to abortion, and the percentage of abortions on the total number of abortions and on the total number of successful conceptions, is curvilinear (Figure). The number of inseminations per conception and the percentage of abortions on the total number of abortions have a similar tendency, whereas the percentage of the abortions on the total number of successful conceptions and the average length of the gestation period in those aborted have an opposite tendency. Because of the lack of sufficient data, an analysis in the animals inseminated artificially could

¹ T. M. BETTINI, *Ann. Fac. Agr. Portici, Serie III* 26, 305 (1960–61).

² The paper will be published in detail in *Produzione Animale* 17 (1962).

Inseminations, conceptions, number of inseminations per conception in relation to the interval between calving and first insemination, separately for the natural service (N.S.) and artificial insemination (A.I.)

Interval between calving and first insemination (in days)	N.S.		A.I.			
	Number of services	Number of conceptions	Number of services per conception	Number of inseminations	Number of conceptions	Number of inseminations per conception
1–20	3	2	1.50	—	—	—
21–40	23	12	1.92	—	—	—
41–60	57	26	2.19	8	1	8.00
61–80	132	68	1.94	46	18	2.56
81–100	415	176	2.36	157	50	3.14
101–120	349	151	2.31	159	56	2.84
121–140	232	108	2.15	128	43	2.98
141–160	177	67	2.64	86	30	2.87
161–180	130	52	2.50	72	25	2.88
181–200	112	43	2.60	59	24	2.46
201–220	70	30	2.33	45	17	2.65
221–240	69	32	2.16	46	15	3.07
241–260	38	19	2.00	33	10	3.30
261–280	32	16	2.00	23	12	1.92
281–300	31	16	1.94	13	7	1.86
300 and above	73	35	2.09	42	14	3.00
Total	1943	853	—	917	322	—
Average	—	—	2.28	—	—	2.85