

Einfluss von Dichlorisoproterenol (DCI) auf die Infusionstoxizität einiger Herzglykoside¹

Bisher ist unklar, ob die in verhältnismässig grosser Menge im Herzmuskel vorkommenden biogenen Amine eine Bedeutung für die Digitaliswirkung haben. Die experimentellen Untersuchungen der letzten Zeit, in denen vorwiegend unter den Bedingungen der Aminfreisetzung durch Reserpin und der β -Rezeptorblockade durch Dichlorisoproterenol (DCI) gearbeitet wurde, haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. PÁVEK und SELECKÝ^{2,3}, TANZ⁴, CAIROLI et al.⁵, WOLLENBERGER und HALLE⁶, sowie FÖRSTER und STOLZENBURG⁷ stellten eine deutliche Abschwächung des Digitaliseffektes nach länger dauernder Reserpinvorbehandlung fest. Dagegen war in den Untersuchungen von ECKSTEIN et al.⁸, YELNOSKY und ERVIN⁹ und MORROW et al.¹⁰ ein solcher Einfluss von Reserpin nicht zu beobachten. Auch die Befunde mit DCI widersprechen sich. MORAN und PERKINS¹¹ sahen keine Beeinflussung der positiv inotropen Digoxinwirkung. LUCCHESI und HARDMAN¹² konnten mit DCI die Auslösung von Herzarrhythmien durch Ouabain und Acetylstrophantidin verhindern. MORAN et al.¹³ fanden eine signifikante Erhöhung der Ouabaindosis, die am Hund Arrhythmien hervorrief. Die Toxizität von Ouabain wurde herabgesetzt. Dieser Effekt konnte infolge der kleinen Versuchstierzahl jedoch nicht statistisch gesichert werden. Am Papillarmuskel der Katze beobachtete TANZ nach DCI eine Herabsetzung der positiv inotropen Wirkung von Ouabain. Nach WOLLENBERGER und HALLE hemmt DCI an Kulturen spontan schlagender isolierter Zellen des embryonalen Hühnerherzens die positiv chronotrope Wirkung von Digitoxin. Um zur Klärung der Widersprüche im Schrifttum beizutragen, untersuchten wir die Wirkung von DCI auf die LD₁₀₀ und die EKG-Veränderungen bei der intravenösen Infusion von Herzglykosiden am Meerschweinchen.

Methodik. Die Versuche führten wir an ♂ Meerschweinchen (Körperegewicht 280–320 g) in Urethannarkose (1,5 g/kg i.p.) durch. Die Glykoside wurden als alkoholische Lösung mit konstanter Geschwindigkeit (2 ml in 60–70 min) in die Jugularvene infundiert. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Konzentrationen der untersuchten Glykoside so gewählt, dass die Mehrzahl der Tiere ohne DCI-Gabe nach 40–60 min *ad exitum* kam. Während der Infusion wurde das EKG ständig verfolgt. Nach dem Auftreten der ersten toxischen EKG-Veränderungen gaben wir in Abständen von etwa 10 min 3mal je 50 mg/kg DCI i.p. In einer Versuchsreihe wurde statt DCI Dihydroergotamin (DHE) in der praktisch höchstmöglichen Dosierung von 3mal 10 mg/kg i.p. verabfolgt. Folgende Substanzen wurden verwendet: Convallatoxol, Digitoxin (VEB Ysat Wernigerode¹⁴), g-Strophanthin, Lan-

tosid C (VEB Arzneimittelwerk Dresden¹⁴), Digoxin (C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim), Dichlorisoproterenol (VEB Fahlberg-List, Magdeburg¹⁴), Dihydroergotaminmethansulfonat (DHE) (VEB Arzneimittelwerk Dresden¹⁴). Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse.

Ergebnisse. In der Tabelle sind die LD₁₀₀-Werte der untersuchten Glykoside ohne und mit DCI-Gabe gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Infusionstoxizität der einzelnen Glykoside durch DCI unterschiedlich stark beeinflusst wird. Die Verminderung der Toxizität ist bei Convallatoxol und g-Strophanthin mit einer Erhöhung der LD₁₀₀ um 77 bzw. 60% am stärksten ausgeprägt. Bei Lanatosid C ist der Effekt schwächer, wie sich speziell am F-Wert ablesen lässt, jedoch noch statistisch eindeutig zu sichern. Dagegen lässt sich bei Digoxin und Digitoxin nur ein fraglicher Einfluss von DCI ($P < 0,05$) nachweisen.

