

Med. Pharmacol. exp. 17: 6-10 (1967)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Universität,
Zagreb, Jugoslawien

**Blockade der
Dextran-Anurie bei wasserbelasteten Ratten durch die
Serotoninantagonisten Lysergsäurediaethylamid
und 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid**

Von J. TABORSKY

Es ist bekannt, daß intravenöse oder intraperitoneale Verabreichung von Dextran bei Ratten ohne vorherige Sensibilisierung eine starke anaphylaktoide Reaktion auslöst (7). Schon einige Minuten nach einer Dextran-Injektion manifestieren empfindliche Ratten, sogenannte Reaktoren (1, 7), einen starken Juckreiz am Kopf und Hals. Innerhalb von 10—15 Minuten nach der intravenösen, bzw. 30 Minuten nach der intraperitonealen Einspritzung bildet sich eine intensive Schwellung der Pfoten und Schnauze aus. Dieses Oedem erreicht sein Maximum im Laufe von 2 Stunden. Gleichzeitig mit der Schwellung von Pfoten und Schnauze tritt eine Anurie ein, welche durchschnittlich etwa 3 Stunden dauert, worauf sie wieder abklingt.

Die Mehrzahl der Verfasser erklärte die erwähnte anaphylaktoide Reaktion, die sich bei Ratten nach Dextran-Injektion entwickelt, als Folge einer Histaminausschüttung (4, 5, 9). Neueste Untersuchungen auf diesem Gebiete ergaben, daß bei dieser anaphylaktoiden Reaktion auch eine Serotoninausschüttung aus den Mastzellen, welche durch Dextran zerstört werden, eine Rolle spielt (12). Es zeigte sich nämlich, daß diese anaphylaktoide Reaktion nicht mit allen Antihistaminen verhindert werden kann, sondern nur mit solchen, welche auch Antiserotonin-Eigenschaften besitzen (3), sowie mit Adrenalin, Noradrenalin und Corticosteroiden (3, 6). Die antidiuretische Wirkung von Dextran kann mit Diureticis nicht aufgehoben werden (8, 13).

Wie bereits bekannt, besitzt Serotonin selbst eine antidiuretische Wirkung. Diese kann bei mit Wasser belasteten Ratten durch Serotonin-Antagonisten blockiert werden (2).

Man weiß weiterhin, daß große Dosen Reserpin bei Ratten solche anaphylaktoide Reaktionen verhindern können (11). Es war daher interessant zu untersuchen, wie die Serotonin-Antagonisten Lysergsäurediaethylamid und 1-Methyl-

Eingegangen: 2. Mai 1967.

Lysergsäurebutanolamid auf die Dextran-Anurie bei mit Wasser belasteten Ratten wirken. Ferner interessierte uns, wie sich die Freisetzung von Serotonin aus seinen Depots durch Reserpin auf die Entstehung einer Anurie nach intraperitonealer Anwendung von Dextran auswirkt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die durch intraperitoneale Verabreichung von Dextran hervorgerufene anaphylaktoide Anurie als Resultat einer Serotoninfreisetzung aufgefaßt werden kann.

Methodik

Zu unseren Versuchen wurden 150 männliche weiße Ratten eigener Zucht von 250—300 g Körpergewicht verwendet. Die Ratten wurden einige Tage vor dem Versuch im Laboratorium gehalten und mit Standardbackfutter ernährt. Wasser stand nach Belieben zur Verfügung. Die Nahrung wurde den Ratten 24 Stunden vor dem Versuch entzogen, dagegen nicht das Wasser. Hierauf wurden die Tiere wahllos in Gruppen zu je 3 Ratten aufgeteilt und in großen Stoffwechselkäfigen untergebracht. In Abständen von einer Stunde wurden die Tiere zweimal mit Wasser belastet (10); 30 Minuten nach der ersten Wasserbelastung bekamen die Ratten intraperitoneal Dextran, und bei der zweiten Belastung intraperitoneal Lysergsäurediaethylamid (LSD₂₅), bzw. 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid.

Die Kontrollgruppe erhielt physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal. Der Urin wurde direkt in einem Meßglas gesammelt und alle 30 Minuten während 4 Stunden gemessen.

Reserpin erhielten die Ratten während 2 Tagen und am dritten Tag Dextran; der Versuch verlief im übrigen in der oben angeführten Weise.

