

Sonderabdruck aus 70. Jahrg. (1958), Nr. 47, S. 948—949

Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: F. Brücke und J. Böck · Springer-Verlag, Wien

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke)

Beeinflussung der blutdrucksenkenden Wirkung von Dopamin und Adrenalin durch Lysergsäure-diäthylamid

Von O. Hornykiewicz und H. Obenaus

Mit 2 Abbildungen

Dopamin (Hydroxytyramin, β -3'-4-Dihydroxyphenyl-äthylamin), das in neuerer Zeit neben Adrenalin und Noradrenalin in vielen Geweben der Säugetiere gefunden wurde¹, führt am Meerschweinchen und Kaninchen bei intravenöser Zufuhr zu einer Blutdrucksenkung². An anderen Tierarten dagegen steigert Dopamin den Blutdruck und verhält sich auch sonst wie ein typisches Sympathikomimetikum³. Holtz und Credner nahmen an, daß die depressorische Wirkung des Dopamins beim Meerschweinchen auf Abbauprodukte des Dopaminstoffwechsels zurückzuführen ist; Dopamin wird von der Aminoxydase sehr schnell abgebaut⁴ und der entstehende Aldehyd sollte zur Blutdrucksenkung führen. Untersuchungen mit dem Aminoxydase-Hemmstoff Iproniazid (Marsilid, Isopropyl-Isonikotinsäurehydrazid) konnten diese Hypothese nicht bestätigen⁵. Nachfolgend werden einige weitere Beobachtungen zu diesem Problem mitgeteilt.

1. Es wurde gefunden, daß am Meerschweinchen Lysergsäurediäthylamid (LSD)* in Dosen von 50 bis 100 μ g/kg Tiergewicht intravenös die blutdrucksenkende Wirkung des Dopamins aufheben kann (Abb. 1). LSD ist ein bekannter 5-Hydroxytryptamin-(HT)-Antagonist; in unseren Versuchen wurde jedoch die Wirkung von HT meist

* Herrn Prof. Dr. H. Konzett, Sandoz-Basel, danken wir für die Ueberlassung der Substanz.

schon mit LDS-Dosen von 30 bis 50 $\mu\text{g/kg}$ aufgehoben, also etwas geringeren Mengen als den, die zur Aufhebung der Dopaminwirkung nötig waren.

2. Es ist bekannt, daß HT eine tachyphylaktische Wirkung besitzt⁶. Nach höheren Dosen von HT sind viele Erfolgsorgane gegen HT längere Zeit unempfindlich. Es wurde daher versucht, den Blutdruck durch Infusion von HT gegen diese Substanz unempfindlich zu machen und an derart behandelten Tieren die Blutdruckwirkung des Dopamins zu prüfen. Nach Infusion von 70 μg HT innerhalb von

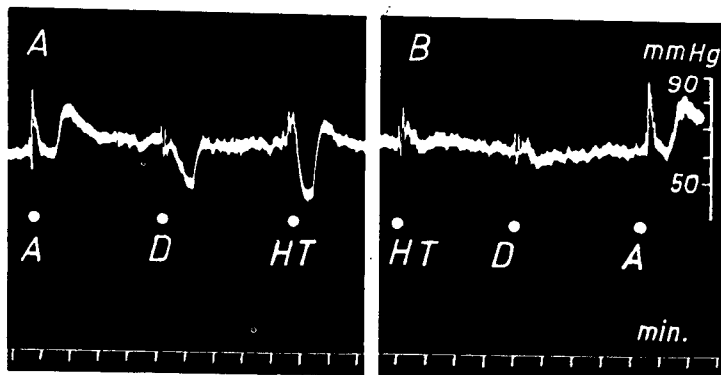


Abb. 1. Meerschweinchen, männlich, 750 g. Urethannarkose (1.5 g/kg s. c.). Karotisblutdruck. A = 2 μg Adrenalin, D = 10 μg Dopamin, HT = 4 μg 5-Hydroxytryptamin. Zwischen A und B: Injektion von 50 μg LSD i. v. Pause 5 Minuten

5 Minuten reagierte der Blutdruck des Meerschweinchens nicht mehr auf HT-Dosen, die vor der Infusion zu einer starken Blutdrucksenkung führten. In allen diesen Fällen war auch die depressorische Wirkung des Dopamins aufgehoben; mit hohen Dosen von Dopamin konnte sogar eine geringe pressorische Wirkung beobachtet werden. Hierbei ist zu betonen, daß in unseren Versuchen das Niveau des Blutdrucks durch die HT-Infusion nicht beeinflußt wurde.

