

Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Neurobiochemie
der Freien Universität Amsterdam (Direktor: Prof. Dr. JOH. BOOLJ)

Die Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose durch vorher verabfolgte Pharmaka

Von

CHR. L. RÜMKE und J. BOUT

(Eingegangen am 7. Oktober 1960)

REMMER beschrieb, daß die Dauer einer Evipan-Narkose bei Mäusen verkürzt wird, wenn 18 Std vorher eine subcutane Injektion von Evipan, Pernocton, Inaktin, Luminal oder Veronal erfolgte. Er fand, daß die getesteten Barbiturate einen fördernden Einfluß auf die Oxidationsgeschwindigkeit von Evipan in den Lebermikrosomen besitzen. Von REMMER wurde schon darauf hingewiesen, daß dieser Effekt nicht für die Barbiturate spezifisch ist. Er beschrieb zusammen mit KRAUSE, daß der Effekt auch durch Ureide, wie Adalin, und durch Hydantoine, wie Dilantin, auslösbar ist. ARRIGONI-MARTELLI u. KRAMER und auch HOLTZ, BALZER, WESTERMANN u. WEZLER sahen einen solchen Effekt auch mit Iproniazid. FUJIMOTO, BLICKENSTAFF u. SCHUELER fanden dasselbe für Urethan und HOLTZ, BALZER u. WESTERMANN für Reserpin.

Für etliche Pharmaka, die, wenn sie 1 oder $1\frac{1}{2}$ Std vorher gegeben werden, die Narkosedauer *verlängern*, haben wir an Mäusen untersucht, ob sie, wenn sie einen oder mehrere Tage vorher in einzelnen Dosen gegeben werden, die Dauer der Hexobarbital-Narkose *verkürzen* können.

Methodik und Material

Das Hexobarbital-Na (Evipan-Na) wurde in Dosen von 50—75 (meistens 60) mg/kg i.v. in eine der Schwanzvenen erwachsener männlicher und weiblicher Mäuse (Inzuchtstamm T.N.O.-Stamm N) injiziert. Als Dauer der Narkose wurde die Zeit zwischen der Injektion und dem Wiedererlangen der Stellreflexe gemessen. Das Hexobarbital-Na wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so gelöst, daß die injizierte Menge 0,2 ml pro 10 g betrug.

Ebenso wie REMMER und wie HOLTZ, BALZER, WESTERMANN u. WEZLER fanden wir, daß bei Mäusen die Dauer der Hexobarbital-Narkose von Tag zu Tag erheblich schwankt. Deshalb haben wir bei *jedem* Versuch eine Kontrollgruppe angesetzt, welche denselben Versuchsbedingungen ausgesetzt wurde, wie die Gruppen der mit den zu untersuchenden Pharmakon vorbehandelten Mäusen. In jedem Versuch wurden 40—50 Mäuse verwendet.

Verwendete Substanzen. Hydroxyzin (Atarax, Union Chimique Belge N. V.), Chlorpromazin (Largactil, Specia), Promazin (Sparine, Wijeth Inc.), Orphenadrin (Disipal, N. V. Kon. Pharm. Fabr. v. h. Brocades, Stheeman en Pharmacia), Phenobarbital, Urethan, Trimethadion, Reserpin (Serpasil, Ciba AG) und Tolbutamid (Rastinon, Farbwerke Hoechst AG) wurden subcutan injiziert nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Glutethimid (Doriden, Ciba AG) wurde nach Lösung in 20% Äthanol subcutan gegeben. Iproniazid (Marsilid, Hoffmann-La Roche und Co., AG) und SKF 525-A (β -diaethylaminoethyl-diphenylpropylacetat) wurden, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, intraperitoneal injiziert; nur in einem Versuch wurde Iproniazid subcutan injiziert. Methoin, Primidon (Mysolin, Imperial Chemical Industries, Ltd.), Azacyclonol, Carbutamid und Chlorpropamid (Diabinese, Chas Pfizer and Co., Ltd.) wurde oral gegeben in 10% Gummi Arabikum¹. Die Kontrollgruppen erhielten das entsprechende Vehikulum in derselben Weise wie ihre Partner.

