

Zum Einfluss von Angiotensin II auf die Nebennierenrinde unter chemischer Adrenostase mit SU 4885 (Metopiron)

Metopiron, 2-Methyl-1, 2-bis-(3-pyridil)-1-propanon (SU 4885) bewirkt durch eine selektive Hemmung der 11- β -Hydroxylase in der Nebennierenrinde (NNR) einen Stoffwechselblock für Aldosteron und Cortisol¹ mit reaktiv vermehrter ACTH-Ausschüttung und einer erhöhten Bildung von Compound S (11-Desoxycortisol). Die Reaktion der Hypophyse lässt sich durch exogene Zufuhr von Dexamethason oder ähnlicher Steroide bremsen²⁻⁴. Der gleiche Effekt ist auch ohne Corticosteroide durch parenterale Gabe von Angiotensin II zu erzielen⁵⁻⁸. Die Art dieses Angiotensineffektes versuchten wir tierexperimentell mit morphologischen Methoden zu klären⁸.

In den vorliegenden Versuchen wurde an größeren Tierkollektiven (131 weibliche Sprague-Dawley-Ratten) der Verlauf der Adrenostase mit SU 4885 (Blockade der 11- β -Hydroxylase) allein (Gruppe A; 20 mg täglich s.c.) und in Kombination mit Dexamethason (Gruppe B; 1 mg täglich s.c.) beobachtet. Parallel dazu prüften wir die Kombination der Adrenostase mit Angiotensin-II-Gaben (Gruppe C; $2 \times 50 \gamma$ intraperitoneal). Kontrolliert wurden Gewicht, Verhalten und Befinden der Tiere. Ferner bestimmten wir innerhalb kurzer zeitlicher Abstände an kleineren Gruppen, die aus den Kollektiven herausgenommen wurden, den Q_K^N , die Zonenrelation⁶, das Zonenprofil⁶ und die Zellkernvolumina in der Z. glomerulosa

und fasciculata der NNR, um Hinweise auf die Funktionslage der einzelnen Rindenschichten zu gewinnen.

Die Versuchsdauer und das Verhalten des Q_K^N als Ausdruck des NN-Gewichtes geht aus Figur 1 hervor; die Bremsung der ACTH-Ausschüttung in Gruppe B und C wird im Vergleich zu der Gruppe A deutlich. Die Tiere der Gruppe B waren am 10. Versuchstag sämtlich an den Folgen eines Hyperkortizismus⁵ spontan verendet, während die Gruppe C keinerlei Beeinträchtigung des Befindens erkennen liess.

Die Bremsung der Hypophysenaktivität führt in den Gruppen B und C zu einer Volumenvermehrung der Z. glomerulosa (Figur 2) und zu einer Zunahme der Zellkernvolumina (Figur 3) als Ausdruck einer gesteigerten Funktion. Die Z. fasciculata verhält sich hingegen wie bei den unbehandelten Normaltieren (Figur 2 und 3).

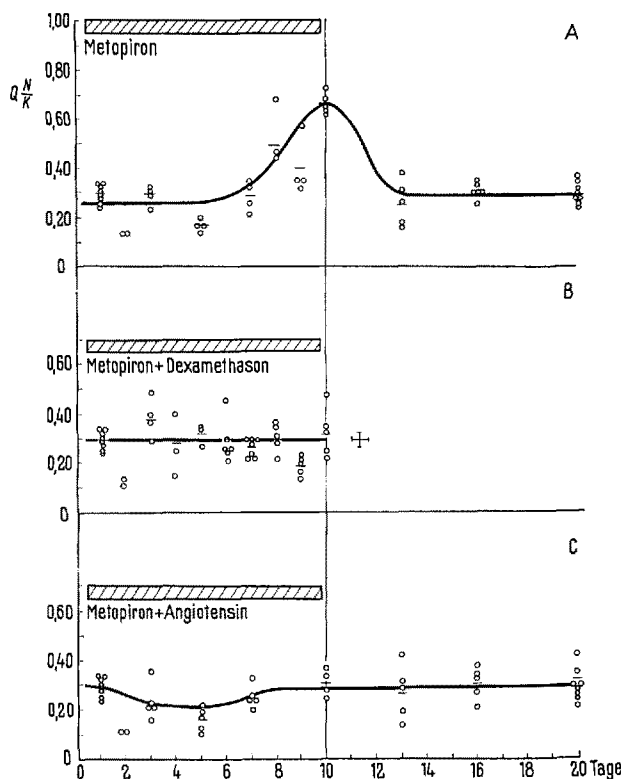


Fig. 1. Das Verhalten des Q_K^N der verschiedenen Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der Zeit. In der Gruppe A (Metopiron) schneller Anstieg als Ausdruck der reaktiven ACTH-Ausschüttung. In den Gruppen B und C wird der Bremseffekt des exogen zugeführten Dexamethasons und Angiotensins II durch die Konstanz des NN-Gewichtes bzw. Q_K^N deutlich. Angiotensin II hemmt die Hypophysenaktivität (Gruppe C) ebenso wirksam wie Dexamethason.

