

litic, inhibits formation of plasmin which promotes development of kinins by means of activation of kallikreinogen<sup>6</sup> or acting directly on kininogen<sup>7</sup>. This mechanism of protective activity of EAC seems to be most probable. EAC, as is shown in the experiments on rabbits, is deprived of antihistaminic or antiserotoninic activity<sup>8</sup>. As was shown in our experiments, EAC does not affect the permeability response of rabbit's skin vessels to synthetic bradykinin<sup>9</sup>.

Dimebolin protects guinea-pigs from 2416 lethal doses of histamine and its antihistaminic activity is 74 times greater than that of Dimedrol<sup>10</sup>. Our experiments with histamine injections in rabbit's skin has shown that Dimebolin is 95 times more active than Dimedrol. Dimebolin, in spite of its pronounced antihistaminic activity, is less potent as a protector in  $\beta$ -ray inflammation. This confirms the insignificant role of histamine in the pathogenesis of early manifestations of radiation-induced inflammation. The protective action of Dimedrol and Dimebolin in the inflammation depends probably on antibradikininic properties of these preparations. Dimedrol as a protector is 1.5 times stronger than Dimebolin. The more pronounced protective action of Dimedrol can be explained by its antibradikininic activity. We were able to demonstrate in the experiments on rabbits with i.c. injections of bradykinin that a premedication with Dimedrol was also 1.5 times more effective than in the case of Dimebolin.

In conclusion, it is possible to explain the protective action of Trasylol and EAC in  $\beta$ -ray inflammation of the skin by the inhibition of kinins formation, and the activity of Dimedrol and Dimebolin by the inactivation of kinins which have already been formed.

From the practical point of view it was interesting to investigate the influence of the inhibition of the early manifestations of the inflammation of the subsequent development of skin injury. Observations of pretreated and non-pretreated rabbits during 30 days showed that the skin injury and the derangement on vessel perme-

ability were less pronounced in rabbits pretreated with Trasylol and Dimedrol. It seems likely that the rupture of some links in the pathogenesis of early phase of inflammation, inhibition of kinin system, in particular may be beneficial to the subsequent development of skin inflammation.

**Выводы.** Развитие воспаления кожи кроликов, облученной  $\beta$ -лучами источника  $Sr^{90} + Y^{90}$ , наиболее эффективно тормозится тразилолом, а наименее при применении димеболина. Димедрол и  $\Sigma$ -аминокапроновая кислота (ЕАКК) по противовоспалительной активности занимает промежуточное место. Защитное действие тразилола и ЕАКК, по-видимому, объясняется торможением образования кининов а активность димедрола и димеболина-инактивацией уже образованных кининов.

I. A. OYVIN, L. I. UKLONSKAYA  
and P. J. GAPONIUK

*Department of Pathological Physiology,  
Medical Radiology Institute of the Academy of  
Medical Sciences of the USSR, Obninsk (USSR),  
26th January 1967.*

<sup>6</sup> W. T. BERALDO, Am. J. Physiol. 163, 283 (1950).

<sup>7</sup> O. B. HENRIQUES, A. A. C. LAVRAS, M. FICHMAN and Z. P. PICARELLI, Biochem. Pharmac. 15, 31 (1966).

<sup>8</sup> A. ARNET, H. W. NEUBAUER and R. SCHUPPLI, Dermatologica, 127, 94 (1963).

<sup>9</sup> Synthetic bradykinin BRS 640 was obtained through the courtesy of Dr. A. FANCHAMPS and Dr. W. v. ORELLI, Sandoz AG, Basel.

<sup>10</sup> E. W. WINOGRADOWA, A. N. GRINEV, I. K. DANUCEWICH, M. F. DZICK, B. W. DUBOWICK, A. S. ZAKHAREWSKI, T. U. ILYUCHENOCK, A. N. KOST, T. I. MARTINOWICH, A. B. MIKLEWICH, L. F. PILTIENKO, I. P. RACHKOWSKAYA, M. A. REUT, W. I. TALAPIN, N. Z. TAMARINA, A. P. TERENTYEW and K. S. SHADURSKYI, Vest. Akad. med. Nauk SSSR, 7, 69 (1963).

## Über die Wirkung von Prostaglandin $E_1$ auf den Ca-Haushalt isolierter Meerschweinchenherzen

Die Wirkung der Prostaglandine auf das cardiovaskuläre System besteht nach bisherigen Erfahrungen bei in vivo-Anwendung in einer Abnahme des Blutdruckes (z.T. auch des Minutenvolumens) und einer sekundären Zunahme der Herzfrequenz (Übersichten<sup>1-3</sup>). In Versuchen mit isolierten Herzpräparaten konnten jedoch auch Hinweise auf eine direkte Herzwirkung erhalten werden: Unter geeigneten Bedingungen verursacht Prostaglandin  $E_1$  ( $PGE_1$ ) am isolierten Meerschweinchenherzen eine Zunahme des Coronardurchflusses, der Schlagfrequenz und der Kontraktionskraft<sup>4</sup>. Diese Effekte lassen sich durch Blockade der  $\beta$ -Rezeptoren oder durch Reserpinisierung nicht beeinflussen, können somit nicht über eine direkte oder indirekte adrenerge Wirkung erklärt werden. Die positiv inotrope Wirkung ist vor allem bei erniedrigter Ca-Konzentration im Perfusionsmedium gut ausgeprägt<sup>4</sup>.  $PGE_1$  vermag auch eine Phosphorylase des Herzens in ähnlicher Weise zu aktivieren wie Ca (oder Adrenalin), allerdings nur an intakten Zellen, nicht im Homogenat<sup>5</sup>.

