

Arch. exper. Path. Pharmac. 236, 49-51 (1959).

G. WILHELMI und W. SCHINDLER (Basel): Über die gastrotrope Wirkung von 5-Hydroxytryptamin (HTA), seiner Vorstufen und der entsprechenden Isomeren bei der Ratte

Nach früheren Untersuchungen ruft HTA bei der Ratte, ähnlich wie Histamin beim Meerschweinchen, schon in kleinen Dosen charakteristische Magenveränderungen hervor (HEDINGER u. VERAGUTH; WILHELMI). So findet man nach 2×15 mg/kg HTA s. c. bereits innerhalb von 21 Std oft eine ödematöse Auflockerung der Magenschleimhaut und Hyperämie, gelegentlich mit ischaemischen Stellen, sowie regelmäßig mehr oder weniger große, meist multiple, flache bis mäßig tiefe, blutende Mucosadefekte. Im Coecum sind in einem Teil der Fälle ähnliche, flache Ulcera festzustellen.

Die Vorstufe von HTA: 5-Hydroxytryptophan (HTP), zeigt selbst in sehr hohen Dosen eine wesentlich geringere ulcerogene Wirkung am

erzeugt lediglich hyperämische Erscheinungen und gelegentlich Petechien der Magenschleimhaut, während der Ausgangsstoff Tryptophan sich als praktisch indifferent erweist.

Eine peptische Genese der HTA-Geschwüre ist praktisch auszuschließen, da die peptische Aktivität meist herabgesetzt ist und das pH des Magensaftes nach der neutralen Seite verschoben ist. Dagegen ist der Tonus der Magenmuskulatur nach HTA-Einwirkung, festgestellt am isolierten ganzen Magen, wie auch am Längsstreifenpräparat, erhöht. Die Hyperämie mit gelegentlich eingestreuten ischämischen Herden spricht für eine vasculäre Genese mit trophischen Störungen. Dementsprechend führt HTA auch am isolierten Kaninchenohr nach KRAWKOW-PISSEMSKI

Tabelle. *Einfluß auf den Rattenmagen und -dickdarm*

		mg/kg s.c. 2mal	Veränderungen am Rattenmagen					Dickdarm: Zahl der Ulcer- träger
			Zahl der Ulcer- träger	Mitt- lerer Ulcer- Index*	Pete- chien bei	Hyper- ämie bei	pH des Magen- inhalts	
	HTA	15	29/30	1,7	0/10	20/30	3,5—6	16/30
	HTP	300	4/10	0,3	1/10	8/10	3,5	0/10
	Tryptamin	500	0/10	0	3/10	6/10	3,5	0/10
	Tryptophan	500 p.o.	0/10	0	0/10	4/10	2	0/10
	H iso TA	100	0/10	0	0/10	3/10	3	0/10
	H iso TP	300	0/5	0	0/5	4/5	3,5	0/5
2 · 15 mg/kg HTA s.c.	+ H iso TA (-1 ^a)	15	6/10	0,75	0/10	4/10	3,0	0/10
	+ H iso TA	15	4/10	0,45	0/10	5/10	2,3	3/10
	+ H iso TA	30	3/10	0,15	0/10	3/10	2,5	5/10
	+ H iso TA	50	8/10	1,25	1/10	9/10	3,5	3/10
	+ H iso TP	300	6/10	0,65	0/10	9/10	3,5	2/10
	+ Tryptamin	300	13/15	1,5	1/15	2/15	3,7	3/15
	+ Tryptophan	500 p.o.	7/10	0,95	1/10	9/10	3,5	4/10
	+ LSD**	0,2	3/10	0,15	1/10	6/10	3	0/10
	+ LSD	0,5	1/10	0,05	0/10	6/10	3	0/10
2 · 300 mg/kg HTP s.c.	+ H iso TP	300	4/10	0,2	2/10	8/10	4	0/10
	+ H iso TA	30	3/5	0,6	0/5	3/5	2	1/5
	+ LSD**	0,5	1/5	0,1	0/5	2/5	3	0/5

* Der mittlere Ulcer-Index errechnet sich aus der durchschnittlichen Anzahl von + Zeichen pro Tier. Es wird unterschieden zwischen kleinsten (= 1/2+), kleinen (+), mittelgroßen (+++) und großen (+++) Geschwüren.

** LSD = D-Lysergsäure-Diäthylamid-Tartrat.

(-1^a) bedeutet, daß H iso TA 1 Std vor dem HTA injiziert wurde.

zu Gefäßverengung. Versucht man, ex juvantibus etwas über die Entstehungsweise der HTA-Geschwüre zu erfahren, so ist festzustellen, daß Atropin praktisch keinen, Papaverin und Antihistaminica nur einen geringen hemmenden Einfluß auf die Geschwürsentstehung ausüben, während LSD, Chlorpromazin und das Iminodibenzylpräparat Tofranil stark hemmend wirken (WILHELM).

Die Untersuchung der von SCHINDLER synthetisierten Isomeren von HTA und HTP hinsichtlich eines gastrotropen Effektes zeigt, daß sie selbst in hohen Dosen keine Magengeschwüre hervorrufen. Dagegen ist es möglich, die ulcerogene Wirkung von HTA am Magen durch gleichzeitige Verabreichung mittlerer Dosen von H iso TA beträchtlich abzuschwächen. Der Antagonismus von H iso TP gegenüber HTP ist dagegen gering. Im gekreuzten Versuch hemmt H iso TP das HTA-Ulcus. H iso TA beeinflußt jedoch das HTP-Geschwür eher im fördernden Sinne. Da nur HTA eine starke geschwürserzeugende Wirkung zukommt, wurden die meisten der interessierenden Antagonisten bei dem durch dieses Amin hervorrufbaren Ulcus angewandt (siehe Tabelle). Hierbei zeigten H iso TP einen mäßig starken, Tryptophan einen geringen hemmenden Effekt, während Tryptamin sich als praktisch unwirksam erwies. Von den geprüften 5-Hydroxyindolen kommt somit nur dem H iso TA eine nahezu LSD-ähnliche Bedeutung als Antagonist gegenüber dem HTA-Magenulcus zu, obwohl die HTA-Kontraktion am Rattenmagen in vitro (Spasmus am Längsmuskel-Präparat) nur durch hohe Konzentrationen hemmend beeinflußt werden kann.

Der HTA-bedingte Gefäßkrampf am isolierten Kaninchenohr wird durch mäßige Dosen H iso TA gelöst.

Die durch HTA erzeugbaren Dickdarmgeschwüre sind nur durch Vorbehandlung (— 1 Std) mit H iso TA zu unterdrücken.

Interessant erscheint die Tatsache, daß das beschriebene Magenulcus eine spezifische HTA-Reaktion darstellt, die im Gegensatz zu solchen an isolierten Organen nur durch wenige Pharmaka — darunter H iso TA — abgeschwächt werden kann.

Literatur

- HAVERBACK, B. J., and F. D. BOGDANSKI: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **95**, 392 (1957).
 HEDINGER, C., u. F. VERAUTHE: *Schweiz. med. Wschr.* **1957**, 1175.
 SCHINDLER, W.: *Helv. chim. Acta* **40**, 1130 (1957).
 WILHELM, G.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **15**, 583 (1957).