

Untersuchungen über Natrium- und Magnesium-Methylaminoantipyrinmethansulfonat

Autor(en): **Weidmann, H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **90 (1948)**

Heft 10

PDF erstellt am: **06.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591584>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

direkt berührten Gewebe zeigten histologisch keine krankhaften Veränderungen. Das aphakische Auge war also sicher in beschränktem Maße funktionsfähig, der Schönheitsfehler der grauen Pupille befriedigend korrigiert.

Wesentlich für die Erfolgchancen scheint u. a. das Verhältnis des Bulbusvolumens zum Linsenvolumen zu sein. Bei kleineren Raubtieren (z. B. Haushund, Hauskatze) ist die Linse relativ viel größer, ihr Verlust im Rahmen der physiologischen Korrelationen für das Auge eine viel schwerere Belastung und der Eingriff auch technisch schwieriger auszuführen. Wir haben hier selbst bei zwei Versuchen zwei Mißerfolge zu verzeichnen. Ein eingehendes Studium über Festigkeit der Linsenkapsel, Zerreißlichkeit der Zonula, Quellbarkeit der Linse u. a. in Abhängigkeit von Alter und Rasse wird der Entscheidung der Frage, welche Extraktionsverfahren sich für diese Tiere am besten eignen, vorausgehen müssen (s. auch Überreiter [1a]). Bei den größeren Raubtieren scheinen die Verhältnisse dagegen etwa ebenso günstig zu liegen wie beim Menschen; die am Löwen gewonnene Erfahrung ermuntert jedenfalls zu weiteren Versuchen in dieser Richtung.

Literatur.

- (1a) Überreiter, Otto: Zur Technik der Augenoperationen beim Hunde. 1., 2. und 3. Mitteilung. Arch. Tierheilk. 72, 235, 250, 298 (1937). — (1b) Möller: Ztschr. vgl. Augenheilk. 1886; zit. nach Bayer in Hdb. der Tierärztl. Chirurgie und Geburtshilfe, 3. Aufl., Bd. V, 449 (1914). — (2) Bayer: Hdb. der Tierärztl. Chirurgie und Geburtshilfe, 3. Aufl., Bd. V, 448 (1914). — (3) Lang, E. M.: Arch. Tierheilk. 87, 486 (1945). — (4) Brückner, R.: Ophthalmologica 112, 108 (1946).

Aus dem Veterinär-Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.
Direktor: Prof. Dr. H. Graf.

Untersuchungen über Natrium- und Magnesium-Methylaminoantipyrimethansulfonat.

IV. Die Wirkung von Magnesium-Methylaminoantipyrimethansulfonat (Magnopyrol)¹⁾ auf den Dünndarm des Kaninchens in situ.

Von H. Weidmann.

I.

Die guten klinischen Erfahrungen, die mit Antipyrimderivaten bei der Behandlung von Darmspasmen gemacht wurden (Gratzl (3), Heinemann (5), Hustede (6), Kubesch (10), Mulder

¹⁾ Siegfried, Zofingen.

(11), Strub (13)) können nicht nur durch eine zentral analgetische Wirkung erklärt werden, sondern lassen die Möglichkeit einer peripheren Wirkung dieser Substanzen am alterierten Organ selbst vermuten. Januschke und Lasch (7) wiesen denn auch am isolierten Meerschweinchendünndarm und anderen Organen mit glatter Muskulatur eine Tonusherabsetzung durch Dimethylaminoantipyrin (Di-pyrin) nach. Weiter stellten sie am Meerschweinchen mit der Bauchfenstermethode ein vorübergehendes Sistieren der durch Pilocarpin erzeugten lebhaften Peristaltik bei intravenöser Verabreichung der gleichen Substanz fest (8). Eine Tonusherabsetzung durch das Natrium- und Magnesiumsalz der Methylaminoantipyrinmethansulfosäure (durch letzteres in höherem Maße) an isolierten Organen wurde von Graf und Weidmann (2) und Weidmann (15, 16) beobachtet.

