

$\text{O}_2$  data presented by SZEKERES and LICHNER. If the left ventricle has a greater rate of aerobic metabolism than the right ventricle one would expect the left ventricle to be more sensitive to the isolation procedures. The inability of SZEKERES and LICHNER to show differences in rates of glycogenolysis in their incubation studies is probably due to the prolonged time interval used to study this process<sup>8,9</sup>.

**Zusammenfassung.** Vergleich von Glykogenfraktionen aus Ventrikeln männlicher Albinoratten, die 24 h gefüttert wurden, mit Nichtgefütterten. Letztere verbrauchten meistens TCA (ungebundenes Glykogen) nach Bewegung, während gefütterte Ratten sowohl Rest-Glykogen (gebundenes) wie auch TCA Glykogen ver-

brauchten. Die Glykogenabnahme war im linken Ventrikel nach Bewegung grösser als im rechten.

D. H. BLOUNT

*Department of Physiology, West Virginia University Medical Center, Morgantown (West Virginia 26506, USA), 2nd January 1967.*

<sup>8</sup> This investigation was supported by Public Health Service Research Grant No. HE 06747.

<sup>9</sup> The author wishes to express appreciation to Dr. A. E. DRAKE for the assistance given in the statistical treatment of this paper. The data was processed for the interactions by the West Virginia University Computer Center.

## Über die amindepletierende Wirkung verschiedener Digitaliskörper, ein Beitrag zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Herzglykoside

Der Hauptangriffspunkt der Digitaliskörper wird von vielen Autoren im Kalziumstoffwechsel der Herzmuskelzelle vermutet (Übersicht bei KLAUS<sup>1</sup>). Durch eine Beeinträchtigung der Rückbindung des während der Erregung intrazellulär freigesetzten Kalziums oder über einen Angriff an der Transport-ATPase<sup>2</sup> soll die Zunahme der biologisch aktiven Kalziumfraktion zu einer stärkeren Hemmung des Erschlaffungsfaktors und damit zu dem positiv inotropen Effekt führen.

Eine Anzahl von Befunden der letzten Jahre<sup>3-18</sup> unterstützt die zuerst von TANZ<sup>4</sup> geäusserte Vermutung, dass ein Teil der Herzglykosidwirkung über eine Katecholaminfreisetzung aus dem Herzmuskel zu erklären sei, da eine durch Reserpin oder Guanethidin bedingte Amindepletion bzw. eine Vorbehandlung mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern den positiv inotropen Digitaliseffekt abschwächen. In eigenen Untersuchungen<sup>12</sup> konnten wir nach i.p. Gabe hoher Dosen von g-Strophanthin, Digitoxin und Digitoxigenin innerhalb der Fehlerbreite der Methodik im Herzmuskel keine statistisch zu sichernde Noradrenalinverminderung feststellen. CESSON-FOSSION<sup>14</sup> dagegen, dessen Arbeit uns erst nach Abschluss unserer Versuche bekannt wurde, und LOUBATIÈRES et al.<sup>15</sup> fanden nach i.v. Gabe niedriger g-Strophanthindosen an Ratten oder nach i.p. Gabe an Meerschweinchen eine statistisch zu sichernde Verminderung des Noradrenalingehaltes des Herzens. Zur Klärung der Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Befunden führten wir mit mehreren Glykosiden Nachuntersuchungen durch.

Die Digitaliskörper wurden Ratten i.v. in Dosen verabreicht, die keine deutlichen extrakardialen Erscheinungen hervorriefen. Die Aminveränderungen im Herzen bezogen wir auf die täglich mit den entsprechenden Dosen von Äthanol als Lösungsmittel injizierten Kontrolltiere. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu kontrollieren, wurden einige Glykoside an mehreren Tagen in der gleichen Dosis appliziert. Die Aminbestimmungen erfolgten spektrofluorometrisch modifiziert nach ANTON und SAYRE<sup>16</sup> und COHEN und GOLDENBERG<sup>17</sup>, die statistische Auswertung wurde varianzanalytisch oder nach WINNE<sup>18</sup> durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der

Tabelle gegenübergestellt. Aus der Tabelle ergibt sich, dass an der Ratte in dem geprüften Dosenbereich alle untersuchten herzwirksamen Steroide eine statistisch zu sichernde Aminverarmung im Herzmuskel hervorrufen. Die Stärke der Aminverarmung variiert mit der Zeitdauer der Einwirkung und der Dosis, scheint jedoch auch nach hohen Dosen 50% nicht zu übersteigen. Als Ergänzung zu unseren früheren Versuchen wurde Ratten 50 mg/kg g-Strophanthin i.p. injiziert und die Einwirkungszeit auf 60 Minuten verlängert. Trotz der hohen Dosis kam es nur zu einer angedeuteten Aminverarmung ( $P < 0,05$ ).

