

*Discussion.* Cystic degeneration of the pancreas in the rat can be produced by several types of chronic injury which are biologically and chemically entirely different. Thus it seems that the response of the pancreas to different small injuries exerted throughout long periods is necessarily the same. It remains to be decided whether the immediate factor leading to the changes described is a direct damage to the cells of the pancreas or a mutual effect of the above types of injury on some process of intermediary metabolism.

P. V. VÉGHELYI, T. T. KEMÉNY, J. SÓS, MAGDA B. HÄNDL, L. CSALAY, and GABRIELLE HORVÁTH.

From the 1st Department of Pediatrics and the Institute of Experimental Medicine, University of Budapest, October 1, 1951.

### Zusammenfassung

Fünf Gruppen von weißen Ratten wurden verschiedenen chronischen Schädigungen ausgesetzt: Mangeldiät, chronische Vergiftung mittels Tetrachlorkohlenstoff, Verabreichung von Zinksulfat, wiederholte parenterale Gaben von Histamin, gleichzeitig einer Mangeldiät und Histamin.

Alle fünf Schädigungsformen ergaben die gleiche Veränderung: zystische Degeneration des exkretorischen Systems des Pankreas mit konsekutiver Fibrose.

Das Pankreas antwortet offenbar auf alle Formen von milder chronischer Schädigung gleichartig.

### Zur Kreislaufwirkung des 1-Hydrazinophthalazin

Die pharmakologische Untersuchung von Phthalazinderivaten führte zu Verbindungen, die eine langdauernde Senkung des arteriellen Druckes bewirken. Der Mechanismus

der ihrer Kreislaufwirkung unterscheidet sie von bisher bekannten blutdrucksenkenden Substanzen; eine adrenalin- und noradrenalinhemmende Wirkung bestimmten Charakters wurde festgestellt (GROSS, DRUEY, MEIER<sup>1</sup>). Die auch klinisch erhärtete blutdrucksenkende Wirkung bei Fällen von erhöhtem Blutdruck, wobei besonders diejenige des Präparates Nr. 5968 «Apresolin» (1-Hydrazinophthalazin) im Vordergrund steht, regte an, zu untersuchen, ob andere blutdrucksteigernde Prinzipien, die allein oder in Verbindung mit anderen für die Entstehung oder Aufrechterhaltung einer Hypertonie verantwortlich sein könnten, antagonistisch zu beeinflussen sind. Nach TAYLOR, PAGE und CORCORAN<sup>2</sup> verhindert Präparat 5968 beim Hund den Blutdruckanstieg nach Reizung des zentripetalen Vagus und auch denjenigen nach Injektion von Serotonin, nicht dagegen denjenigen nach Renin, Angiotonin und Pitressin.

Es schien deshalb angezeigt, zu untersuchen, welche besonderen experimentellen Bedingungen für eine antagonistische Wirkung gegenüber solchen Stoffen Voraussetzung sind, und ob möglicherweise abhängig von solchen nur einzelne Komponenten beeinflusst werden.