Die Prüfung der Antipyrinderivate am Darm in situ (aus Sparsamkeitsgründen beschränkten wir uns auf die Prüfung des in vitro wirksamsten Magnesiumsalzes) mußte die Entscheidung bringen, ob die an isolierten Organen erhaltenen Resultate auch für den Gesamtorganismus Geltung hätten. Dies war nicht zum vorneherein anzunehmen, da die den isolierten Organen fehlende Verbindung mit dem Zentralnervensystem oft von ausschlaggebender Bedeutung für den Eintritt fördernder oder hemmender Wirkungen ist. Von entscheidender Wichtigkeit war weiterhin die Frage, ob die am Darm die gewünschte Wirkung zeigende Arzneimittelmenge für den Gesamtorganismus unangenehme Nebenwirkungen aufweise.

II.

Zunächst wurden die toxischen Dosen des Magnesiumsalzes der genannten Säure (Magnopyrol) am Kaninchen, welches als Versuchstier für die Untersuchungen am Darm gewählt worden war, bestimmt.

Nach Filehne (1) und Kobert (9) ist die tödliche Dosis von Di-pyrin für Kaninchen bei subcutaner Verabreichung 0,4 g/kg oder dicht darunter. Das Vergiftungsbild äußert sich nach ihnen in beschleunigter Atmung, Benommenheit des Sensorium, Zusammenfahren auf Berührung, Kauen mit reichlichem Speichelfluß, Opisthotonus und mit der Zeit heftiger werdenden Streckkrämpfen. Eine Angabe über die tödliche Dosis von Antipyrinderivaten bei intravenöser Applikation wurde in der Literatur nicht gefunden.

In unseren Toxizitätsversuchen ermittelten wir die kleinste tödliche Dosis von Magnopyrol bei intravenöser Injektion mit

0,4 g/kg. Ein Tier starb sofort nach Verabreichung dieser Menge unter heftigen Streckkrämpfen, während andere überlebten. Diese Angabe erhebt keinen Anspruch auf Genauigkeit, da die einzelnen Dosen nicht einer genügend großen Anzahl von Tieren injiziert worden sind, die einzige Möglichkeit, um unregelmäßige Ergebnisse zu vermeiden. Bei subcutaner Injektion wirkten 2,0 g Magnopyrol pro kg noch nicht tödlich. Diese Menge entspricht 1,44 g Di-pyrin pro kg. Außer der stark beschleunigten Atmung und der Benommenheit des Sensorium fehlten die für die Di-pyrinvergiftung charakteristischen Symptome, insbesondere die Krämpfe, vollständig. Das Vergiftungsbild wird beherrscht von einer Abnahme der Reaktion des Tieres gegenüber seiner Umgebung, welche sich bis zur Narkose (völlige Aufhebung der Sensibilität, Erlöschen des Muskeltonus und Verschwinden aller Reflexe) steigert. Die Narkose wird nicht durch das gestörte Verhältnis der Kationen Mg^{++} und Ca^{++} verursacht, da sie durch intravenöse Injektion von Calcium-Ionen nicht aufgehoben werden kann. Es sei noch darauf hingewiesen, daß einzelne Tiere schon durch 1,6 g Magnopyrol pro kg in Narkose versetzt wurden, während andere auch durch 2,0 g/kg die Reaktion gegenüber der Umwelt nicht vollständig einbüßten.

III.

Zur Registrierung der Darmtätigkeit in situ diente die Versuchsanordnung nach Trendelenburg (14): Ein Schlot wird wasserdicht in die Bauchdecke des Kaninchens eingenäht, darauf eine Dünndarmschlinge mit dem Schreibhebel verbunden und durch den Schlot körperwarme Ringerlösung in die Bauchhöhle gegossen, bis diese im Schlot über der Kuppe des Darmes steht. Bei dieser Anordnung werden die Bewegungen der Längsmuskulatur aufgezeichnet.

