

Tabelle II

	cm ³ Millimole				Tierzahl
	Harn	Na	K	Na/K	
Na-reiche Ernährung, Versuchsdauer 4 Stdn.					
Kontrollen	20,5	0,93	0,57	1,65	24
Oxytocin	44,8	3,7	0,9	4,1	24
Vasopressin	9,8	0,55	0,82	0,68	24
Oxyt./Kontr.	2,18	4,0	1,58	2,7	
Vasopr./Kontr.	0,48	0,59	1,44	0,41	
Oxyt./Vasopr.	4,6	6,7	1,1	6,0	
Na-reiche Ernährung, Versuchsdauer 8 Stdn.					
Kontrollen	38,1	0,97	1,1	0,92	24
Oxytocin	51,6	2,94	1,0	2,94	24
Vasopressin	25,1	0,57	1,2	0,47	24
Oxyt./Kontr.	1,35	3,0	0,91	3,2	
Vasopr./Kontr.	0,66	0,59	1,1	0,51	
Oxyt./Vasopr.	2,0	5,2	0,84	6,3	

hört wird. Die Diuresesteigerung bleibt hinter der Vermehrung der Natriumionen im Harn zurück.

Durch *Vasopressin* wird die Natriumausscheidung über die Diureseshemmung hinausgehend auf einen Bruchteil der Norm herabgedrückt, dagegen die ausgeschiedene Kaliummenge trotz der Diureseshemmung erhöht.

Durch diese gegensinnigen Wirkungen der beiden Teilfraktionen wird im Harn der Na/K-Quotient weitgehend verändert: durch Oxytocin auf das Drei- bis Vierfache erhöht, durch Vasopressin bis auf $\frac{1}{30}$ erniedrigt.

Die Ausscheidung der Chlorionen wird sowohl durch Oxytocin wie auch durch Vasopressin erhöht, bleibt aber gegenüber der Summe von Natrium + Kalium zurück, so daß das Chlordefizit zunimmt.

Oxytocin wirkt also in erster Linie Na-ausschwemmend mit sekundärer Erhöhung der Wasserdialyse, Vasopressin natrium- und wassersparend bei Erhöhung der K-Ausscheidung.

Die Wirkungen auf den Chlor- und Wasserhaushalt dürften wohl sekundäre Folgen einer primären Wirkung auf die Ausscheidung der Na- und K-Ionen sein.

O. SCHAUMANN

Pharmakognostisches Institut der Universität Innsbruck, den 11. Mai 1949.

Summary

In decisive experiments on diuresis with rats it is shown that oxytocin and vasopressin have a contrary effect on the excretion of Na and K. Oxytocin increases the excretion of Na, vasopressin decreases the excretion of Na and raises the excretion of K. The effects on Cl- and water-metabolism may be considered only as consequences of the primary effect on Na and K.

Über die Wirkung von Pyribenzamin und anderen Antihistaminika auf die durch Histaminverabreichung erzeugten Magenulzera

Um bei Kleintieren innerhalb nützlicher Zeit Ulzerationen der Magenschleimhaut zu erzeugen, hat sich uns die von B. N. HALPERN¹ angegebene Methode der

¹ B. N. HALPERN, C. R. Soc. Biol. 140, 361, 363 und 830 (1946).

Histaminulzera an Meerschweinchen bewährt. Sie kann als Testmethode zur Bestimmung antiulzeröser Wirksamkeit Verwendung finden.

10 Meerschweinchen, 16 Stunden hungernd, erhalten s.c. 2,0 mg Antistin, 20 Minuten später eine bestimmte Dosis der zu prüfenden Substanz (Vollversuch) oder die gleiche Menge Lösungsmittel (Kontrollversuch) und nach weiteren 10 Minuten 4 mg Histamin (-biphosphat) s.c.

Als zahlenmäßigen Ausdruck des Ulkusbefalls nach 24 Stunden, wählen wir die aus der Gesamtzahl der Magenulzera aller 10 Tiere berechnete *mittlere Ulkuszahl pro Tier*. Diese erwies sich bei den Kontrollversuchen als relativ konstant und beträgt $7,6 \pm 0,5$ Ulzerationen/Tier, berechnet aus je 10 unserer Kontrollversuchsreihen.

Als *ulkusverhütenden* oder *antiulzerösen Effekt* bezeichnen wir die prozentuale Verminderung der mittleren Ulkuszahl/Tier der Versuchsserie, bezogen auf die der gleichzeitig mitlaufenden Kontrollserie.