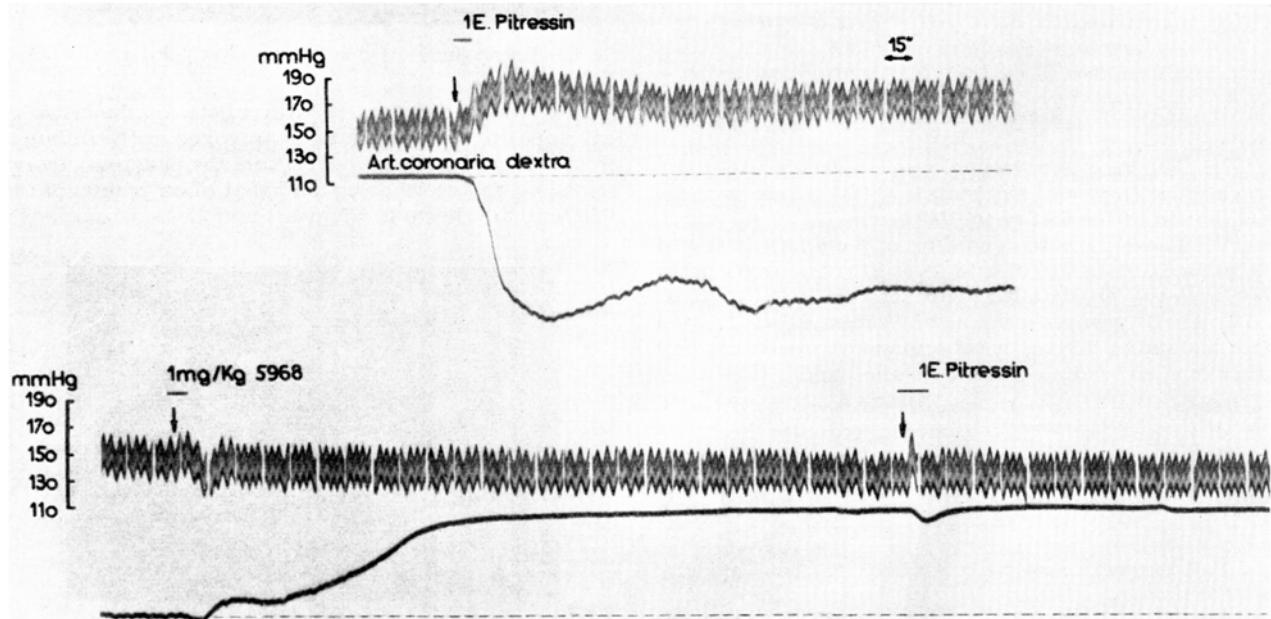
Es wurde daher unter anderem untersucht, ob die bekannte koronarverengernde Wirkung des blutdrucksteigernden Prinzipes aus dem Hypophysenhinterlappen durch Präparat 5968 antagonistisch beeinflusst wird, besonders auch, da bis heute – mit Ausnahme von Spasmyolytika – keine Körper bekannt sind, die Pitressin-Kreislaufwirkungen in typischer Weise hemmen.

In Übereinstimmung mit bereits bekannten Befunden<sup>3</sup> ist mit 0,1 E Pitressin (Parke Davis & Co.) in der Durchströmungsflüssigkeit beim isolierten Kaninchenherzen

<sup>1</sup> F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER, Exper. 6, 11 (1950).

<sup>2</sup> R. D. TAYLOR, I. H. PAGE und A. C. CORCORAN, Arch. int. Med. 88, 1 (1951).

<sup>3</sup> Zum Beispiel Handbuch experimenteller Pharmakologie, 3. Erg.-Bd. (Springer, Berlin 1937).



Katze. Wirkung von 1 E/Tier Pitressin auf den arteriellen Mitteldruck und das Stromvolumen in der Arteria coronaria dextra vor und nach 1 mg/kg i.v. 5968. Von oben nach unten: Karotisdruck, Stromvolumen (*a. coronaria dextra*, bestimmt mit der Reinschen Thermoströmuhru: Ausschlag nach oben bedeutet Zunahme, nach unten Abnahme des Stromvolumens). Die durch Pitressin verursachte Koronarminderdurchblutung (untere Kurve) wird durch 5968 nicht plötzlich, sondern relativ langsam aufgehoben, jedoch bevor noch der volle durch 5968 bedingte Blutdruckabfall erreicht wird.

