

Der nach Atropin bzw. Vagotomie sichtbar werdende pressorische Blutdruckeffekt stellt eine Wirkungskomponente von AET dar, welche normalerweise durch seine zentrale Vagusreizung und die muscarinartigen Eigenschaften verdeckt wird. Sie scheint — wegen ihrer Indifferenz gegen Phentolamin, Hexamethonium und Methysergid — durch direkte Erregung der peripheren Gefäßmuskulatur zustande zu kommen und ist offenbar nicht auf die glatte Muskulatur beschränkt, sondern auch am Herzen — wenn auch flüchtig — nach vorheriger Atropinisierung beobachtbar (s. Abb. 4).

Im Zusammenhang mit den kürzlich bekanntgegebenen Untersuchungen von Sántha u. Sztanyik [5] über die Beeinflussbarkeit toxischer Nebenwirkungen von AET durch Antemetica, Tranquilizer, Atemnauseptica, Antiparkinsonmittel und herzwirksame Stoffe scheint uns abschließend erwähnenswert, daß sich die Toleranzdosis von AET bei der Katze nach unseren Erfahrungen durch vorherige Atropinisierung um den Faktor 4–6 steigern läßt. Dies mag im Hinblick auf die Verwendung von AET als Strahlenschutzsubstanz von Bedeutung sein.

Zusammenfassung

Bei einer Untersuchung der Wirkungen von S-(2-Aminoäthyl)-isothiuronium-chlorid-hydrochlorid bzw. -bromid-hydrobromid (AET) an Katzen und isolierten Meerschweinchenvorhöfen wurden folgende Befunde erhoben:

AET besitzt eine negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung am Herzen infolge zentraler Vagusreizung (Di Stefano [2]) und direktem muscarinartigem Angriff am Herzvorhof.

Die depressive Herzwirkung verursacht einen Blutdruckabfall am unvorbehandelten Versuchstier.

Nach Atropinisierung oder beidseitiger Vagotomie bewirkt AET einen Blutdruckanstieg, welcher auf eine

direkte Tonisierung des peripheren Kreislaufs und des Herzens (s. Abb. 4) zurückzuführen ist.

Die Toleranzdosis von AET läßt sich durch Vorgabe von Atropin um den Faktor 4–6 erhöhen.

Summary

Studies on the Effect of S-(2-Aminoethyl)-isothiuronium (AET) on Heart and Circulation of Cats and Guinea Pigs

By studying the effects of S-2-aminoethyl-isothiuronium-chloride-hydrochloride resp. bromide-hydrobromide (AET) on cats and isolated auricles of guinea pigs it has been established that AET has a negative chronotropic and negative inotropic effect on the heart due to central vagus stimulation (Di Stefano [2]) and direct muscarine-like action on the auricles of the heart.

The depressive heart effect causes a blood pressure drop in the non-pretreated animal.

After atropinisation or bilateral vagotomy AET causes a blood pressure rise which is due to direct tonicizing of the peripheral circulation (and that of the heart; see Fig. 4).

The tolerance dose of AET can be increased by the factor 4–6 by previously giving atropine.

Literatur

- [1] Akoun, G., Psychiat. Neurol. Neurochir. 67, 278–283 (1964); Nucl. Abstr. 19, Nr. 26155 (1965)
- [2] Di Stefano, V., Leary, D. E. u. Doherty, D. G., J. Pharmac. exp. Ther. 117, 425–435 (1956)
- [3] Maxwell, G. M. u. Kneebone, G. M., Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 42, 601–606 (1964)
- [4] Rusanov, A. M. u. Noroseleva, G. S., Farmakol. Toksikol. 28, 81–82 (1965); Biological Abstr. 47, Nr. 12255 (1966)
- [5] Sántha, A. u. Sztanyik, L., Abstr. 4. Intern. Congr. Pharmacol., Basel 1969, p. 471–472
- [6] Schmid, A. u. Gutschow, K., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 511 (1970)

Für die Verf.: Prof. Dr. A. Schmid, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät, 8 München 22, Königinstr. 16

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München; Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. K. Zipf

Wirkung von S-(2-aminoäthyl)-isothiuronium (AET) auf den Darm von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten

Von A. Schmid und K. Gutschow

Bei der Untersuchung pharmakologischer Wirkungen von Thiolen verschiedener Struktur am Kaninchen [5] wurde nach iv. Verabreichung von S-(2-aminoäthyl)-isothiuronium (AET) — als einziger von 6 Sulfhydryl-Verbindungen und 5 Kontrollsubstanzen — trotz 24 h Futterentzug regelmäßig Kotabsatz beobachtet. Dies legt eine Wirkung von AET auf den Verdauungskanal nahe.