Die von uns untersuchten Antihistaminika

- 1. N,N-Dimethyl-N'-benzyl-N'-(α -pyridyl)-äthylendiamin-monohydrochlorid (=Pyribenzamin),
- 2. N,N-Dimethyl-N'-phenyl-N'-(α -thienyl)-äthylendiamin-monohydrochlorid,
- 3. N,N-Dimethyl-N'-(α -pyridyl)-N'-(α -thienyl)-äthylendiamin-monohydrochlorid,
- 4. N,N-Dimethyl-N'-p-methoxybenzyl-N'-(α -pyridyl)-äthylendiamin-maleat,
- 5. (N,N-Dimethyl-aminoäthyl)-10-phenothiazin-monohydrochlorid,
- 6. 2-(N-Phenyl-N-benzyl-amino-methyl)-imidazolin-monohydrochlorid

erwiesen sich – peroral verabreicht – als antiulzerös wirksam. Dosiswirkungsversuche (Abb. 1) ergaben, daß

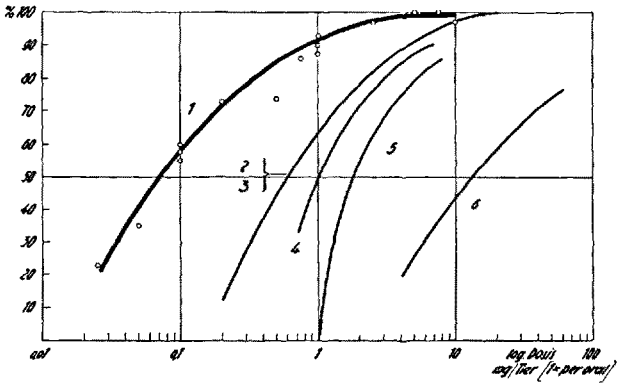


Abb. 1. Prozentuale Verminderung der mittleren Ulkuszahl/Tier (Ordinate) durch verschiedene Antihistaminika nach einmaliger Verabreichung in verschiedenen Dosen (Abszisse). Bezeichnung der Antihistaminika, s. Text.

Pyribenzamin weitaus am wirksamsten ist; 1 mg, einmal *per os* einem Meerschweinchen verabreicht, genügt, um die Ulkusbildung durch 4 mg Histamin zu 90 % zu verhindern (Abb. 2). Den übrigen untersuchten Antihistaminika kommt eine geringere, in obiger Reihenfolge abnehmende Wirksamkeit zu, die sich am besten durch die Dosis zum Ausdruck bringen läßt, die nötig ist, um die Zahl der Ulzera auf die Hälfte zu vermindern. Dazu bedarf es

von	einmal <i>per os</i> mg
Pyribenzamin Nr. 1	0,07
Antihistaminikum Nr. 2	0,5–0,7
Antihistaminikum Nr. 3	0,5–0,7
Antihistaminikum Nr. 4	ca. 1,0
Antihistaminikum Nr. 5	ca. 2,0
Antihistaminikum Nr. 6	ca. 10

Der auffallend starken Wirkung von Pyribenzamin bei *peroraler* Verabreichung steht die praktische Wirkungslosigkeit bei *subkutaner* Verabreichung gegenüber (Tabelle).

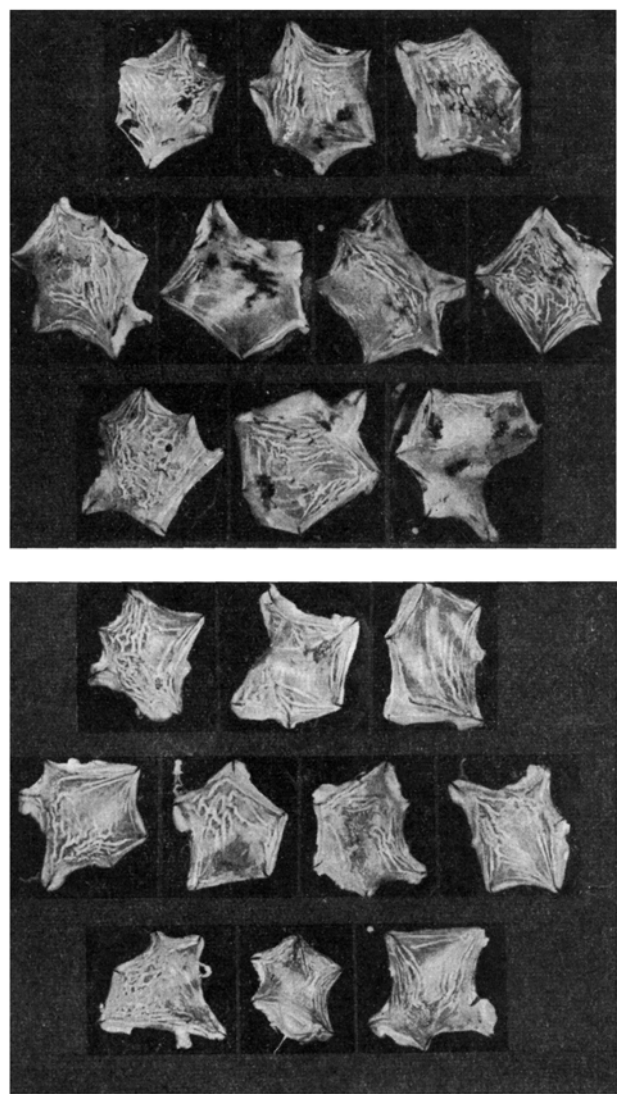


Abb. 2. Histamin-Magenulkustest am Meerschweinchen. Magenschleimhautpräparate der Kontrolltiere mit Ulzera (obere Bilder) und der einnal mit 1 mg Pyribenzamin peroral behandelten Versuchstiere (untere Bilder).