(LANGENDORFF) eine deutliche Verminderung der Koronardurchströmung festzustellen, während beim isolierten Katzenherzen auch mit bedeutend höheren Konzentrationen (10 E) nur eine relativ geringe Minderdurchströmung erhalten wird. Zugabe von Präparat 5968 zur Durchströmungsflüssigkeit in einer Konzentration von  $10^{-7}$ , die bei isolierten Katzen- und Kaninchenherzen eine Vermehrung der Koronardurchströmung bewirkt, verhindert das Eintreten dieser Pitressinwirkung oder hebt sie bei nachträglicher Zugabe auf. Bei der Katze wird der Koronardurchfluss *in situ* auch mit relativ kleinen Dosen Pitressin (0,1–1 E/Tier) deutlich vermindert. Diese Verminderung der Koronardurchströmung geht nicht parallel dem Ausmass der Blutdrucksteigerung, kann diese auch bedeutend überdauern und wurde in unseren Versuchen in der Regel mit kleineren Dosen erhalten als eine Blutdrucksteigerung. Eine Tachyphylaxie in bezug auf diese Koronarwirkung scheint im Gegensatz zur Wirkung auf den Blutdruck nicht ausgeprägt vorhanden zu sein, ja in einzelnen Fällen wurde die Pitressinwirkung auf die Koronardurchströmung bei wiederholter Pitressinzufuhr ausgeprägter und länger anhaltend trotz tachyphylaktischer Blutdruckwirkung. In analoger Weise wie beim isolierten Herzen wird bei mit Dial narkotisierten Katzen mit 0,1–1 mg/kg intravenös injiziertem 5968 eine Verminderung der Koronardurchströmung durch Pitressin auch *in situ* antagonistisch beeinflusst (Abb.). In einzelnen Versuchen – sowohl *in situ* als am isolierten Herzen – wirkt Pitressin nach Präparat 5968 nicht mehr koronarverengernd, sondern es kann nun eine zusätzliche deutliche Mehrdurchblutung beobachtet werden.

Bei der Katze schwächten 0,1–1 mg/kg intravenös 5968 die blutdruckerhöhende Wirkung von 1 E Pitressin bei 8 von 12 Tieren über rund zwei Stunden signifikant ab. Das Ausmass dieses Pitressin-antagonistischen 5968-Effektes geht der oben erwähnten Pitressin-inhibierenden Koronarwirkung nicht parallel. Möglicherweise weist dieses unterschiedliche Verhalten von Blutdruck und Durchblutung darauf hin, dass an der Katze der Pitressin-Blutdrucksteigerung und ihrer antagonistischen Beeinflussung ein komplexer Mechanismus zugrunde liegt.

H. J. BEIN, J. TRIPOD und R. MEIER

Aus den biologischen Laboratorien der Ciba, Aktiengesellschaft, Basel, den 28. November 1951.

#### Summary

Preparation Ciba 5968 inhibits the coronary constriction due to pitressin on the isolated rabbit's and cat's heart and on the cat's heart *in situ*.

#### Über einen neuen, langwirkenden Ester des Desoxycorticosterons

In früheren Untersuchungen konnten MIESCHER und Mitarbeiter zeigen<sup>1</sup>, dass durch geeignete Veresterung Wirkungsdauer und Wirkungsausbeute öliger Lösungen von Steroidhormonen zu verbessern sind. Im Vordergrund des Interesses standen zunächst die Ester der Sexualhormone Oestradiol und Testosteron, jedoch wurden bereits auch Ester von Desoxycorticosteron und höheren organischen Säuren dargestellt<sup>2</sup>, die hinsichtlich ihrer

<sup>1</sup> K. MIESCHER, A. WETTSTEIN und E. TSCHOPP, Biochem. J. 30, 1977 (1936), – K. MIESCHER, C. SCHOLZ und E. TSCHOPP, Biochem. J. 32, 725, 1273 (1938).

<sup>2</sup> K. MIESCHER, W. H. FISCHER und E. TSCHOPP, Nature 142, 435 (1938).