3. Von den bei Säugetieren vorkommenden Katecholaminen besitzt das Adrenalin neben der ausgesprochen pressorischen auch eine deutliche depressorische Wirkungskomponente. Nach Aufhebung der blutdrucksteigernden Wirkung durch Mutterkornalkaloide hat Adrenalin nur mehr eine depressorische Wirkung („Adrenalinumkehr“)⁷. In unseren Versuchen fanden wir, daß an Meerschweinchen, die Ergotamin (200 μg des Tartrats/Tier) bekommen hatten, LSD die nunmehr blutdrucksenkende Wirkung des Ad-

renalins — ebenso wie die depressorische Wirkung des Dopamins — blockierte.

4. An Ratten führt Dopamin, intravenös gegeben, zu einer Blutdrucksteigerung. Diese pressorische Wirkung läßt

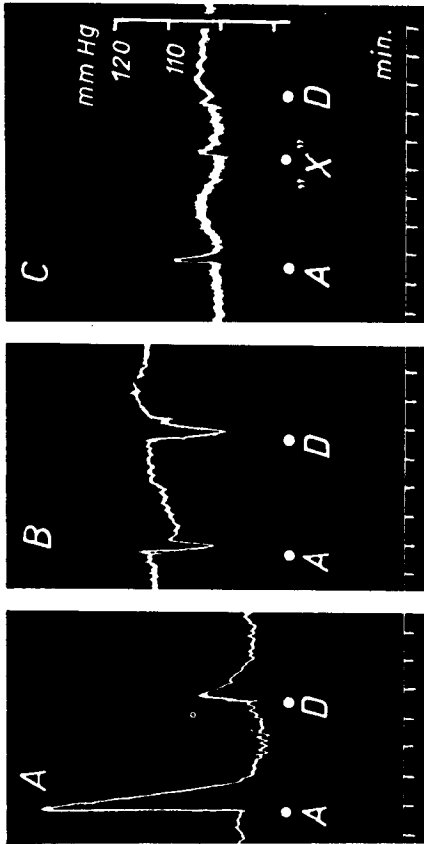


Abb. 2. Ratte, männlich, 220 g. Urethannarkose (1.2 g/kg i. p.). Karotisblutdruck. A = 1 μ g Adrenalin, D = 10 μ g Dopamin, „X“ = 0.3 ml physiol. NaCl-Lösung. Zwischen A und B: Injektion von 300 μ g Ergotamin i. v. Pause 15 Minuten. Zwischen B und C: Injektion von 50 μ g LSD i. v. Pause 5 Minuten

sich durch Ergotamin in eine Blutdrucksenkung umkehren. Somit verhält sich Dopamin am Blutdruck der Ratte adrenalinähnlich. Auch hier hebt LSD, nach Ergotamin gegeben, die depressorische Wirkung sowohl von Adrenalin als auch von Dopamin wieder auf (Abb. 2).

Aus den erhobenen Befunden drängt sich zunächst die Schlußfolgerung auf, daß die Blutdruckwirkung des Dopamins am Meerschweinchen Merkmale einer HT-Wirkung hat (Hemmbarkeit durch LSD und durch hohe HT-Dosen).

Es liegen aber auch Befunde vor, die in eine andere Richtung weisen. So haben Burn und Rand⁸ an Kaninchen und Meerschweinchen gezeigt, daß nach Reserpingaben, die zu einer hochgradigen Verarmung der Gefäßwände an Noradrenalin führen, Dopamin den Blutdruck nicht mehr senkte, sondern im Gegenteil steigerte. Durch Infusion geringer Noradrenalinmengen konnte jedoch die blutdrucksenkende Wirkung des Dopamins wieder hergestellt werden.

Unser zuletzt angeführter Befund, nämlich daß LSD auch die blutdrucksenkende Wirkung des Adrenalins aufheben kann, scheint anderseits auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkungen des Dopamins und des Adrenalins hinzuweisen.

Literatur: ¹ McGoodall, C.: Acta physiol. scand., 24, Suppl. Nr. 85 (1951); Schümann, H. J.: Arch. exper. Path. Pharmac., 227, 566 (1956); Euler, U. S. v. und Lishajko, F.: Acta physiol. pharmacol. neerl., 6, 295 (1957). — ² Holtz, P. und Credner, K.: Arch. exper. Path. Pharmac., 200, 356 (1942). — ³ Barger, G. und Dale, H. H.: J. Physiol., 41, 19 (1910); Gurd, M. R.: Quart. J. Pharm., 10, 183 (1937). — ⁴ Blaschko, H., Richter, D. und Schlossman, H.: Biochem. J., 31, 2187 (1937). — ⁵ Hornykiewicz, O.: Brit. J. Pharmacol., 13, 91 (1958). — ⁶ Gaddum, J. H.: J. Physiol., 119, 363 (1953). — ⁷ Dale, H. H.: J. Physiol., 34, 163 (1906). — ⁸ Burn, J. H. und Rand, M. J.: J. Physiol. 143, 73P (1958).