In der Literatur wird von Di Stefano et al. [2] eine Steigerung der Darmmotilität durch AET bei Katzen und von Rusanov et al. [4] bei Katzen und Kaninchen beschrieben. Im Gegensatz dazu beobachteten Krasyukh et al. [5] eine Hemmung der Magenentleerung bei der Ratte. Es ist offen, ob hier eine tierartige Besonderheit vorliegt.

Im folgenden wird über weitere Untersuchungen der Wirkung von AET auf den Magen-Darmkanal von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten berichtet.

Methodik

Die AET-Wirkung auf die Defäkation wurde an 8 weiblichen Kaninchen mit einem Gewicht von 2054 ± 260 g ($\bar{x} \pm s_x$) nach 24 h Futterentzug und iv. Verabreichung von 32,5 mg AET-HCl in 2 ml wässriger, neutraler und isotonischer Lösung pro kg Körpergewicht untersucht.

Weitere Untersuchungen wurden mit 39, 60–80 g schweren männlichen und weiblichen Sprague Dawley-Ratten eigener Zucht durchgeführt. Die Tiere waren mit Altromin®-Rattenpellets und Wasser ad libitum ernährt und nach 24 h Futterentzug in Versuch genommen worden. Er bestand in der Verabreichung von 1 ml körperlwarmer (37°C) 5%iger Adulson®-Lösung mit 1%igem Zusatz von Tierkohle pro 80 g Körpergewicht mittels Magensonde und der Bestimmung des vom Füllstoff zurückgelegten Transportweges (5) nach 15 min unter Standardbedingungen (Belastung des frei hängenden Darmkanals mit einem 4 g schweren Gewicht; Bestimmung von S und Dünndarmlänge (L) nach 20–30 sec).

Bei diesem Versuch wurden 15, 40, 80 und 120 mg AET-HCl in 5 ml wässriger, neutraler und isotonischer Lösung pro kg Körpergewicht unmittelbar nach Verabreichung des Füllstoffgemisches subcutan ap-

pliziert. Die Kontrollgruppe erhielt das gleiche Volumen 0,9%ige Kochsalzlösung.

Weiterhin sind Versuche am isolierten Meerschweinchenblut durchgeföhrt worden. Dazu wurden 2–3 cm lange Darmstücke in einem 15 ml fassenden Organbad bei 37°C in sauerstoffgesättigter Tyrode-Lösung suspendiert und ihre Ionsänderung isometrisch registriert. Die Suspensions-Lösung hatte einen pH-Wert von 7,5 und enthielt folgende Elektrolyte: 8,0 g NaCl; 0,2 g KCl; 0,2 g CaCl₂; 0,2 g MgCl₂; 1,0 g NaHCO₃; 0,05 g NaH₂PO₄ und 1,1 g Glucose ad 100 ml Aqua dest.

Als Versuchssubstanzen wurden verwendet: S-(2-aminoäthyl)-isothiuroniumbromid-HBr (EGA-Chemie), S-(2-aminoäthyl)-isothiuroniumchlorid-HCl (Nordmark*), Acetylcholinchlorid (Hoffmann-La Roche*), Atropinsulfat (Merck-Boehringer-Knoll*), BaCl₂ p.a. (Merck), Hexamethoniumbromid (Fluka), Histamindihydrochlorid (Hoffmann-La Roche*), Mepyraminmaleat (Bayer*), Nicotinhydrogenarsulfat (Roth), Papaverinhydrochlorid (Boehringer, Ingelheim*), Serotonin-sulfat (Schuchardt). Die beiden AET-Salze ergaben am isolierten Meerschweinchenblut in äquivalenter Dosierung weder qualitative noch quantitative Wirkungsunterschiede.

Ergebnisse

Über den Einfluß von AET auf die Defäkation orientiert Tab. 1.

Tab. 1: Kotabsatz (+) von Kaninchen nach iv. Verabreichung von AET.

h post appl.	Kaninchen Nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	+	+	+	+				
2		+	+	+	+			
3				+		+	+	

*) Für die Überlassung von Versuchssubstanz danken wir den Herstellern.