Die Dauer der Narkose nach einer bestimmten Hexobarbital-Dosis zeigt eine Verteilung, die nicht oder nur mäßig gut mit einer Normalverteilung übereinstimmt. Die Berechnung der durchschnittlichen Narkosedauer und eines 2σ -Bereiches und die Anwendung des *t*-Testes (wie bei etlichen Autoren üblich) erwies sich als unzweckmäßig. Wir fanden, daß der Logarithmus der Narkosedauer eine bessere Übereinstimmung mit einer Normalverteilung hat. Man sollte deshalb der statistischen Analyse besser die Log-Narkosedauer zugrunde legen, oder verteilungsfreie Methoden anwenden auf die ursprünglichen nicht transformierten Ergebnisse. Diese letzte Methode wurde von uns gewählt. Die Narkosedauer bei den 20 vorbehandelten Mäusen wurde mit der bei den 20 Kontrollen verglichen mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für zwei Stichproben (siehe auch VAN EEDEN u. RÜMKE). Als Sicherheitsgrenze wurde $\alpha = 0,05$ genommen. Den gefundenen Differenzen wurde also dann Signifikanz beigemessen, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ war. Diese Werte sind in der Tabelle fett gesetzt. Verteilungsfreie 95% Konfidenzbereiche für die Mediane wurden berechnet nach der von DIXON u. MASSEY beschriebenen Methode.

Ergebnisse und Diskussion

Die Tabelle faßt die Ergebnisse der Versuche zusammen. Die meisten der Pharmaka, welche die Dauer der Hexobarbital-Narkose verlängern, wenn sie $1-1\frac{1}{2}$ Std vorher gegeben werden, verkürzen die Dauer der Narkose, wenn das Intervall zwischen der Vorbehandlung und der Hexobarbitalgabe länger ist. Nur für Tolbutamid, Chlorpropamid, Azacyclonol und Reserpin wurde ein solcher Effekt nicht gefunden. Unsere

¹ Den erwähnten Firmen danken wir für die Überlassung von Versuchsmengen.

Tabelle

Die Wirkung von 1—120 Std vorher gegebenen Pharmaka auf die Dauer der Hexobarbital-Narkose an Mäusen

(1) Dosierung der Pharmaka in mg/kg; (2) Intervall (in Stunden) zwischen Vorbehandlung und Hexobarbital-Gabe; (3) Hexobarbital-Na-Dosis (mg/kg i.v.); (4) Median (und 95% Konfidenzbereich) der ± 20 vorbehandelten Mäuse; (5) Median (und 95% Konfidenzbereich) der ± 20 Kontrollen; (6) Differenz ausgedrückt als Prozent des Kontrollwertes; *P* Überschreitungswahrscheinlichkeit mit WILCOXONS Test für zwei Stichproben