Magnopyrol wurde in 25%iger Lösung intravenös injiziert, in einigen Versuchen nach vorheriger intravenöser Injektion von Nikotin.

IV.

Die Grenzkonzentration einer sichtbaren Wirkung des Magnopyrol am Dünndarm des Kaninchens liegt bei etwa 0,05 g/kg i.v. Bei dieser Konzentration tritt eine geringgradige Tonusabnahme ein, welche während der ganzen Versuchsdauer anhält. Die Intensität der Pendelbewegungen bleibt gleich oder ist unbedeutend vermindert (vgl. Abb. 1).

Bei intravenöser Injektion von 0,1 g Magnopyrol pro kg nimmt der Tonus der Darmmuskulatur erheblich ab. Die Pendelbewe-

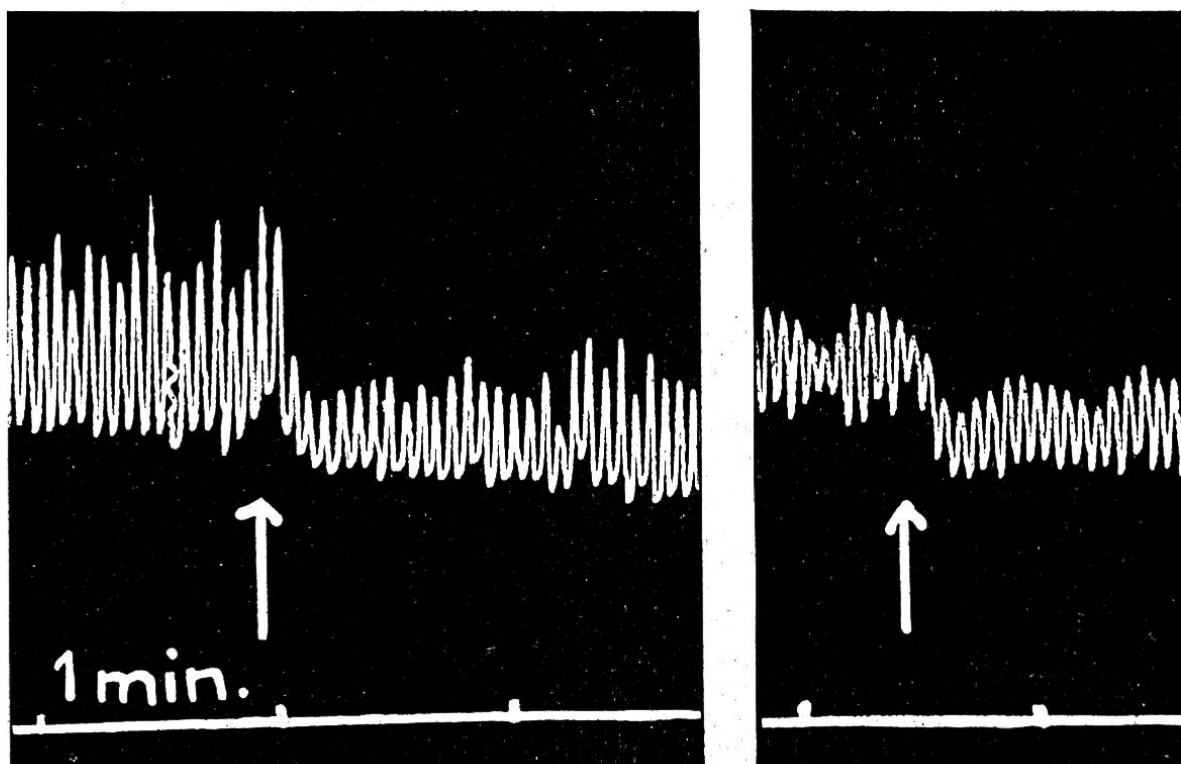


Abb. 1. Bei \uparrow Injektion von 0,05 g/kg Magnopyrol in die Ohrvene.

gungen bleiben erhalten, sind aber während einiger Zeit nach der Injektion in ihrer Frequenz und Größe vermindert (vgl. Abb. 2).