Die Prüfstoffe wurden intraperitoneal verabreicht: Dextran 0,5 ml/100 g Körpergewicht in Form von «Macrodex» Baxter bzw. Lysergsäurediaethylamid (LSD₂₅) 0,5 mg/kg und 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid als Deseril «Sandoz» 0,5 mg/kg. Reserpin wurde als Serpasil «Ciba» in Dosen von 10 mg/kg verabreicht. Den Inhalt der Ampullen verdünnten wir mit der entsprechenden Menge einer 0,20%igen Zitronensäurelösung. Sämtliche Substanzen wurden in einem Volumen von 0,5 ml/100 g Körpergewicht appliziert.

Resultate

Tabelle I zeigt die Ergebnisse der Versuche. Die Urinmengen sind in Prozent des verabreichten Wassers ausgedrückt. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, entwickelte sich bei Ratten nach intraperitonealer Verabreichung von Dextran eine vollständige Anurie, schon eine halbe Stunde nach der Injektion. Diese Anurie dauerte drei Stunden, worauf die Diurese langsam wieder ein-

TABELLE I

Der Einfluß von Lysergsäurediaethylamid, 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid und Reserpin auf die antidiuretische Wirkung von Dextran bei wasserbelasteten Ratten

Gruppe	Zahl der Ratten	Behandlung	Urinmenge 60, 120, 180 u. 240 Minuten nach Wasserbelastung (% des verabreichten Wassers)			
			60 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	18	Kontrolle (0,5 ml/100 g physiol. Lösung)	49,8 ± 2,8	67,4 ± 2,0	69,0 ± 2,0	70,2 ± 2,0
2	24	Dextran 6% 0,5 ml/100 g	—	—	—	12,0 ± 3,2 *
3	27	Dextran 6% 0,5 ml/100 g + Lysergsäurediaethylamid 0,5 mg/kg	21,9 ± 2,7 *	38,8 ± 2,4 *	46,6 ± 2,3 *	51,1 ± 2,2 *
4	18	Lysergsäurediaethylamid 0,5 mg/kg	32,3 ± 1,9 *	53,1 ± 3,7 *	55,0 ± 3,3 *	56,8 ± 3,4 *
5	27	Dextran 6% 0,5 ml/100 g + 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid 0,5 mg/kg	14,8 ± 2,2 *	36,7 ± 3,4 *	39,2 ± 3,1 *	40,6 ± 3,5 *
6	18	1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid 0,5 mg/kg	20,7 ± 3,4 *	60,0 ± 4,0	71,7 ± 1,0	76,2 ± 2,2
7	18	Reserpin 2 × 10 mg/kg + Dextran 6% 0,5 ml/100 g	14,3 ± 1,5 *	25,9 ± 1,3 *	42,1 ± 1,3 *	56,3 ± 2,3 *

* Statistisch signifikante ($P < 0,05$) Differenz gegen die Kontrolle.

setzte. Bei Ratten, welche bei der zweiten Wasserbelastung bzw. eine halbe Stunde nach der Dextrangabe eine entsprechende Dosis des spezifischen Serotoninantagonisten Lysergsäurediaethylamid und 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid erhielten, blieb der antidiuretische Effekt des Dextran teilweise aus. Bei Gruppen, welche nur die Serotoninantagonisten erhielten, war die Diurese gegenüber den Kontrollen etwas vermindert. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß eine unterbrochene Verabreichung von Reserpin den antidiuretischen Effekt von Dextran teilweise verhindert. Die Kontrollgruppe hatte nach 4 Stunden 70% des verabreichten Wassers ausgeschieden.

Diskussion

Die Ergebnisse unserer Versuche zeigen deutlich, daß Serotonin eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer anaphylaktoiden Anurie bei mit Dextran behandelten wasserbelasteten Ratten spielt.

Die spezifischen Serotoninantagonisten Lysergsäurediäthylamid und 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid in einer Dosis von 0,5 mg/kg blockierten teilweise den antidiuretischen Effekt von Dextran bei wasserbelasteten Ratten.

Die Gruppe, die statt Dextran intraperitoneal physiologische Kochsalzlösung — und 30 Minuten später, bei der zweiten Wasserbelastung, die Serotoninantagonisten Lysergsäurediäthylamid und 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid erhielt, zeigte eine schwächere Diurese.

Reserpin ist ein Serotonininhibitor. Es setzt Serotonin aus Gewebedepots frei, ohne dabei die Mastzellen zu zerstören; es ist ohne Einfluß auf den Histamingehalt des Blutes. Nach einer Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin während 2 Tagen hatte Dextran eine schwächere diuretische Wirkung; dabei zeigten sich keine andere Formen von anaphylaktoiden Reaktionen, nur der Juckreiz machte sich bei allen Ratten schwächer bemerkbar, wahrscheinlich infolge stärkerer Beruhigung der Tiere.