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6) %	<i>P</i>
Hydroxyzin	60 s.c.	1	60	78 (67—86)	21 (14—28)	+ 270	<0,0001
	60 s.c.	24	75	19 (14—22)	23 (16—26)	— 17	0,03
	60 s.c.	48	60	8 (7—10)	12 (10—20)	— 33	0,0001
	60 s.c.	72	60	18 (16—19)	22 (20—28)	— 18	0,0001
	60 s.c.	96	60	19 (20—26)	24 (21—28)	— 21	0,13
Chlorpromazin	5 s.c.	1,5	60	50 (46—59)	20 (18—24)	+ 150	<0,0001
	5 s.c.	24	60	16 (11—23)	22 (14—24)	— 27	0,3
	5 s.c.	48	60	24 (22—26)	32 (26—34)	— 25	0,01
	5 s.c.	72	60	26 (20—33)	28 (22—31)	— 7	0,7
Promazin	5 s.c.	1	60	46 (40—50)	30 (26—31)	+ 53	<0,0001
	5 s.c.	24	60	15 (13—18)	21 (17—24)	— 29	0,002
	5 s.c.	48	60	19 (16—26)	20 (18—26)	— 5	0,7
Orphenadrin	25 s.c.	1	60	47 (40—50)	18 (12—28)	+ 160	<0,0001
	40 s.c.	24	60	18 (14—20)	21 (16—24)	— 14	0,13
	40 s.c.	48	60	22 (19—23)	28 (24—30)	— 21	0,03
	40 s.c.	72	60	14 (10—16)	10 (8—16)	+ 40	0,3
Phenobarbital	50 s.c.	1	60	42 (39—44)	24 (23—26)	+ 75	<0,0001
	100 s.c.	24	75	20 (18—24)	30 (23—36)	— 33	0,02
	100 s.c.	48	60	10 (9—12)	22 (16—28)	— 55	<0,0001
	100 s.c.	72	60	20 (17—22)	27 (24—31)	— 26	0,0001
	100 s.c.	96	60	25 (22—30)	31 (28—38)	— 19	0,003
	100 s.c.	120	60	24 (21—30)	27 (24—28)	— 11	0,4
Glutethimid	25 s.c.	1	60	38 (35—44)	30 (28—32)	+ 27	0,0001
	50 s.c.	24	75	14 (12—23)	26 (20—33)	— 46	0,003
	50 s.c.	48	60	19 (18—20)	24 (22—25)	— 21	<0,0001
	50 s.c.	72	60	24 (20—31)	22 (18—26)	+ 9	0,14
Urethan	600 s.c.	1	60	36 (34—40)	24 (20—30)	+ 50	0,0001
	1200 s.c.	24	60	13 (11—20)	16 (10—26)	— 19	0,3
	1200 s.c.	48	60	32 (30—34)	36 (34—45)	— 11	0,008
	1200 s.c.	72	60	25 (21—28)	27 (25—30)	— 7	0,18
Trimethadion	500 s.c.	1,5	60	36 (30—42)	8 (6—10)	+ 350	<0,0001
	500 s.c.	24	60	14 (12—16)	18 (15—20)	— 22	0,007
	500 s.c.	48	60	18 (16—24)	17 (14—20)	+ 6	0,4
Methoin	60 or.	1,5	60	40 (38—47)	23 (18—30)	+ 74	<0,0001
	60 or.	24	60	12 (11—14)	14 (11—18)	— 14	0,4
	60 or.	48	60	18 (14—21)	21 (18—24)	— 14	0,03
	60 or.	72	60	17 (15—18)	18 (16—24)	— 6	0,16

Tabelle (Fortsetzung)