Zonenprofil

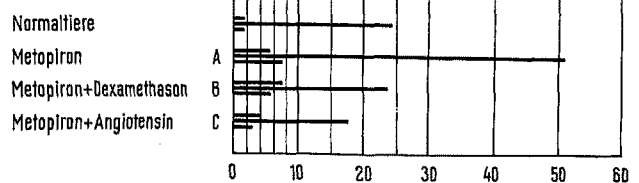


Fig. 2. Im Zonenprofil (7. Versuchstag) wird die erhebliche Zunahme der Z. fasciculata (mittlere Kolumne) unter Metopiron (Gruppe A) als Ausdruck der ACTH-Wirkung deutlich. Die Bremsung der Hypophysenaktivität durch Dexamethason (Gruppe B) und Angiotensin II (Gruppe C) ergibt eine starke Volumenabnahme der Z. fasciculata. Z. glomerulosa = obere Kolumne, Z. reticularis = untere Kolumne.

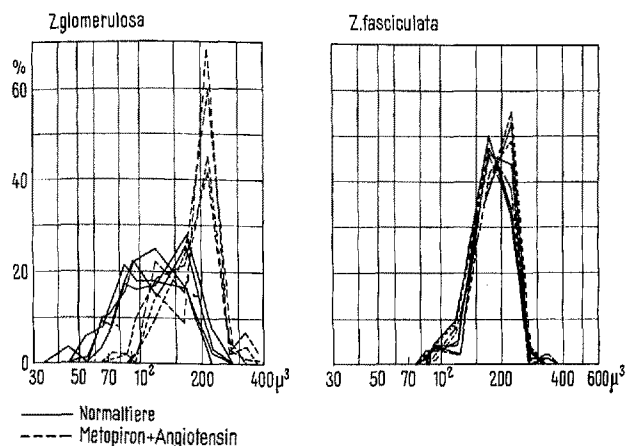


Fig. 3. Zellkernvolumina der Z. glomerulosa und fasciculata unter Metopiron + Angiotensin II (Gruppe C) am 7. Versuchstag.

¹ F. W. KAHNT und R. NEHER, Exper. 18, 499 (1962).

² M. P. JENNY, A. M. RIONDEL und A. F. MÜLLER, Schweiz. med. Wschr. 92, 31 (1962).

³ F. H. FRANKEN, K. IRMSCHER und H. A. v. SCHWEINITZ, Klin. Wschr. 40, 137 (1962).

⁴ R. SCHRÖDER, Klin. Wschr. 40, 752 (1962).

⁵ M. KOHLHARDT und D. VOTH, Z. exp. Med. 136, 361 (1963).

⁶ D. VOTH, M. KOHLHARDT und K. W. TIETZE, Frankf. Z. Path. 72, 428 (1963).

⁷ D. VOTH, M. KOHLHARDT und K. W. TIETZE, Klin. Wschr. 41, 433 (1963).

⁸ D. VOTH, K. W. TIETZE, M. KOHLHARDT und A. REICHEL, Z. exp. Med. 138, 197 (1964).

Wie die Untersuchungen zeigen, erweist sich die Bremsung der ACTH-Ausschüttung mittels Angiotensin II bei Blockade der 11- β -Hydroxylase der NNR als ebenso wirksam wie mit Dexamethason, das vor allem bei klinischen Untersuchungen Verwendung fand^{2,3,9,10}. Die Kombination des Adrenostatikums mit Angiotensin II ist weitgehend unschädlich, während unter der Adrenostase mit Dexamethasongaben die Tiere schwer geschädigt wurden.

Eigene experimentelle Untersuchungen⁸ ergaben, dass der Bremsseffekt des Angiotensin II nicht durch einen direkten hypophysären Angriff oder eine unmittelbare Beeinflussung der ACTH-Wirksamkeit zu erklären ist, vielmehr indirekt durch Stimulierung der NNR entsteht. Trotz bestehender Fermentblockade antwortet die NNR auf den stimulierenden Einfluss des Angiotensins^{5-8,11-19}, das nach neueren Untersuchungen bereits auf sehr frühen Stufen in die Corticosteroidsynthese eingreift²⁰. Vermutlich werden dabei Steroide freigesetzt, die vor der 11- β -Hydroxylierung entstehen und von der Hypophyse «registriert» werden können, mithin bei erhöhtem Blutspiegel die ACTH-Ausschüttung der Hypophyse zu bremsen vermögen. Die chemische Identifizierung des entstehenden Steroidspektrums steht noch aus.

Summary. The inhibition of 11- β -hydroxylase in the adrenal cortex with SU 4885 (metopiron) increases the ACTH-secretion. Val¹-angiotensin II blocks the reaction of the anterior pituitary gland similarly as does dexamethasone. Mode and intensity of this action of angio-

tensin II, and the influence on rats treated as described, are studied.

A. REICHELT, D. VOTH,
H. MÜLLER-MARIENBURG und M. KOHLHARDT

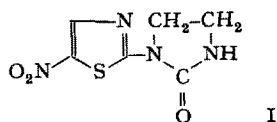
Pathologisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität,
Mainz (Deutschland), 23. März 1964.