Die Ergebnisse unserer Versuche sprechen dafür, daß bei der Entstehung von Anurie bei Dextran-empfindlichen Ratten die Serotoninfreisetzung eine wichtige Rolle spielt. Serotonin selbst hat auch eine ausgesprochene antidiuretische Wirkung, die man mit Serotoninantagonisten blockieren kann.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß der Serotoninantagonisten ^{LSP} Lysergsäurediäthylamid und ^{Reserpin} 1-Methyl-Lysergsäurebutanolamid auf die anaphylaktoiden Anurie bei wasserbelasteten Ratten nach Injektion von Dextran untersucht.

Ratten, die 30 Minuten nach der intraperitonealen Dextran-Injektion die erwähnten Serotoninantagonisten erhielten, zeigten nicht denselben antidiuretischen Effekt wie er nach Dextran allein auftritt.

Bei Ratten, die während zwei Tagen große Dosen Reserpin erhielten, war der antidiuretische Effekt des Dextrans ebenfalls abgeschwächt.

Die spezifischen Serotoninantagonisten selbst hatten gegenüber den Kontrollen eine schwächere diuretische Wirkung.

Summary

The influence of specific serotonin antagonists lysergic acid diethylamide and lysergic acid 1-methyl butanolamide upon the anaphylactoid anuria in hydrated rats caused by injection of dextran has been investigated. In the rats who received, 30 minutes after intraperitoneal dextran injection, the mentioned antagonists of serotonin did not show the same antidiuretic effect as by administration of dextran alone.

The rats who got during 2 days large doses of reserpine which caused the elimination of serotonin from tissues showed also a smaller antidiuretic effect as induced by administration of dextran alone.

The specific antagonists of serotonin have in comparison with control group smaller antidiuretic effect.

Literatur

1. Bonaccorsi, A. and West, G. B.: Absence of capillary permeability response in rats to dextran and egg-white. *J. Pharm. Pharmacol.* 15: 372 (1963).
2. Chodera, A.: Blockade of 5-Hydroxytryptamine antidiuretic in rats by 2-bromolysergic acid diethylamide tartarate and 1-methyl-lysergic acid butanolamide. *J. Pharm. Pharmacol.* 15: 386 (1963).
3. Greef, K. und Contzen, C.: Über den Mechanismus der Diuresehemmenden Wirkung des Dextrans bei Ratten. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 239: 35 (1960).
4. Greef, K.: Über die antidiuretische Wirkung von Dextran bei Ratten. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236: 182 (1959).
5. Halpern, B. N.: Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse. *Presse méd.* 57: 949 (1949).
6. Hanna, C. H. and Marshall, L. H.: Effect of ether and barbiturate anesthesia on the reaction of rats to dextran and of dogs to polyvinylpyrrolidone. *Amer. J. Physiol.* 191: 615 (1957).
7. Harris, J. H. and West, G. B.: Anaphylactoid reaction in rats. *Nature, London* 191: 399 (1961).
8. Kitchin, H. W.; Smith, W. Y.; Wallace, G. L.; Perkins, M., Jr. and Morrison, J. L.: Studies with dextran in the albino rat. *Arch. int. Pharm.* 99: 17 (1954).
9. Kramer, M.: Die Bedeutung der Histaminfreisetzung durch compound 48/80, Dextran und Eiereiweiß für die Ödementstehung bei der Ratte. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 228: 340 (1956).
10. Light, E.: Diuretic activity of various compounds as determined by urinary excretion studies in rats. *J. amer. pharm. Ass.* 48: 355 (1959).
11. Parrat, J. R. and West, G. B.: Release of 5-hydroxytryptamine and histamine from tissue of the rat. *J. Physiol., Lond.* 137: 179 (1957).
12. Parrat, J. R. and West, G. B.: 5-Hydroxytryptamine and the anaphylactoid reaction in the rat. *J. Physiol., Lond.* 139: 27 (1957).
13. Taborsky, J.; Efendić, S. and Ivančević, I.: Action of 1-*o*-3-(3'-sulfamoyl-4-chlorophenyl)-3-hydroxy-isoindoline on the dextran oliguria by rats. *Acta pharm. Jugoslavica* 12: 147 (1962).

Adresse des Auteurs: Dr. J. Taborsky, Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät, Šalata 11, P.p. 02-593, Zagreb (Jugoslawien).