0,2 g Magnopyrol pro kg bewirken Tonusabnahme und Sistieren der Pendelbewegungen. Nach einigen Minuten treten die Kontraktionen der Längsmuskulatur auf dem erniedrigten Tonus wieder auf, werden allmählich größer, ohne aber während längerer Zeit ihre ursprüngliche Intensität wieder zu erreichen (vgl. Abb. 3).

Zum Zwecke einer genaueren Definition des Angriffspunktes des Magnopyrol am Darm in situ wurde in weiteren Versuchen seine Wirkung am durch intravenöse Injektion von Nikotin erregten Darm untersucht. Abbildung 2 zeigt, daß der durch Nikotin erregte Darm nach intravenöser Injektion von Magnopyrol (0,1 g/kg) augenblicklich erschlafft.

Während Sollmann (12) annimmt, daß Nikotin die Muskulatur des Darmes direkt beeinflussen kann, wird von anderen Autoren (4) vermutet, daß es auf die Nervenzellen des Auerbach'schen Plexus wirke.

Der Angriffspunkt des Magnopyrol am Darm in situ ist demnach peripher; ob direkt an der Muskulatur oder an den Nervenzellen des Auerbach'schen Plexus, wird durch diese Versuche nicht entschieden, es sei denn, die Vermutung Sollmanns einer direkten Einwirkung des Nikotins auf die Muskulatur des Darmes erweise sich als richtig.

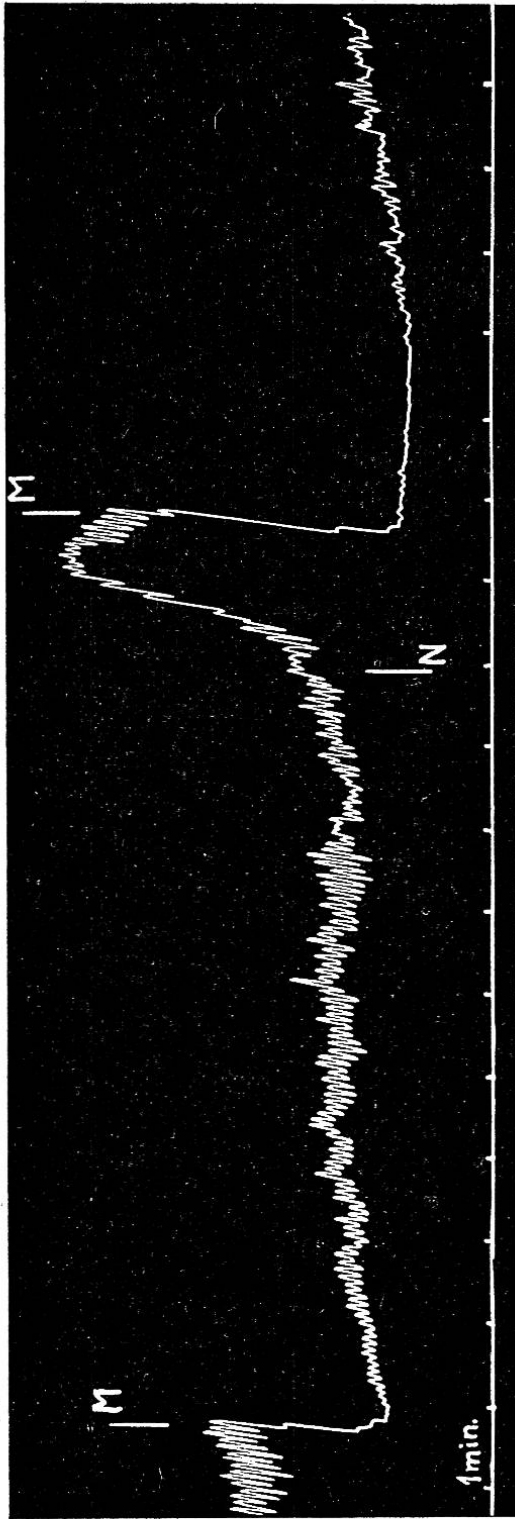


Abb. 2. M 0,1 g/kg Magnopyrol i. v. N 1 mg Nicotinum tartaricum i. v.