- ⁹ F. H. FRANKEN und K. IRMSCHER, Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 45 (1959).
- ¹⁰ A. F. MÜLLER, Dtsch. med. Wschr. 86, 951 (1961).
- ¹¹ F. GROSS, Klin. Wschr. 36, 693 (1958).
- ¹² J. GENEST, E. KOIW, W. NOWACZYNSKI und T. SANDOR, Acta endocrin. (Kbh.) 35, 413 (1960).
- ¹³ F. C. BARTTER, A. G. T. CASPER, C. S. DELEA und J. D. H. SLATER, Metabolism 10, 1006 (1961).
- ¹⁴ P. BIRON, E. KOIW, W. NOWACZYNSKI, J. BROUILLET und J. GENEST, J. clin. Invest. 40, 338 (1961).
- ¹⁵ C. C. J. CARPENTER, J. O. DAVIS und C. R. AYERS, J. clin. Invest. 40, 2026 (1961).
- ¹⁶ P. J. MULROW und W. F. GANONG, Am. Heart Assoc. Monograph 3, 213 (1962).
- ¹⁷ J. R. BLAIR-WEST, J. P. COGHLAN, D. A. DENTON, J. R. GODINO, J. A. MUNRO, R. E. PETERSON und M. WINTOUR, J. clin. Invest. 41, 1606 (1962).
- ¹⁸ J. O. DAVIS, P. M. HARTROFT, E. O. TITUS, C. C. J. CARPENTER, C. R. AYERS und H. E. SPIEGEL, J. clin. Invest. 41, 378 (1962).
- ¹⁹ J. H. LARAGH, Am. Heart Assoc. Monograph 3, 203 (1962).
- ²⁰ N. M. KAPLAN und F. C. BARTTER, J. clin. Invest. 41, 715 (1962).

Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiase wirksame Verbindung

Die Anwendung der wenigen heute bekannten Mittel gegen die Bilharziose und gegen die die Darmwand durchdringenden Formen der Amoebiase ist klinisch wegen schwerwiegenden Nebenwirkungen eingeschränkt. Die Entwicklung neuer Chemotherapeutika für diese Indikationen ist deshalb von grosser Bedeutung.

Bei der Prüfung einer grossen Anzahl von nitrierten Heterocyclen auf deren chemotherapeutische Eigenschaften hin, zeigte eine neue Gruppe von 5-Nitro-thiazol-derivaten ausgeprägte Effekte gegen experimentelle Schistosomen- und Amoebeninfektionen. Aus dieser Gruppe wählten wir das 5-[Nitro-thiazolyl-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol (I) (CIBA 32644-Ba) zur eingehenden Prüfung auf seine therapeutischen Eigenschaften, besonders als Anti-Schistosomenmittel. Das Präparat wurde hergestellt durch Kondensation von 2-Amino-5-nitro-thiazol mit β -Chloräthylisocyanat zum [5-Nitrothiazolyl-(2)]-3- β -chloräthylharnstoff, der in Gegenwart einer Base zu I cyclisiert. Die Verbindung kristallisiert aus Dimethylformamid in gelben Kristallen vom Smp. 260–262°.



Die schistosomizide Wirkung von CIBA 32644-Ba ist in mit *S. mansoni* infizierten Mäusen oder Wüstenratten (Meriones) nach einer an 10 Tagen wiederholten oralen Behandlung mit 100 mg/kg/die bzw. 50 mg/kg/die vollständig, indem keine lebenden Würmer mehr vorgefunden werden. Mit 25 mg/kg wird die Eiablage der Würmer gehemmt. Die Wirkung lässt sich morphologisch zuerst an den weiblichen, dann auch an den männlichen Würmern erkennen. Nur die Schistosomulae der ersten 2 Entwicklungswochen der Infestation in der Maus sind refraktär. Das Präparat wirkt in den gleichen Dosen an der Maus auch gegen *S. japonicum*. Am Menschen ist es bei der vesikalen Bilharziose (*S. haematobium*) nach einer 5 bis 10 Tage dauernden Behandlung mit 25 mg/kg/die therapeutisch wirksam und gut verträglich.

Im Verlaufe einer 4 Tage dauernden Einwirkung von 10 μ g/ml CIBA 32644-Ba auf adulte Würmer von *S. mansoni* *in vitro* wird die Eiablage unterdrückt und die Würmer werden abgetötet. Das 6 h nach oraler Gabe einer Dosis von 500 mg/kg CIBA 32644-Ba gewonnene Serum von Kaninchen ist *in vitro* ebenfalls aktiv.

Die amoebicide Wirkung von CIBA 32644-Ba wurde an der mit *E. histolytica* infizierten Ratte und am Amoebenabszess in der Leber des Hamsters nachgewiesen. Die Amoeben (Stamm «SF» von *E. histolytica*) werden in der Zeit zwischen dem ersten und vierten Tag nach der Infektion durch wiederholte tägliche Gaben von 30 mg/kg aus dem Coecum der Ratten eliminiert. Wird die gleiche Dosis am Hamster in der Zeit zwischen dem dritten Tag vor und