Diese Beobachtungen lassen einen Zusammenhang zwischen der positiv inotropen Herzwirkung dieser Sub-

stanz und dem myocardialen Ca-Haushalt vermuten. Es wurden deshalb Messungen des cellulären Ca-Umsatzes im Meerschweinchenherzen bei Infusion von  $PGE_1$  vorgenommen.

**Methode.** Meerschweinchenherzen wurden nach der Langendorffmethode mit Tyrodelösung (30 °C, carbogen-gesättigt) durchströmt, bis sich konstante Werte für die Kontraktionskraft und den Durchfluss eingestellt hatten (30–60 min). Dann wurde die Perfusion mit  $^{45}Ca$ -haltiger Tyrodelösung fortgeführt, teilweise unter Kontrollbedingungen, teilweise bei gleichzeitiger Infusion von  $PGE_1$  (1  $\mu g/min$  in 0,1 ml). Nach verschiedenen Zeiten wurde die Ca-Konzentration und die aufgenommene  $^{45}Ca$ -Menge in diesen Präparaten bestimmt und daraus – nach Korrektur des extracellulären Aktivitäts- und Ca-Anteiles – der Markierungsgrad des intracellulären Ca errechnet (Methoden<sup>6-8</sup>).

**Ergebnisse.** Der Ca-Gehalt des Gewebes war in den einzelnen untersuchten Abschnitten verschieden, blieb jedoch während der gesamten Versuchsdauer konstant und wurde durch  $PGE_1$  nicht beeinflusst (Tabelle). Die Aufnahme von  $^{45}Ca$  erreichte innerhalb von 30–60 min ihr Maximum (Figur). Die Berechnung der intracellulären spezifischen Aktivität im Gleichgewichtszustand des

$^{45}\text{Ca}$ -Umsatzes ergab in allen Anteilen des Herzens eine nur teilweise (quantitativ unterschiedliche) Markierung des Gewebe-Ca (Figur).

$\text{PGE}_1$  bewirkte unter den gewählten Bedingungen nur eine mässige Zunahme der Kontraktionskraft (um 10–20%), der Schlagfrequenz (um 30%) und des Koronardurchflusses (um 10%). Es hatte dabei keinen Einfluss auf das endgültige Ausmass der intracellulären Markierung, beschleunigte jedoch die  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahmegeschwindigkeit deutlich, wenn auch quantitativ unterschiedlich in den einzelnen Herzabschnitten (Figur).

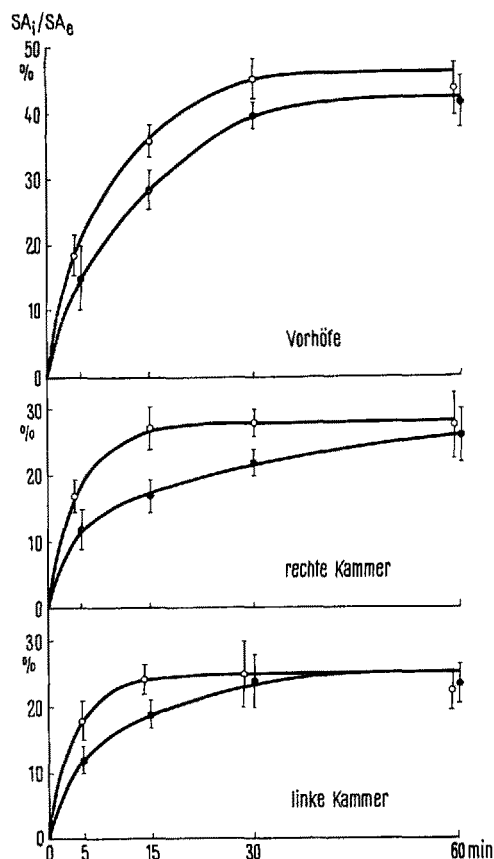
**Diskussion.** Die nur partielle Austauschbarkeit des Gewebe-Ca der Herzmuskelpräparate steht in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen an isolierten Vorhöfen<sup>9,10</sup>. Da  $\text{PGE}_1$  in den vorliegenden Untersuchungen gleichzeitig Kontraktionskraft, Frequenz und Coronar-