Unsere Befunde bestätigen die Ergebnisse von CESSON-FOSSION und LOUBATIÈRES über eine Noradrenalinverarmung des Herzens nach Gabe von Digitaliskörpern. Ob der Effekt auf eine Steigerung der Aminfreisetzung oder Hemmung der Aminsynthese zurückzuführen ist, können erst weitere Untersuchungen

<sup>1</sup> W. KLAUS, Zschr. naturw.-med. Grundlagenforsch. 2, 43 (1964).

<sup>2</sup> K. REPKE, 2. Ungarische Konferenz f. pharmakol. Forsch. 1962, Budapest (1964), S. 300.

<sup>3</sup> K. PÁVEK und F. V. SELECKÝ, Bratisl. lek. Listy 40, 481, 551 (1960).

<sup>4</sup> R. D. TANZ, Pharmacologist 2, 95 (1960).

<sup>5</sup> V. CAIROLI, J. RELLY und J. ROBERTS, Fedn Prod. Fedn Am. Soc. exp. Biol. 20, 122 (1961).

<sup>6</sup> A. WOLLENBERGER und W. HALLE, Mber. dt. Akad. Wiss. Berl. 5, 38 (1963).

<sup>7</sup> W. FÖRSTER und U. STOLZENBURG, Acta biol. med. germ. 11, 86 (1963).

<sup>8</sup> W. SZIEGOLEIT und W. FÖRSTER, Experientia 20, 229 (1964).

<sup>9</sup> R. D. TANZ, J. Pharmac. exp. Ther. 144, 205 (1964).

<sup>10</sup> R. D. TANZ und S. M. MARCUS, J. Pharmac. exp. Ther. 151, 38 (1966).

<sup>11</sup> A. P. LOUBATIÈRES, P. BOUVARD, M. KLEIN, J. CHAPAL, A. M. RONDOT und L. CAUSSEIER, C. r. Séanc. Soc. Biol. 159, 953 (1965), zit. nach Excerpta med. IIC/19, 314 (1966).

<sup>12</sup> W. FÖRSTER und V. RÖSLER, Acta biol. med. germ. 16, 309 (1966).

<sup>13</sup> W. FÖRSTER und H. KALSWO, Acta biol. med. germ. 15, 71 (1965).

<sup>14</sup> A. CESSON-FOSSION, C. r. Séanc. Soc. biol. 156, 1192 (1962).

<sup>15</sup> A. LOUBATIÈRES, P. BOUVARD, J. CHAPAL, M. KLEIN und A. M. RONDOT, C. r. Séanc. Soc. Biol. 159, 948 (1965), zit. nach Excerpta med. IIC/19, 314 (1966).

<sup>16</sup> A. H. ANTON und D. F. SAYRE, J. Pharmac. exp. Ther. 145, 326 (1964).

<sup>17</sup> G. COHEN und M. GOLDENBERG, J. Neurochem. 2, 71 (1957).

<sup>18</sup> D. WINNE, Arzneimittel-Forsch. 14, 62 (1964).

## Noradrenalinveränderungen im Herzmuskel von Ratten nach Gabe verschiedener Digitaliskörper

	Dosis mg/kg	Zeitdauer der Einwir- kung, min	Noradrenalingehalt des Herzens				Abfall in %	P-Wert		
			ng/g Feuchtgewicht		Versuchstiere n	Abfall in %				
			Kontrollen	n						
g-Strophanthin i.v.	1,0	30	1320	3	1150	5	13	< 0,01		
	1,0	60	1360	2	883	6	35	= 0,001		
	1,0	120	1455	2	971	6	33	< 0,01		
	1,0	240	1200	3	950	6	21	< 0,01		
	1,0	60	1360	2	883	6	35	= 0,001		
	2,5	60	1413	3	720	6	49	< 0,001		
	5,0	60	1423	4	917	4	35	< 0,001		
			1325	2	846	6	36			
			1712	4	950	5	45			
			1450	3	768	6	47			
g-Strophanthin i.p.	10,0	60	1270	3	762	6	40	< 0,001		
	50	60	1143	3	932	6	18	< 0,05		
Convallatoxin i.v.	1,0	60	1269	3	605	6	52	< 0,001		
Digitoxigenen i.v.	0,6	60	1203	3	882	6	26	< 0,001		
			1520	4	1015	5	33			
Digitoxin i.v.	1,0	120	1515	3	1080	6	29	= 0,001		
	5,0	120	1028	2	563	6	44	< 0,01		
			1421	4	813	5	43			
Digoxin i.v.	5,0	120	1497	3	934	6	37	< 0,001		
			1413	3	680	5	52			
Proscillaridin i.v. (Talusin)	5,0	120	1395	2	842	6	39	< 0,001		