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6) %	P
Primidon	100 or.	1	60	58(44—78)	24(20—26)	+140	<0,0001
	100 or.	24	60	12(11—16)	16(15—19)	— 25	0,002
	100 or.	48	60	18(15—24)	26(24—28)	— 31	0,0003
	100 or.	72	60	15(11—20)	17(14—24)	— 12	0,13
Iproniazid	50 i.p.	1	60	66(51—72)	23(18—26)	+190	<0,0001
	50 i.p.	24	60	19(15—24)	20(16—24)	— 5	0,9
	50 i.p.	48	60	24(21—26)	24(20—28)	0	0,7
	100 s.c.	48	60	25(20—31)	32(26—38)	— 22	0,04*
	50 i.p.	72	60	25(20—33)	21(20—25)	+ 19	0,10
SKF 525-A	50 i.p.	1	60	>81(74—?)	30(21—36)	+170	<0,0001
	50 i.p.	24	60	44(38—48)	16(12—24)	+175	<0,0001
	50 i.p.	48	60	14(11—18)	21(18—25)	— 33	0,005
	50 i.p.	72	60	22(18—24)	27(22—30)	— 19	0,03
	50 i.p.	96	60	21(19—23)	26(19—34)	— 19	0,3
Carbutamid	56,2 or.	1	75	71(58—80)	46(31—56)	+ 54	0,0005
	46,4 or.	24	75	60(55—71)	52(48—57)	+ 15	0,0005
	46,4 or.	48	75	31(23—43)	20(19—30)	+ 55	0,02
	50 or.	72	60	23(16—28)	22(15—18)	+ 4 ^{1/2}	0,9
	50 or.	96	60	30(25—32)	37(35—40)	— 19	0,001
	50 or.	120	60	32(28—38)	32(28—34)	0	0,6
Tolbutamid	56,2 s.c.	1	51,1	25(18—33)	8(7— 9)	+210	0,01
	50 s.c.	24	60	28(25—30)	29(26—31)	— 3	0,7
	50 s.c.	48	60	28(26—32)	28(26—30)	0	0,7
	50 s.c.	72	60	22(19—28)	20(14—24)	+ 10	0,2
	50 s.c.	96	60	28(19—32)	27(23—36)	+ 4	0,5
Chlorpropamid	50 or.	1	60	25(24—30)	22(19—24)	+ 18	0,01
	50 or.	48	60	12(10—18)	14(10—18)	— 14	0,6
	50 or.	72	60	26(22—30)	22(15—28)	+ 17	0,3
	50 or.	96	60	28(22—30)	24(22—26)	+ 17	0,15
	100 or.	24	60	15(12—18)	12(11—16)	+ 25	0,13
	100 or.	48	60	32(26—34)	27(23—30)	+ 18	0,2
	100 or.	72	60	23(18—26)	26(22—26)	— 12	0,4
Azacyclonol	100 or.	1	60	43(30—46)	21(18—25)	+105	<0,0001
	100 or.	24	60	30(27—32)	20(18—24)	+ 50	<0,0001
	100 or.	48	60	25(20—26)	25(24—32)	0	0,11
	100 or.	72	60	22(18—28)	27(20—30)	— 18	0,4
	100 or.	96	60	30(24—36)	34(24—38)	— 12	0,5
Reserpin	5 s.c.	1	60	25(22—31)	22(18—26)	+ 14	0,11
	5 s.c.	2	60	22(18—24)	20(16—24)	+ 10	0,4
	5 s.c.	24	60	42(38—47)	24(22—29)	+ 75	<0,0001
	5 s.c.	48	60	32(28—41)	23(18—31)	+ 39	0,01
	5 s.c.	72	60	34(27—43)	28(20—32)	+ 21	0,02
	5 s.c.	96	60	24(19—28)	22(16—26)	+ 9	0,3
	5 s.c.	120	60	28(18—60)	20(18—22)	+ 40	0,024

* Einseitige P.

Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit denen von REMMER für Phenobarbital, mit denen für Iproniazid von HOLTZ, BALZER, WESTERMANN u. WEZLER und von ARRIGONI-MARTELLI u. KRAMER und mit denen von FUJIMOTO, BLICKENSTAFF u. SCHUELER für Urethan. Der von HOLTZ, BALZER u. WESTERMANN beschriebene verkürzende Effekt des Reserpins wurde von uns nicht beobachtet.

Es folgt daraus, daß Angaben über eine verlängernde (potenzierende) Wirkung eines Pharmakon auf die Wirkung eines anderen Pharmakons nie gemacht werden sollen, ohne die Länge des Intervalls zwischen der Vorbehandlung mit dem *einen* und der Behandlung mit dem anderen Pharmakon anzugeben. Die Dauer bis zum Eintritt des „Umkehrreffektes“ kann lang sein, bisweilen länger als der initiale verlängernde oder „potenzierende“ Effekt.

Bis jetzt haben wir noch nicht untersucht, ob die Länge der Zeit zwischen der Vorbehandlung und dem Auftreten des Umkehrreffektes von der Dosis des Pharmakons abhängt, mit der die Vorbehandlung stattfand. Vielleicht wäre die Länge dieser Zeit ein praktisch wichtiges Charakteristicum für Pharmaka.

Inwieweit dieser Umkehrreffekt klinische Bedeutung hat, ist bis jetzt nicht bekannt. Für den Pharmakologen ist das Ergebnis dieser Versuche jedenfalls eine Warnung, Versuchstiere nie mehrmals zu verwenden, oder — wenn es unvermeidlich ist — nur nach sehr langen Pausen.