Aus Tab. 1 läßt sich entnehmen, daß 7 von 8 Tieren im Verlauf der ersten 5 h nach Verabreichung von AET Kot absetzten. Im Gegensatz dazu trat dieser Effekt bei keinem von 86 Kontrolltieren ein.

Die AET-Wirkung auf die Transportfunktion von Magen und Dünndarm der Ratte ist in Abb. 1 dargestellt.

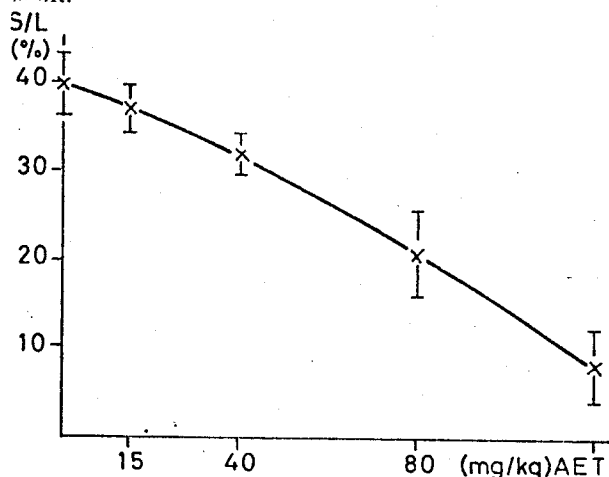


Abb. 1: Beeinflussung des Füllstofftransportes in Magen und Dünndarm der Ratte durch AET ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Aus Abb. 1 geht hervor, daß der Transportweg des Magen-Dünndarminhaltes unter dem Einfluß von AET dosisabhängig abnimmt. Dem ist hinzuzufügen, daß bei Applikation der höchsten Dosis (120 mg/kg) der Übertritt von Mageninhalt in den Dünndarm in der Hälfte aller Fälle unterblieb.

Die Ergebnisse am isolierten Meerschweinchenileum sind in Abb. 2 dargestellt.

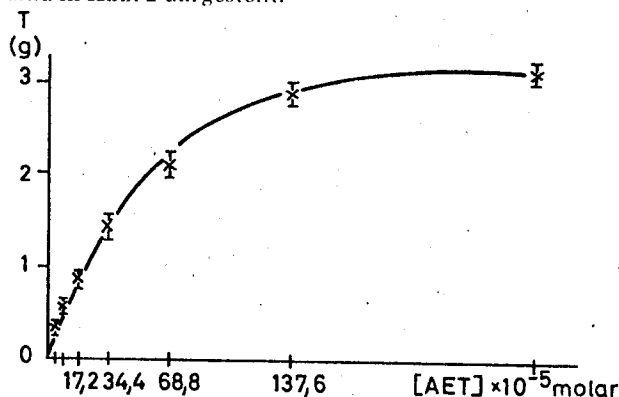


Abb. 2: Tonussteigerung (T) des Meerschweinchenileums in Abhängigkeit von der AET-Konzentration im Organbad.

Gleichfalls mit Erregung reagiert der isolierte Dünndarm und Dickdarm von Kaninchen und Ratten auf AET; typische Beispiele sind in Abb. 3 dargestellt.

Abb. 3 läßt erkennen, daß der Dickdarm eine stärkere Wirkung zeigt als der Dünndarm. Dies scheint die Regel zu sein.

Zur Charakterisierung der AET-Wirkung auf den Darm wurde die Substanz mit anderen Stimulanten der glatten Darmmuskulatur verglichen. Eine Analyse des Wirkungstyps erfolgte mit Hilfe bekannter Antagonisten dieser Stoffe. Über die Ergebnisse gibt Tab. 2 Aufschluß.

Der Tab. 2 ist zu entnehmen, daß die Wirkung von AET durch Hexamethonium-, Serotonin- und Mepyramin-Konzentrationen, welche die Nicotin-, Serotonin- und Histamin-Wirkung zu 70–95% aufheben, nicht beeinflusst wird. Dagegen vermag Atropin die AET-Wirkung zu hemmen; die Hemmung ist jedoch weniger ausgeprägt als bei Acetylcholin. Papaverin antagonisiert die Wirkung von AET gleichfalls und zwar stärker als jene von Acetylcholin, aber schwächer als jene von Ba⁺⁺.