Wirkungsdauer das allgemein verwendete Desoxycorticosteron-azetat übertrafen. Daneben hat in letzter Zeit die therapeutische Anwendung optimal wirksamer Kristallsuspensionen, wie sie von R. MEIER und Mitarbeitern charakterisiert worden sind<sup>1</sup>, zunehmende praktische Bedeutung erlangt. Auf Grund dieser Arbeiten sind neue Ester von Steroidhormonen für verschiedene Anwendungsformen hinsichtlich Schwellenwert, Eintritt, Intensität und Dauer der Wirkung zu definieren. Keiner der bisher bekannten Ester besitzt alle diese Wirkungsfaktoren in optimaler Weise.

Unter einer Anzahl von MIESCHER und Mitarbeitern neu dargestellter Ester des Desoxycorticosterons zeigte das Desoxycorticosteron-trimethylazetat<sup>2</sup> sowohl hinsichtlich seiner Wirkungsschwelle als auch in bezug auf seine Wirkungsdauer Vorzüge gegenüber dem Desoxycorticosteron-azetat, über die im folgenden kurz berichtet wird.

An nebennierenlosen Ratten beträgt die zur Lebenserhaltung notwendige *Schwellendosis* von Desoxycorticosteron-trimethylazetat bei täglicher subkutaner Injektion öliger Lösung 0,05 mg, während von Desoxycorticosteron-azetat unter gleichen Bedingungen dafür etwa die doppelte Dosis (0,09–0,12 mg) erforderlich ist. Ähnlich liegen die Verhältnisse am nebennierenlosen Hund, bei dem 0,3 mg Desoxycorticosteron-trimethylazetat in öliger Lösung täglich genügen, um einen Kompensationszustand aufrechtzuerhalten, während der Schwellenwert für Desoxycorticosteronazetat bei etwa 0,5 mg täglich liegt.

Als wesentlicher Vorteil gegenüber dem Azetat ist jedoch die verlängerte *Wirkungsdauer* des Trimethylazetats zu nennen. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 10 mg Desoxycorticosteron-trimethylazetat in öliger Lösung überleben nebennierenlose Ratten durchschnittlich 35 Tage, während die Überlebensdauer nach Injektion der gleichen Dosis von Desoxycorticosteron-azetat nur 12–15 Tage beträgt. Am nebennierenlosen Hund treten bei einmaliger subkutaner Injektion von 5 mg des Trimethyl-azetats in öliger Lösung nach 12 Tagen und bei 10 mg erst nach 14–15 Tagen Insuffizienzerscheinungen auf, während nach gleichen Dosen von Desoxycorticosteron-azetat bereits innerhalb 7 bzw. 8 Tagen Bluteindickung und Anstieg des Reststickstoffs im Blut als Ausdruck ungenügender Kompensation nachweisbar sind.

Besonders günstig liegen die Verhältnisse bezüglich der Wirkungsdauer bzw. Wirkungsausbeute bei Anwendung von Mikrokristallsuspensionen, für die neben den bereits erwähnten physikalisch-chemischen Eigenschaften die Kristallgrösse als zusätzlicher Faktor von ausschlaggebender Bedeutung ist. Mit Suspensionen, deren Kristalle Durchmesser von 0,01–0,1 mm aufwiesen, war bei einmaliger Gabe von 10 mg an der Ratte eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 50 Tagen nachweisbar. Am nebennierenlosen Hund konnte mit der gleichen Einzell-dosis ein Kompensationszustand während etwa 40 Tagen aufrechterhalten werden. Desoxycorticosteron-azetat besitzt dagegen beim Hund auch bei Verwendung grösserer Kristalle (0,1 bis 0,25 mm) nur eine Wirkungsdauer von etwa 18 Tagen.

Die am Tier festgestellten günstigen Wirkungsqualitäten von Desoxycorticosteron-trimethylazetat lassen diesen Ester besonders geeignet für eine therapeutische Anwendung erscheinen. Bisher vorliegende, allerdings

<sup>1</sup> R. MEIER, P. GASCHE und H. FREY, Schweiz. Med. Wschr. 76, 107 (1946).

<sup>2</sup> P. WIELAND, J. HEER, J. SCHMIDLIN und K. MIESCHER, Helv. chim. acta 34, 354 (1951).