Pyribenzamin Dosis einnal mg/Tier	Verminderung der Zahl der Ulzera bei	
	peroraler Verabreichung in %	subkutaner Verabreichung in %
5,0	-100	-13
2,5	-97	
1,0	-91	-13
0,75	-86	
0,5	-74	-16
0,25	-72	
0,1	-60	+ 15
0,05	-35	± 0
0,025	-23	
0,01	± 0	+ 19

Da die antiulzeröse Wirkung von Pyribenzamin somit auf *perorale* Verabreichung beschränkt ist, muß mit der

Möglichkeit gerechnet werden, daß andere Wirkungskomponenten, z. B. die lokalanästhetische, am Antiulkuseffekt ursächlich beteiligt sein könnten. Der Befund bei *peroraler* Verabreichung bekannter Lokalanästhetika in gleicher Versuchsanordnung:

Nupercain,
1 mg, einmal *per os*, reduziert die Ulkuszahl/Tier um 27 %
Novocain,
10 mg, einmal *per os*, reduziert die Ulkuszahl/Tier um 19 %, spricht aber gegen die ursächliche Bedeutung der lokalanästhetischen Wirkungskomponente. W. SCHULER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA, Aktiengesellschaft, Basel, den 7. Juni 1949.

Summary
Ulcers of the stomach of guinea-pigs, produced by subcutaneous application of histamine, are reduced to a significant degree in number by peroral application of antihistaminics. The effect is corresponding to the given dosage. Pyribenzamin proved to be the most effective.

Zur Frage der Hemmung des Thiouracil-kropfes der Ratte

In früheren Untersuchungen an der Ratte konnte die nach Behandlung mit Thiouracil auftretende Hyperplasie der Schilddrüse durch gleichzeitige orale Verabreichung eines Präparates von synthetischem Vitamin-A-Methyläther weitgehend gehemmt werden¹. In der Folge war Vitamin A in anderer Form (Acetat, Alkohol) unwirksam. Da der Methyläther mit Jod², das Acetat bzw. der Alkohol mit Phosphoroxychlorid dargestellt worden war³, war die Hemmung des Thiouracilkropfes nicht wie vermutet auf eine Wirkung von Vitamin A, sondern auf eine Jodwirkung zurückzuführen. Tatsächlich konnte das im Vitamin A offenbar an das Kohlenstoffgerüst gebundene Jod quantitativ ermittelt werden. Die in 0,5 cm³ einer öligen Lösung von Vitamin-A-Methyläther verabreichte Jodmenge betrug 100 γ/Tier/Tag. Ein auf andere Weise, ohne Jod dargestellter Vitamin-A-Methyläther war unwirksam.

Die an sich plausible Hemmung des Thiouracilkropfes durch Jod konnte zunächst von verschiedenen Autoren nicht gefunden werden⁴ oder dann nur in sehr hohen Dosen⁵. Andere Autoren^{6,7} fanden mit Jod eine Hemmung der Thiouracilhyperplasie der Schilddrüse. An der Tatsache einer solchen Hemmung ist, wie auch aus den eigenen Versuchen hervorgeht, nicht mehr zu zweifeln. Dagegen gehen die Ansichten über Beziehung zwischen Bindungsart des Jods und Hemmwirkung auseinander. Einerseits wird die stärkere hemmende Wirkung von elementarem Jod im Vergleich zu den Jodiden hervorgehoben^{7,8}, anderseits für Natriumjodid und für Dijod-

¹ A. STUDER, Exper. 4, 232 (1948).
² O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO und M. KOFLER, Barell-Festschrift, S. 31 (1946). Exper. 2, 31 (1946).
³ O. ISLER, A. RONCO, W. GUEX, N. C. HINDLEY, W. HUBER, K. DIALER und M. KOFLER, Helv. chim. acta 32, 489 (1949).
⁴ E. W. DEMPSEY und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 32, 509 (1943). – E. B. ASTWOOD, J. SULLIVAN, A. BISELL und R. TYSLOWITZ, Endocrinology 32, 210 (1943).
⁵ D. A. MCGINTY und E. A. SHARP, Endocrinology 39, 74 (1946).
⁶ K. KJERULF-JENSEN, Acta med. Scand. 123, 511 (1946). – D. P. SADHU, Amer. J. Physiol. 152, 150 (1948). – C. G. MACKENZIE, Endocrinology 40, 137 (1947).
⁷ S. DVOSKIN, Endocrinology 41, 331 (1947).
⁸ S. DVOSKIN, Endocrinology 40, 334 (1947).