Diskussion

Die Ergebnisse mit intakten Kaninchen (Tab. 1) und Ratten (Abb. 1) legen nahe, daß AET (u.a.) am Verdauungskanal angreift. Obwohl sich dies beim Kanin-

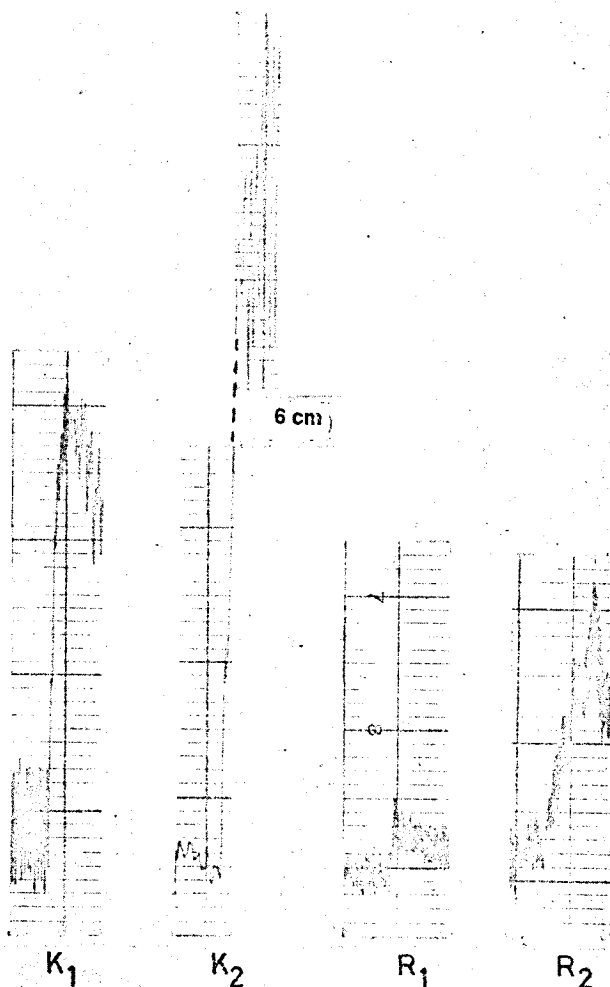


Abb. 3: AET-Wirkung auf Jejunum (K₁) und T. coli (K₂) des Kaninchens bzw. Jejunum (R₁) und Col. descendens (R₂) der Ratte. AET-Konzentration 8,6 (R) bzw. 34,4 (K) × 10⁻³ molar.

Tab. 2: Wirkungsbeflussung äquieffektiver molarer Konzentrationen von AET und anderen Stimulanten des Meerschweinchenileums durch verschiedene Antagonisten ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Antagonisten	Agonisten	Hemmungswirkung (%)	n	P
Atropin (2,9 × 10 ⁻⁷)	AET (1,4 × 10 ⁻³) Acetylcholin (5,5 × 10 ⁻⁴)	58,5 ± 4,79 85,1 ± 8,79	7 4	<0,005
Papaverin (2,1 × 10 ⁻⁴)	AET (1,4 × 10 ⁻³) Acetylcholin (5,5 × 10 ⁻⁴)	86,2 ± 3,5 56,1 ± 3,6	9 10	<0,0005
Papaverin (5,0 × 10 ⁻⁴)	AET (1,4 × 10 ⁻³) BaCl (2,0 × 10 ⁻⁴)	19,3 ± 6,25 71,7 ± 3,35	9 7	<0,0005
Hexamethonium (2,8 × 10 ⁻⁴)	AET (1,4 × 10 ⁻³) Nicotin (2,0 × 10 ⁻⁴)	4,4 ± 15,5 74,8 ± 6,4	5 8	<0,005
Serotonin (1,0 × 10 ⁻⁴)	AET (1,4 × 10 ⁻³) Serotonin (2,5 × 10 ⁻⁷)	7,6 ± 9,15 96,8 ± 2,32	8 8	<0,0005
Mepyramin (2,5 × 10 ⁻⁷)	AET (2,8 × 10 ⁻³) Histamin (4,4 × 10 ⁻⁴)	7,9 ± 8,59 78,3 ± 1,84	6 7	<0,0005

