

Naunyn-Schmiedebergs
Archiv für Pharmakologie
und Experimentelle Pathologie

Herausgeber L. Heilmeyer, Ulm
H. Herken, Berlin
P. Holtz, Frankfurt/M.
F. Lembeck, Tübingen
L. Lendle, Göttingen

Beirat

H. Blaschko, Oxford	G. Kuschinsky, Mainz
N. Brock, Brackwede/Westf.	F. Markwardt, Erfurt
F. Brücke, Wien	G. Peters, Lausanne
W. Feldberg, London	K. Repke, Berlin
H. Kewitz, Berlin	H. J. Schümann, Essen
H. Konzett, Innsbruck	M. Vogt, Cambridge
O. Kraymer, Boston	W. Wilbrandt, Bern

Band 260 · 1968



Springer-Verlag · Berlin · Heidelberg · New York

Ud 11
Zs. 5

wobei keine Unterschiede zwischen Kontrollen und strophanthinbehandelten Präparaten bestehen. In einem dreidimensionalen System mit den Koordinaten LEVD, dp/dt und Q_{O_2} lassen sich in Abhängigkeit von der Ausgangslage unterschiedliche Beeinflussungen des O_2 -Verbrauches durch Strophanthin demonstrieren. Wird Strophanthin bei einem hohen LEVD (wie er bei insuffizienten Präparaten vorliegt) gegeben, so wird die enddiastolische Füllung durch die inotrope Strophanthinwirkung stark herabgesetzt und entsprechend der O_2 -Verbrauch vermindert trotz gleichzeitiger relativ geringer Zunahme infolge einer Steigerung von dp/dt . Gibt man dagegen Strophanthin bei einem niedrigen LEVD, so ist die glykosidbedingte Senkung des Druckes wesentlich geringer, dp/dt wird aber nahezu unverändert gesteigert, so daß insgesamt eine Zunahme des O_2 -Verbrauches resultiert. Die unterschiedliche Wirkung der Herzglykoside auf den myokardialen O_2 -Verbrauch ist somit als Resultante zwischen ihrer Wirkung auf den enddiastolischen Druck und der gleichzeitigen Veränderung der Kontraktionsgeschwindigkeit zu verstehen. Damit kommt der Ausgangslage des enddiastolischen Druckes eine wesentliche Bedeutung für die Wirkung der Glykoside auf den myokardialen O_2 -Verbrauch zu.

Privat-Dozent Dr. W. KLAUS

Pharmakologisches Institut der Universität, 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1

Yangonin — eine pharmakologisch wirksame Pyronverbindung aus Piper methysticum Forst. Von R. KRETZSCHMAR, H. J. MEYER und H. J. TESCHENDORF

Die bisher von allen Untersuchern als unwirksamer Bestandteil der Kawa-Wurzel Piper methysticum Forst beschriebene α -Pyronverbindung Yangonin besitzt nach unseren früheren Untersuchungen [1] bei intraperitonealer und oraler Applikation erheblich geringere, bei i.v. Gabe aber weitgehend gleiche Wirksamkeit auf das ZNS wie die im Pyronring in 5,6-Stellung hydrierten Kawa-Pyrone Kawain, Dihydrokawain, Methysticin und Dihydromethysticin. Die Fähigkeit des Organismus zur Resorption von Yangonin ist offenbar nur sehr gering.

In Untersuchungen an Mäusen konnte gezeigt werden, daß sich Kombinationen von Yangonin mit Methysticin bzw. einem aus gleichen Anteilen der 4 in 5,6-Stellung hydrierten Kawa-Pyrone hergestellten Pyrongemisch bei intraperitonealer und oraler Applikation überadditiv verstärken. So wurde die körpertemperatursenkende Wirkung von Methysticin durch Yangonin in einer Dosis, die allein keinen Einfluß auf die Rectaltemperatur hatte, signifikant verstärkt. Mit Hilfe des maximalen Elektroschocks fanden wir in isobolometrischer Auswertung

[2] bei der Kombination von Yangonin und dem 5,6-Dihydro-Pyrongemisch einen überadditiven Synergismus der antikonvulsiven Wirkung. Mischungen, die bis zu 80% Yangonin enthielten, waren überadditiv wirksam; in den entsprechenden Dosen war Yangonin allein völlig unwirksam.

UV-spektrophotometrische Bestimmungen der Pyronkonzentrationen im Blut von Mäusen nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung von Chlorformextrakten ergaben, daß die Konzentration von Yangonin im Blut nach i.p. Injektion durch die gleichzeitige i.p. Applikation von Methysticin signifikant erhöht war, während die Methysticin-konzentration demgegenüber durch Yangonin nicht beeinflußt wurde. Als Ursache der überadditiven Wirkung von Pyronkombinationen mit Yangonin kann daher eine Verbesserung der Yangoninresorption durch 5,6-Dihydro-Kawa-Pyrone angenommen werden. Kombinationen von Yangonin mit den übrigen Kawa-Pyronen besitzen darüber hinaus auch überadditive Wirksamkeit bei i.v. Applikation, getestet im MES-Test, so daß ein Receptorsynergismus wahrscheinlich ist.

Literatur

1. KRETZSCHMAR, R., u. H. J. MEYER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **251**, 134 (1965).
2. LOEWE, S.: Klin. Wschr. **6**, 1077 (1927).

Dr. R. KRETZSCHMAR

Pharmakologisches Institut der Universität, 7800 Freiburg i. Br., Katharinenstr. 29

Die Bindung einiger Phenothiazinderivate an Rinderserumalbumin. Von J. KRIEGLSTEIN und G. KUSCHINSKY

Um weitere Aufschlüsse über die Natur der Eiweißbindung zu erhalten, wurde die Bindung von Promazin, Methopromazin, Chlorpromazin und Triflupromazin an Rinderserumalbumin untersucht. Für Promazin wurde außerdem die Abhängigkeit der Eiweißbindung vom pH-Wert der Lösung bestimmt.

Mit Hilfe der Sephadexgelfiltration (KRIEGLSTEIN u. KUSCHINSKY, 1968) wurde in 1% Rinderserumalbuminlösung bei pH 7,4 der prozentuale Anteil α an freiem Phenothiazin (= α -Wert) in Abhängigkeit von der Gesamtkonzentration (10^{-5} M bis $7,8 \cdot 10^{-4}$ M) ermittelt. Für $2,6 \cdot 10^{-4}$ M (etwa 10 mg-%) Phenothiazingesamtkonzentration ergaben sich folgende α -Werte: Promazin 53%, Methopromazin 48%, Chlorpromazin 30% und Triflupromazin 25%. Da sich die verwendeten Phenothiazinderivate in ihren pK-Werten kaum unterscheiden, muß die teilweise erhebliche Änderung der Eiweißbindung auf die Substituenten am Phenothiazingerüst zurückgeführt werden und damit auf „hydrophobe“ Bindungen.