Als Beispiel für die unter DCI-Einwirkung beobachteten EKG-Veränderungen während der Glykosidinfusion ist in der Figur ein Versuch mit g-Strophanthin wiedergegeben. Wie daraus zu entnehmen ist, kam es nach der ersten und zweiten DCI-Injektion weitgehend zur Beendigung der Arrhythmie und der ektopischen Reizbildung, während die dritte DCI-Gabe das inzwischen stark ausgeprägte Bild der Glykosidintoxikation nicht mehr zu beeinflussen vermochte. In einigen Versuchen war auch eine deutliche Rückbildung der ST-Senkung feststellbar. Bei der Infusion von Digoxin und Digitoxin konnten wir nur etwa bei der Hälfte der Versuche eine

¹ Über einen Teil der Befunde wurde auf dem 2. Internationalen Pharmakologenkongress in Prag berichtet (FÖRSTER und SZIEGOLEIT).

² K. PÁVEK und F. V. SELECKÝ, Bratislavské lekárske listy **40**, 481 (1960).

³ K. PÁVEK und F. V. SELECKÝ, Bratislavské lekárske listy **40**, 551 (1960).

⁴ R. D. TANZ, Pharmacologist **2**, 95 (1960).

⁵ V. CAIROLI, J. REILLY und J. ROBERTS, Fed. Proc. **20**, 122 (1961).

⁶ A. WOLLENBERGER und W. HALLE, Mber. Dt. Akad. Wiss. **5**, 38 (1963).

⁷ W. FÖRSTER und U. STOLZENBURG, Acta biol. med. germ. **11**, 86 (1963).

⁸ J. W. ECKSTEIN, F. M. ABBoud und S. A. PEREDA, J. lab. clin. Med. **58**, 814 (1961).

⁹ J. YELNOSKY und R. ERVIN, Amer. Heart J. **62**, 687 (1961).

¹⁰ D. H. MORROW, T. E. GAFFNEY und E. BRAUNWALD, J. Pharmacol. **140**, 236 (1963).

¹¹ N. C. MORAN und M. E. PERKINS, J. Pharmacol. **124**, 223 (1958).

¹² B. R. LUCCHESI und H. F. HARDMAN, J. Pharmacol. **132**, 372 (1961).

¹³ N. C. MORAN, J. I. MOORE, A. K. HOLCOMB und G. MUSHET, J. Pharmacol. **136**, 327 (1962).

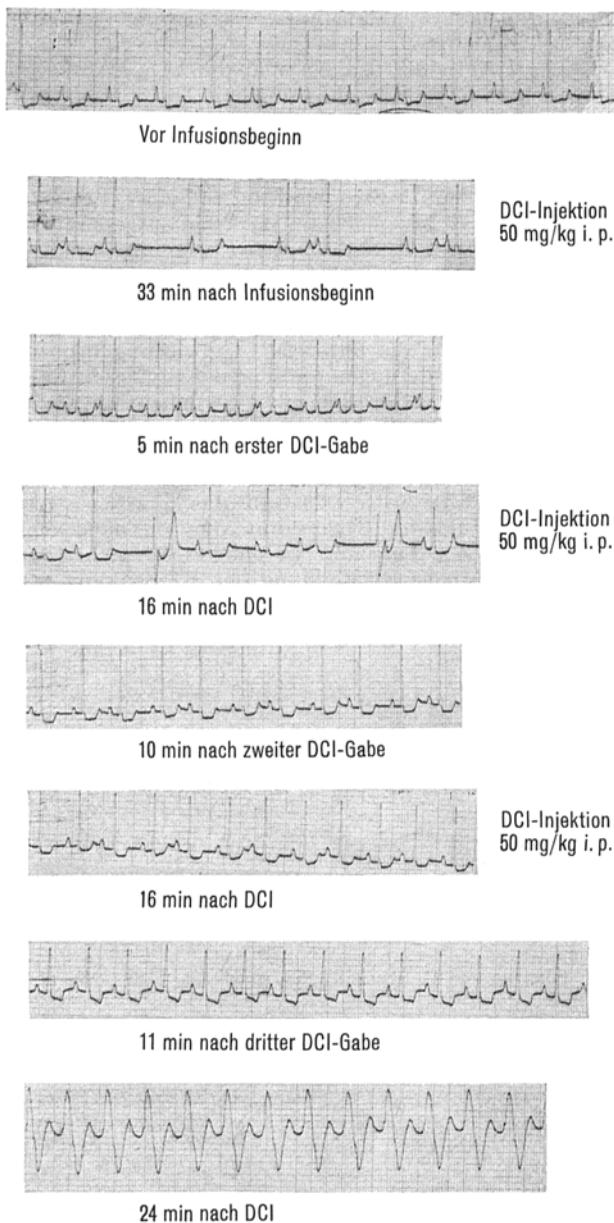
¹⁴ Wir danken den Firmen für die Überlassung der Substanzen.