klären. BELFORD und FEINLEIB<sup>18</sup> hatten nach k-Strophanthingabe eine Erhöhung der Phosphorylase a-Aktivität nachgewiesen, die jedoch von anderen Autoren<sup>20-21</sup> nicht bestätigt werden konnte. HAUGAARD und andere Autoren<sup>22-29</sup> vermuteten eine Korrelation zwischen der positiv inotropen Wirkung und der Phosphorylase a-steigernden Aktivität von Adrenalkörpern. Wenn eine solche Korrelation besteht, könnte die aminfreisetzende Wirkung der Digitaliskörper zu der schon früher vermuteten<sup>30-33</sup> verbesserten Bereitstellung energiereicher Phosphate beitragen, und es wäre verständlich, dass eine Amindepletion durch Reserpin oder eine  $\beta$ -Rezeptorenblockade durch DCI oder Propranolol zu einer Verminderung des positiv inotropen Digitaliseffektes führt. Neuerdings zeigten einige Autoren<sup>34-36</sup>, dass ein positiv inotroper Effekt von Adrenalin schon vor einer statistisch zu sichernden Zunahme der Phosphorylase a nachweisbar ist und damit kein ursächlicher

Zusammenhang zwischen Phosphorylase aktivierender und inotroper Wirksamkeit besteht. Diese Befunde müssen jedoch eine Beteiligung des Phosphorylase aktivierenden Effektes an der klinischen Digitaliswirkung nicht ausschliessen<sup>38</sup>.

**Summary.** After i.v. injection of g-strophanthin, convallatoxin, digitoxin, digitoxigenin, digoxin and proscillaridin, dependent on the dose and time of application, we found a significant decrease of noradrenalin in the hearts of rats (about 50%).

W. FÖRSTER<sup>37</sup> und V. RÖSLER

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Akademie Magdeburg (DDR),  
17. Oktober 1966.*

- <sup>18</sup> J. BELFORD und M. R. FEINLEIB, *J. Pharmac. exp. Ther.* **127**, 257 (1959).  
<sup>20</sup> S. E. MAYER und N. C. MORAN, *J. Pharmac. exp. Ther.* **129**, 271 (1960).  
<sup>21</sup> S. E. MAYER, M. DE V. COTTEN und N. G. MORAN, *J. Pharmac. exp. Ther.* **139**, 275 (1963).  
<sup>22</sup> M. E. HESS und N. HAUGAARD, *J. Pharmac. exp. Ther.* **122**, 169 (1958).  
<sup>23</sup> W. R. KUKOVETZ, M. E. HESS, J. SHANFELD und N. HAUGAARD, *J. Pharmac. exp. Ther.* **127**, 122 (1959).  
<sup>24</sup> N. HAUGAARD, W. R. KUKOVETZ und M. HESS, *Pharmac. Rev.* **11**, Part. 2, 466 (1959).  
<sup>25</sup> W. R. KUKOVETZ, N. HAUGAARD, M. E. HESS und J. SHANFELD, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **238**, 119 (1960).  
<sup>26</sup> M. E. HESS, J. SHANFELD und N. HAUGAARD, *J. Pharmac. exp. Ther.* **137**, 143 (1961).  
<sup>27</sup> E. LACROIX und I. LEUSEN, *Archs int. Pharmacodyn. Thér.* **133**, 89 (1961).

- <sup>28</sup> K. R. HORNBOOK und T. M. BRODY, *J. Pharmac. exp. Ther.* **140**, 295 (1963).  
<sup>29</sup> N. HAUGAARD, *Nature* **197**, 1072 (1963).  
<sup>30</sup> B. WEIKER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **178**, 524 (1935).  
<sup>31</sup> H. HOCHREIN und H. J. DÖRING, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **232**, 290 (1957).  
<sup>32</sup> M. BOGATZKI und H. STAUB, *Z. ges. exp. Med.* **127**, 425 (1956).  
<sup>33</sup> W. LAMPRECHT und T. HOCKERTS, in *Struktur und Stoffwechsel des Herzens* (Ed. W. H. HAUSS und H. LOSSE, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959) p. 75.  
<sup>34</sup> G. L. DRUMMOND, J. R. E. VALADARES und L. DUNCAN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **117**, 307 (1964).  
<sup>35</sup> J. R. WILLIAMSON und D. JAMIESON, *Nature* **206**, 364 (1965).  
<sup>36</sup> Frl. G. ECKERS danken wir für ihre sorgfältige technische Mitarbeit.  
<sup>37</sup> Neue Adresse: Pharmakologisches Institut Halle/Saale, Leninallee 4.