chen als Förderung und bei der Ratte als Hemmung der Transportfunktion darstellt, scheint sicher, daß die Wirkung in beiden Fällen gleichsinnig ist und in einer Erregung der glatten Muskelfaser besteht. Diese Auffassung wird durch die in Abb. 3 dargestellte stimulierende Wirkung von AET an der isolierten Darmmuskulatur beider Tierarten gestützt. Der scheinbar unterschiedliche Effekt in vivo erklärt sich wahrscheinlich durch die verschiedene Versuchsdauer bei beiden Tierarten (Kaninchen 180, Ratte 15 min): Offensichtlich verursacht die starke Erregung der Darmmuskulatur durch AET zunächst eine spastische Transporthemmung des Magen-Darminhaltes, um dann — mit nachlassender Wirkung —

in eine Transportsteigerung überzugehen. Dieses Phänomen ist beim Wiederkäuer für die am Verdauungskanal gleichfalls erregend wirkenden Cholinergica lange bekannt [7]. Wir sind deshalb der Auffassung, daß die auch von Krasynkh [5] beschriebene Hemmung der Magenentleerung bei der Ratte keine Artspezifität darstellt.

Nach den Ergebnissen am isolierten Meerschweinchenileum hat die AET-Wirkung am Verdauungskanal weder nicotin-, noch serotonin-, noch histaminartigen Charakter, da sie durch wirksame Konzentrationen von Antagonisten dieser Stoffe nicht beeinflusst wird (Tab. 2). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß sich die Serotonin-Wirkung am Meerschweinchenileum nach Smith [6] und Brownlee u. Johnson [1] bekanntlich durch Vorbehandlung mit hohen Serotonindosen antagonisieren läßt, während Lysergsäurediäthylamid (LSD) und andere spezifische Antagonisten wie 2-Brom-(+)-lysergsäurediäthylamid (BOL), N-[α -(Hydroxymethyl)-propyl]-1-methyl-D-lysergamid (Methysergid), N-(β -Chloräthyl)-N-(1-methyl-2-phenoxyäthyl)-benzylamin (Phenoxybenzamin) usw. unwirksam sind.

Die beobachtete Atropin- und Papaverinempfindlichkeit (Tab. 2) läßt jedoch an eine muscarin- und Ba⁺⁺-artige Wirkung denken. Dies wird durch die geringere Atropin- und die stärkere Papaverinempfindlichkeit von AET im Vergleich zu Acetylcholin (Ba⁺⁺-artige Komponente) und die geringere Papaverinempfindlichkeit im Vergleich zu Ba⁺⁺ (muscarinartige Komponente) unterstrichen.

Zusammenfassung

Es wird über die Wirkung von S-(2-aminoäthyl)-isothiuronium (AET) auf den Verdauungskanal von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten *in vivo* und/oder *in vitro* berichtet.

AET stimuliert beim Kaninchen trotz 24 h Futterentzug die Defäkation im Verlauf von 1–5 h nach *iv*. Verabreichung.

Die Transportfunktion des Magen-Darmkanals der Ratte wird in den ersten 15 min nach *sc*. Applikation dosisabhängig gehemmt (spastische Hemmung).

AET steigert Tonus und Motilität von Jejunum und Taenia coli des Kaninchens, Ileum des Meerschweinchens und Jejunum sowie Colon descendens der Ratte *in vitro*.

Die erregende Wirkung von AET am Verdauungskanal besitzt eine muscarin- und Ba⁺⁺-artige, nicht dagegen eine nicotin-, serotonin- oder histaminartige Wirkungskomponente.

Summary

Studies on the Effect of S-(2-aminoethyl)-isothiuronium (AET) on the Intestine (Rabbit, Guinea Pig, Rat)

The work deals with the effect of S-(2-aminoethyl)-isothiuronium (AET) on the digestive tract of rabbits, guinea pigs and rats *in vivo* and/or *in vitro*.

Intravenous AET injection stimulates defecation in rabbits in the course of 1–5 h in spite of a 24 h starvation.

The transport function of the gastrointestinal tract of a rat will be inhibited within the first 15 min after *s.c.* injection depending on the dose (spastic inhibition).

AET increases tone and motility of the jejunum and taenia coli in rabbits, of the ileum in guinea pigs and of the jejunum and colon descendens in rats *in vitro*.

The AET excitatory effect on the digestive tract has a muscarine- and Ba⁺⁺-like but not a nicotine-, serotonin- or histamine-like effective component.