durchfluss steigert, scheint eine Zuordnung der beobachteten Ca-Umsatzänderung zu diesen Funktionsänderungen schwierig zu sein. Entsprechende Untersuchungen mit einem  $\text{PGE}_1$ -Derivat, das nicht positiv inotrop wirkte, jedoch in gleicher Weise eine Steigerung der Herzfrequenz und des Durchflusses verursachte, haben jedoch keine Veränderungen des Ca-Umsatzes ergeben<sup>11</sup>. Somit lässt sich die Beschleunigung der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme durch  $\text{PGE}_1$  am ehesten in Beziehung zur positiv inotropen Wirkung dieser Substanz bringen. Die Wirkung von  $\text{PGE}_1$  auf den cellulären Ca-Haushalt ist danach qualitativ mit der Adrenalinwirkung vergleichbar, die in einer Beschleunigung der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme bei unveränderter Markierbarkeit des cellulären Ca besteht<sup>12,13</sup>. Sie ist jedoch verschieden von der Digitaliswirkung, die vor allem in einer Zunahme der austauschbaren Ca-Fraktion<sup>6,7,14</sup> infolge einer Freisetzung von Ca aus cellulären Bindungen<sup>15</sup> zu sehen ist. Der  $\text{PGE}_1$ -Effekt auf die Kontraktionskraft des Meerschweinchenherzens könnte danach ähnlich wie die Adrenalinwirkung<sup>13</sup> über eine Steigerung der Membranpermeabilität für Ca-Ionen erklärt werden. Dieser Effekt hätte einen gesteigerten Einstrom von extracellulärem Ca während des Erregungsprozesses zur Folge, wodurch vorübergehend eine höhere intracelluläre Konzentration an freiem Ca und damit eine erhöhte Aktivierung sowohl des kontraktile Mechanismus als auch der Phosphorylase<sup>5,16</sup> resultierte.

**Summary.** The stimulatory effect of  $\text{PGE}_1$  on different functions of isolated guinea-pig hearts (Langendorff method, Tyrode solution) was coupled with an increase in the rate of  $^{45}\text{Ca}$  uptake from the perfusion medium. The total myocardial Ca content and the amount of exchangeable cellular Ca were not affected. This action of  $\text{PGE}_1$  on the myocardial Ca metabolism seems to be related to the positive inotropic action of  $\text{PGE}_1$  and can most probably be explained by an increase in the membrane permeability to Ca ions (similar to the action of epinephrine).

W. KLAUS und F. PICCININI

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz,  
65 Mainz (Deutschland) und Pharmakologisches Institut  
der Universität Mailand (Italien), 20. Februar 1967.



Austausch des cellulären Ca in Meerschweinchenherzen in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Kontrollbedingungen (●—●) und bei  $\text{PGE}_1$ -Einwirkung (○—○). Der Markierungsgrad des cellulären Ca (spezifische Aktivität intracellulär/spezifische Aktivität extracellulär) ist in % angegeben. Dargestellt sind Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern aus 12 Kontroll- und 5  $\text{PGE}_1$ -Versuchen.

- <sup>1</sup> S. BERGSTRÖM and B. SAMUELSON, *Rev. Biochem.* 34, 101 (1965).
- <sup>2</sup> E. W. HORTON, *Experientia* 21, 113 (1965).
- <sup>3</sup> S. BERGSTRÖM, L. A. CARLSON and L. ORÖ, *Acta physiol. scand.* 67, 185 (1966).
- <sup>4</sup> P. MANTEGAZZA, *Atti Accad. med. lomb.* 20, 1 (1965).
- <sup>5</sup> F. PICCININI, *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 41, 1322 (1965).
- <sup>6</sup> W. KLAUS und G. KUSCHINSKY, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 244, 237 (1962).
- <sup>7</sup> W. KLAUS, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 246, 226 (1963).
- <sup>8</sup> W. KLAUS, *Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und seine Beeinflussung durch Narkosemittel* (Springer-Verlag 1967).
- <sup>9</sup> W. KLAUS, *Z. naturw. med. Grundlagenforsch.* 2, 43 (1964).
- <sup>10</sup> W. KLAUS und H. LÜLLMANN, *Klin. Wschr.* 42, 253 (1964).
- <sup>11</sup> Unveröffentlichte Beobachtungen.
- <sup>12</sup> A. GROSSMAN and R. F. FURCHGOTT, *J. Pharmac. exp. Ther.* 145, 162 (1964).
- <sup>13</sup> H. REUTER, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 251, 401 (1965).
- <sup>14</sup> H. LÜLLMANN and W. C. HOLLAND, *J. Pharmac. exp. Ther.* 137, 186 (1962).
- <sup>15</sup> W. KLAUS, *Gordon Research Conference on Factors influencing Myocardial Contractility 1966* (im Druck).
- <sup>16</sup> J. BELFORD and M. R. FEINLEIB, *Biochem. Pharmac.* 11, 987 (1962).