Einfluss von Dichlorisoproterenol (DCI) auf die Infusionstoxizität von Herzglykosiden

	Ohne DCI			Mit DCI 3 × 50 mg/kg i.p.			Zunahme der LD 100 (%)	F-Wert	P-Wert
	Konzentration (g/ml)	LD 100 (mg/kg)	n	LD 100 (mg/kg)	n				
Convallatoxol	$8 \cdot 10^{-5}$	0,134	19	0,237	15	77	67,8	<0,001	
g-Strophanthin	$6 \cdot 10^{-5}$	0,281	11	0,450	12	60	65,5	<0,001	
Lanatosid C	$2,5 \cdot 10^{-4}$	1,047	17	1,446	15	38	18,7	<0,001	
Digoxin	$8 \cdot 10^{-4}$	1,190	19	1,426	15	20	6,1	<0,05	
Digitoxin	$5 \cdot 10^{-4}$	2,287	15	2,841	15	24	5,3	<0,05	

EKG-Veränderungen beim Meerschweinchen unter Infusion von g-Strophanthin $6 \cdot 10^{-6}$ g/ml und wiederholter intraperitonealer Injektion von Dichlorisoproterenol 50 mg/kg. (Versuch vom 4.6.1963,

Ableitung II.)



schwache DCI-Einwirkung auf die pathologischen EKG-Zeichen beobachteten.

DHE beeinflusste die Infusionstoxizität von g-Strophanthin nicht ($P > 0,2$). Ohne DHE ermittelten wir eine LD₁₀₀ von 0,298 mg/kg (n = 15), mit DHE eine LD₁₀₀ von 0,326 mg/kg (n = 15). In keinem Fall war eine deutliche EKG-Verbesserung festzustellen.

Diskussion. Unsere Befunde zeigen, dass auch bezüglich der Beeinflussbarkeit durch DCI Unterschiede zwischen den einzelnen Glykosiden bestehen. Eine Verminderung der Toxizität ist zum Beispiel bei Digoxin und Digitoxin nicht zu erzielen. Über die Ursache dafür lässt sich noch nichts aussagen¹⁶. Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen¹⁶, in denen wir fanden, dass Calcium nicht bei allen Glykosiden den Digitaliseffekt potenziert, sehen wir in den Ergebnissen mit DCI eine weitere Bestätigung unserer Arbeitshypothese¹⁷⁻²⁰ von Unterschieden im Wirkungsmechanismus verschieden strukturierter Herzglykoside.

Des weiteren lassen sich durch unsere Befunde einige der Widersprüche in den Literaturangaben erklären: MORAN und PERKINS sahen in ihren Versuchen an Hunden, wie wir an Meerschweinchen, keinen sicheren Einfluss von DCI auf die Digoxinwirkung. Dagegen war in den Untersuchungen von TANZ, LUCCHESI und HARDMANN sowie MORAN et al. bei Verwendung von Ouabain ein DCI-Effekt nachweisbar²¹.

Summary. In experiments of infusion made on guinea-pigs, Dichlorisoproterenol was injected after the appearance of the first symptoms of toxicity in the ECG. It reduced the toxicity of convallatoxin, g-strophanthin and lanatosid C, but it was not quite effective against digoxin and digitoxin.

W. SZIEGOLEIT und W. FÖRSTER

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie, Magdeburg (DDR), 23. September 1963.

¹⁵ Während der Drucklegung durchgeführte Versuche mit Alderlin (8×70 mg/kg) führten auch bei Digitoxin zu einer signifikanten ($P = 0,02$) Abschwächung der letalen Wirkung.

¹⁶ W. FÖRSTER und M. LINDENAU, Klin. Wschr. 41, 389 (1963).

¹⁷ W. FÖRSTER, Habilitationsschrift Medizinische Akademie Magdeburg (1961).

¹⁸ W. FÖRSTER und W. SZIEGOLEIT, Exper. 18, 573 (1962).

¹⁹ W. FÖRSTER, Exper. 19, 260 (1963).

²⁰ W. FÖRSTER, Arch. int. Pharmacodyn., im Druck.

²¹ Wir danken Herrn P. KAPLANSKI für seine verständnisvolle Mitarbeit.

The Duration of Action of Certain Corticosteroids in the Acutely Adrenalectomized Rat as Estimated by Reference to their Protective Effect in Endotoxin Shock

The fact that corticosteroids are capable of affording protection against lethal shock produced by endotoxin has been demonstrated in different animal species by various investigators¹⁻⁷. GASS and UMBERGER⁸ have proposed survival time in endotoxin-treated rats as a response metameter for corticotropin and hydrocortisone bioassay;

however, no report is known in which an 'all-or-nothing' reaction, i.e. survival following an otherwise lethal endotoxin dosage in animals treated prophylactically with corticoids, has been used as a means of measuring the duration of effect of the corticosteroids thus administered. The following is an account of experiments in which the protective effect of hydrocortisone and prednisolone was evaluated in adrenalectomized rats which were pre-treated at varying times prior to being shocked at a fixed interval following adrenalectomy.

Methods and Materials. Male rats of a mean body weight of 170–210 g were adrenalectomized under light