Es soll noch *in vitro* geprüft werden, ob der fördernde Einfluß auf die Oxydationsgeschwindigkeit von Hexobarbital in den Mikrosomen auch bei denjenigen Pharmaka die Ursache des Umkehrreffektes ist, bei denen dieser Effekt bis jetzt nicht bekannt war.

Zusammenfassung

Für einige Pharmaka, die — wenn sie 1 oder $1\frac{1}{2}$ Std vorher gegeben werden — die Narkosedauer verlängern, wurde an Mäusen untersucht, ob sie — wenn sie einen oder mehrere Tage vorher gegeben werden — die Dauer der Hexobarbital-Narkose verkürzen können. Hydroxyzin, Chlorpromazin, Promazin, Orphenadrin, Phenobarbital, Glutethimid, Urethan, Trimethadion, Methoin, Primidon, Iproniazid, SKF 525-A und Carbutamid können die Hexobarbital-Narkose verkürzen, wenn sie 24 bis 96 Std vorher gegeben werden. Die Angabe, daß ein Pharmakon die Wirkungsdauer eines andern Pharmakons beeinflusst, sollte deshalb nie gemacht werden, ohne daß die Länge des Intervalls zwischen der *Vorbehandlung* mit dem ersten und der *Behandlung* mit dem zweiten Pharmakon angegeben wird.

Für Reserpin, Azacyclonol, Tolbutamid und Chlorpropanid wurde kein „Umkehrreffekt“ gefunden.

Summary

For several drugs, which prolong the duration of a hexobarbital narcosis when given 1—1½ hour before the administration of hexobarbital, it was tested whether they shorten this duration when they are given one or more days previously.

Hydroxyzin, chlorpromazin, promazin, orphenadin, phenobarbital, glutethimid, urethan, trimethadion, methoin, primidon, iproniazid, SKF 525-A and carbutamid were found to decrease the duration of a hexobarbital narcosis when given 24—96 hours before. So the statement that a drug augments (or potentiates) the effect of another drug should never be made without giving information about the length of the interval between the pretreatment and the administration of the second drug.

For reserpin, azacyclonol, tolbutamid and chlorpropamid no decreasing effect upon the duration of a hexobarbital narcosis has been found.

Für die technische Assistenz danken wir den Herren C. BROSKY, T. A. NORDSIEK und H. VERBEEK.

Literatur

- ARRIGONI-MARTELLI, E., u. M. KRAMER: Einfluß von Iproniazid und von Beta-phenylisopropylhydrazin (JB 516) auf die narkotische Wirkung und den Abbau von Hexobarbital und Thiopental. *Med. exp.* **1**, 45 (1959).
- DIXON, W. J., and F. J. MASSEY: *Introduction to Statistical Analysis*. Mc. Graw-Hill Book Company, Inc., New York 2nd ed 1957.
- EEDEN, C., VAN, and C. L. RÜMKE: Wilcoxon's two sample test. *Statistica Neerlandica* **12**, 275 (1958).
- FUJIMOTO, J. M., D. E. BLICKENSTAFF and F. W. SCHUELER: Urethan induced acceleration of hexobarbital Metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **103**, 463 (1960).
- HOLTZ, P., H. BALZER, E. WESTERMANN u. E. WEZLER: Beeinflussung der Evipan-narkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **231**, 333 (1957).
- KRAUSE, W., u. H. REMMER: Unveröffentlichte Untersuchungen.
- REMMER, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Luminal. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **235**, 279 (1959).
- REMMER, H.: Die Beschleunigung der Evipanoxydation und der Demethylierung von Methylaminoantipyrin durch Barbiturate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **237**, 296 (1959).
- WILCOXON, F.: Individual comparison by ranking methods. *Biomet. Bull.* **1**, 80 (1945).

Dr. CHR. L. RÜMKE und J. BOUT,

Laboratorium für Pharmakologie der freien Universität Amsterdam/Niederlande,
Prins Hendriklaan 31