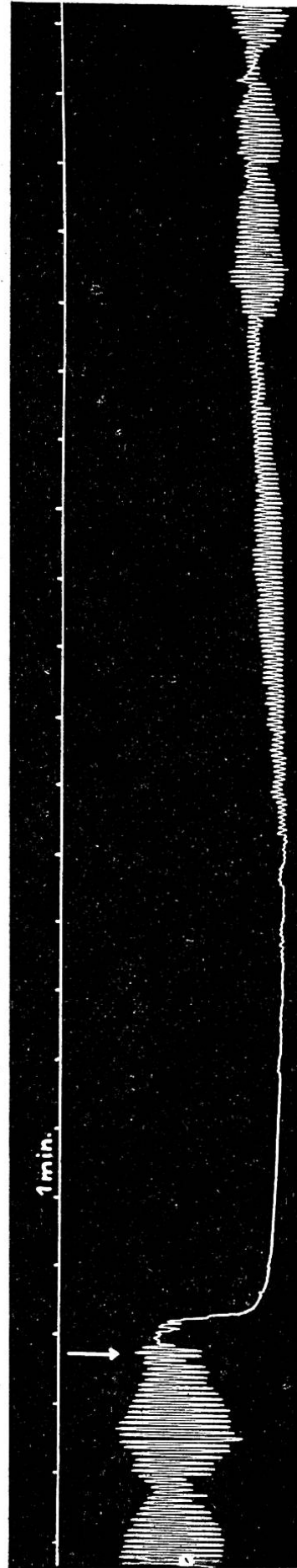


Abb. 3. Bei ↓ Injektion von 0,2 g/kg Magnopyrol in die V. jugul.

V.

Die Wirkungen des als Antipyrrinderivat untersuchten Magnesium-Methylaminoantipyrrinmethansulfonat auf den Dünndarm des Kaninchens in situ bestehen in einer Tonusabnahme der Darmmuskulatur und in einer Verkleinerung der Pendelbewegungen. Dosiserhöhung verstärkt den Effekt, ohne jedoch die Darmbewegungen längere Zeit vollständig zu unterdrücken.

Zur erfolgversprechenden Behandlung von spastischen Erkrankungen des Darmtraktes ist die Feststellung der geeigneten Dosierung des Magnopyrols wesentlich. Für das Kaninchen liegt die optimale Dosis bei physiologischen Verhältnissen zwischen 0,1 bis 0,2 g/kg i.v. Diese Zahlen sind natürlich nicht ohne weiteres auf das Großtier zu übertragen. Auch ist die Reaktion des kranken Organes auf medikamentelle Einwirkungen kaum derjenigen des physiologisch arbeitenden Darmes gleichzusetzen. Immerhin weisen unsere Versuche darauf hin, daß die bisher angewendete Dosis der Antipyrrinderivate Novalgin, Novaminsulfon, Magnopyrol (10 bis 20 ccm 50%ige Lösung) für Großtiere eher zu klein sein dürfte.

Die Toxizität des Di-pyrrin ist wesentlich größer als diejenige des Magnesiumsalzes der Methylaminoantipyrrinmethansulfosäure. Dies ist erklärlich, da durch das Ersetzen der einen Methylgruppe des Di-pyrrin durch den Methansulfosäurerest der organische Rest geändert wird, d. h. nicht mehr als eigentliches Di-pyrrin vorhanden ist. Die Veränderung des Moleküls kommt auch in dem vom Di-pyrrin verschiedenen Vergiftungsbild zum Ausdruck.

Zusammenfassung.