Literatur

- [1] Brownlee, G. u. Johnson, E. S., Brit. J. Pharmacol. 21, 306–322 (1963)
- [2] Di Stefano, V., Leary, D. E. u. Doherty, D. G., J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 425–433 (1956)
- [3] Krasynkh, I. G. u. Mansurova, A. R., Nucl. Sci. Abstr. 21, Nr. 16374 (1967)
- [4] Rusanov, A. M. u. Noroselova, G. S., Farmakol. Toksikol. 28, 81–82 (1965); Biological Abstr. 47, Nr. 22253 (1966)
- [5] Schmid, A., Arch. Pharmacol. exp. Path. 260, 194–195 (1968)
- [6] Smith, W. G., Progress in medical Chemistry, p. 15–17, Ed.: G. P. Ellis and G. B. West, London, Butterworths, 1961
- [7] Ullrich, K., Zit. nach K. Steinmetzer, Pharmakologie für Tierärzte, 5. Auflage, S. 102, Wien-Innsbruck, Urban & Schwarzenberg, 1955

Für die Verf.: Prof. Dr. A. Schmid, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität, 8 München 22, Königinstr. 16

From the Departments of Anesthesiology and Physiology, University of Oklahoma Medical Center and Veterans Administration Hospital, Oklahoma City, Oklahoma (U.S.A.)

Dopamine-induced Changes in Isogravimetric Capillary Pressure and Arterial and Venous Resistances*)

By W. Dietzel, W. H. Massion, and L. B. Hinshaw

1. Introduction

Dopamine (5-hydroxytyramine hydrochloride), the biochemical precursor of norepinephrine, possesses effects on the peripheral vasculature which set it apart from other catecholamines. Dopamine stimulates α -adrenergic receptors and receptors subserving peripheral vasodilatation, but which are not β -adrenergic receptors (Ross and Brown 1967; McDonald and Goldberg 1965). Some of its actions can only be accounted for by assuming the presence of dopaminergic receptors (Eble 1964).

The present study was designed to further investigate the vascular effects of this interesting compound. A method was used which permitted the investigation of direct responses of pre- and post-capillary blood vessels separately in isolated forelimbs of dogs. To fractionate the total vascular resistance, isogravimetric capillary pressure (P_{ci}) was measured. Since changes in P_{ci} are associated with changes in capillary permeability, conclusions about the dopamine effect on the properties of the capillary wall also could be drawn.

2. Methods

A diagram of the experimental setup is shown in Fig. 1. Experiments were performed on mongrel dogs of either sex, anesthetized with sodium pentobarbital, 30 mg/kg body weight. Seven experiments were carried out in which a forelimb of a small dog (5 to 7 kg body weight) was surgically removed above the elbow. Leg tissue was severed between double ligatures. Cutaneous bleeding was controlled

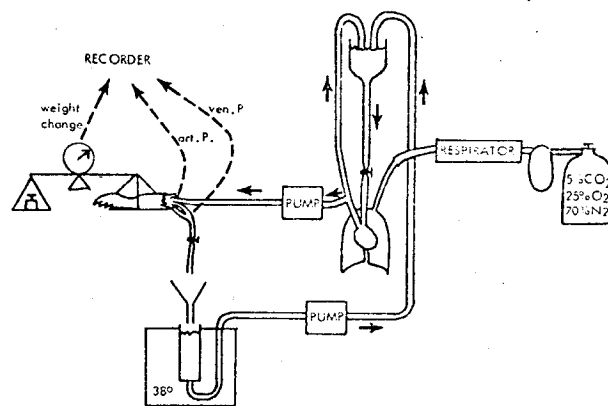


Fig. 1: Diagram of the experimental preparation. Dopamine was infused into the leg through the arterial line behind the pump.

by cautery and from marrow cavity stopped with bone wax. All animals were given heparin, 5 mg/kg body weight, at completion of surgery. The brachial artery and brachial and cephalic veins were cannulated with plastic tubing and the venous outflow was combined using a Y-piece. The isolated forelimb was placed on the platform of a continuously recording strain gauge weighing device (Stish et al. 1956). A Starling heart preparation (Knowlton and Starling 1912) was set up in order to perfuse the isolated leg. The lungs of this preparation were ventilated with a gas mixture consisting of 25% O₂, 5% CO₂, and 70% N₂ using a constant volume Harvard respirator. The blood of a third dog was taken to prime the perfusion system. A portion of the oxygenated blood from the output of the Starling heart was diverted and perfused through the forelimb with a constant flow pump. Venous return from the

*) Research supported by the Office of Naval Research, N00014-68-A-0496, and a grant from the John A. Hartford Foundation, Inc., and the Oklahoma Heart Association.