1. Die peripher spasmolytische Wirkung des Antipyrrinderivates Magnopyrol (Magnesium-Methylaminoantipyrrinmethansulfonat) wird am Kaninchendünndarm in situ nachgewiesen.
2. Die Wirkung auf Tonus und Darmbewegungen wird registrierbar bei Injektion von 0,05 g Magnopyrol pro kg i.v. und verstärkt sich mit steigenden Dosen (bis 0,2 g/kg), ohne die Darmmotorik dauernd lahmzulegen.
3. Die Toxizität des Di-pyrrin wird durch seine Überführung in das besser lösliche Magnesiumsalz der Methylaminoantipyrrinmethansulfosäure bedeutend herabgesetzt.
4. Es wird vorgeschlagen, zur Behandlung von Darmspasmen bei Großtieren die Antipyrrinderivate in einer höheren als der bisher angewendeten Dosis zu injizieren.

Résumé.

1. On constate sur l'intestin grêle in situ du lapin une action antispasmodique locale du dérivé de l'antipyrine Magnopyrol.
2. Son action sur le tonus et la motilité de l'intestin peut être constatée après une injection de 0,05 g de Magnopyrol par kg i.v. et augmente si l'on donne des doses plus fortes (jusqu'à 0,2 g/kg) sans amener une paralysie durable des mouvements de l'intestin.
3. La toxicité de la Di-pyrine est considérablement diminuée par sa transformation en un corps plus soluble, le sel de magnésium de l'acide méthylaminoantipyrinméthansulfonique.
4. Pour combattre les spasmes intestinaux chez les grands animaux on propose d'injecter les dérivés de l'antipyrine à des doses supérieures aux doses employées jusqu'alors.

Literatur.

1. Filehne, W. (1897), *Zeitschr. klin. Med.*, 32, 569. — 2. Graf, H. und H. Weidmann (1946), *Schweiz. Arch. Tierh.*, 88, 206. — 3. Gratzl, E. (1938), *Wien. Tierärztl. Monatsschr.*, XXV. Jg., H. 13. — 4. Heffter, A. (1924), *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 2, 2. Hälfte, 681. — 5. Heinemann, A. (1939), *Versuche über die analgetische und therapeutische Wirkung des Novalgin bei der Kolik der Pferde und anderen schmerzhaften Erkrankungen der Haustiere*, Diss. Hannover. — 6. Hustede, B. (1941), *Vet. Med. Nachr.*, H. 2—4, 35. — 7. Januschke, H. und F. Lasch (1926), *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 114, 70. — 8. Dieselben (1926), *Klin. Wochenschr.*, 5. Jg., Nr. 8, 321. — 9. Kobert, R. (1907), *Zeitschr. klin. Med.*, 62, 57. — 10. Kubesch, W. (1939), *Wien. Tierärztl. Monatsschr.*, XXVI. Jg., H. 16. — 11. Mulder, I. C. (1940), *Vet. Med. Nachr.*, H. 2, 32. — 12. Sollmann, T. (1945), *A Manual of Pharmacology*, 6. Aufl., 398. — 13. Strub, W. (1940), *Vet. Med. Nachr.*, H. 2, 33. — 14. Trendelenburg, P. (1913), *Zeitschr. f. Biologie*, 43 neue Folge, 67. — 15. Weidmann, H. (1948), *Schweiz. Arch. Tierh.*, 90, 319. — 16. Derselbe (1948), *Schweiz. Arch. Tierh.*, 90, 402.

Referate.

Eine neue Behandlungsmethode des Dasselbefalles der Rinder (Sur une nouvelle méthode de traitement de l'hypodermose bovine). Von A. Guillaume. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 1948, 21, 81.

In Berücksichtigung seiner Theorie über die Biologie der Dasselfliege schlägt der Autor eine neue Behandlung vor: Abtötung der aufgenommenen Dasseliegenlarven im Verdauungstrakt durch ein Insekticid, noch bevor die Larven die Schleimhaut des Verdauungskanales durchdrungen haben. Diesbezügliche Versuche mit einem Knoblauchpräparat und mit Hexachloraethan schlugen fehl (1945).