

University of Groningen

De werking van een aantal phenylalkylaminen op het hypofyse-bijniersysteem

Keuskamp, Jan Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1955

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Keuskamp, J. W. (1955). *De werking van een aantal phenylalkylaminen op het hypofyse-bijniersysteem: Een onderzoek naar het verband tussen chemische structuur en werking op het hypofyse-bijniersysteem van de rat van een aantal aan adrenaline verwante phenylalkylaminen*. Excelsior.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

1. Het is bekend dat l-adrenaline het hypofyse-bijniersysteem in sterke mate stimuleert. Zoals in het literatuuroverzicht in § 1 van hoofdstuk II is beschreven, komt deze stimulerende werking hoogstwaarschijnlijk tot stand doordat dit pharmacum de hypofysevoorkwab hetzij direct, hetzij door tussenkomst van de hypothalamus, tot grotere ACTH-secretie aanzet. De opvatting, dat l-adrenaline in de hypothalamus aangrijpt, met het gevolg, dat dit orgaan de hypofyse langs humorale weg stimuleert, wordt door het grootste aantal feiten gesteund.
2. Vóór dit onderzoek was over de invloed van op adrenaline gelijkende phenylalkylaminen op het hypofyse-bijniersysteem weinig bekend. Het kleine aantal in tabel 1 van hoofdstuk II verzamelde gegevens over zulk een werking van noradrenaline, aleudrine en sympatol was niet voldoende om tot het al of niet bestaan van een correlatie tussen de chemische structuur van deze stoffen en hun effect op de ACTH-secretie te besluiten.
3. De in dit proefschrift beschreven experimenten hadden in de eerste plaats tot doel naar eventuele correlaties te zoeken tussen de chemische structuur van aan adrenaline verwante phenylalkylaminen en hun werking op het hypofyse-bijniersysteem (zie vraagstelling hoofdstuk II, § 3 A).
4. Bij het onderzoek naar deze werking werd voor alle onderzochte verbindingen het aantal circulerende eosinofielen als criterium voor de activiteit van het hypofyse-bijniersysteem toegepast. Van enkele phenylalkylaminen werd bovendien het effect op het vitamine-C-gehalte van de bijniere nagegaan ter beoordeling van de invloed van deze stoffen op de ACTH-secretie (voor de discussie van de criteria zie hoofdstuk II, § 3 B).
5. Bij gebruik van het aantal circulerende eosinofielen als criterium voor de activiteit van het hypofyse-bijniersysteem werd de volgende proefopstelling gekozen (hoofdstuk III): albino-ratten werden genarcotiseerd met een nembutal-injectie in een staartvene. Nadat de narcose was ingetreden werd uit de staart bloed afgenomen. Onmiddellijk na deze bloedafname werd de helft van de ratten met physiologische zoutoplossing, de andere helft met de te onderzoeken stof intraperitoneaal ingespoten. Drie uur na de eerste bloedafname volgde de tweede. In de bloedmonsters werden de eosinofielen geteld. Het aantal dezer cellen per volume-eenheid in het tweede monster werd voor elke rat uitgedrukt in % van dit aantal in het met de eerste afname verkregen bloed. De op deze wijze verkregen waarden van de proefratten werden met die van de contróle-dieren vergeleken. Van elke stof werd een

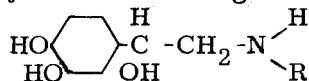
aantal doses getest. In de meeste gevallen werden voor elke dosis ongeveer 15 proef- en 15 contrôleratten gebruikt.

Indien van een verbinding de invloed op het vitamine-C-gehalte van de bijniere werd onderzocht, werd in de hierboven beschreven proefopstelling het tellen van de eosinophielen vervangen door de bepaling van dit gehalte (hoofdstuk IV). De ratten werden hier toe op de hierboven beschreven wijze onder nembotal-narcose gebracht en met de te onderzoeken stof of met physiologische zoutoplossing ingespoten. Eén uur na de laatstgenoemde injectie werden uit elke rat beide bijniere weggenomen. Het vitamine-C-gehalte van deze organen van de proefratten werd met dat van de contrôles vergeleken.

De met behulp van beide criteria verkregen getallen werden statistisch onderzocht door toepassing van de toets van Wilcoxon. 6.

Van alle op de vouwbladen achterin dit proefschrift genoemde verbindingen werd het effect op het aantal circulerende eosinophielen onderzocht. Aannemende, dat het aantal eosinophielen in het bloed een juiste maatstaf voor de activiteit van het hypophyse-bijniersysteem is, werden uit de resultaten van deze proeven de volgende conclusies getrokken (hoofdstuk III):

- a. De meeste onderzochte phenylalkylaminen stimuleren het hypophyse-bijniersysteem van de met nembotal genarcotiseerde rat, indien zij in voldoende grote dosis toegediend worden.
- b. Geen der onderzochte stoffen heeft een sterker stimulerend effect op het hypophyse-bijniersysteem dan l-adrenaline.
- c. Laat men enkele niet tot deze groep behorende stoffen buiten beschouwing, dan blijkt dat verbindingen van het type

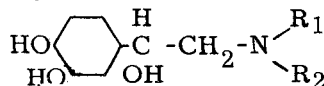


(R = H, een alkylgroep of een aralkylgroep) de ACTH-secretie het sterkst doen toenemen.

Van dit type phenylalkylaminen werken adrenaline en MC 5, 1-[1'-hydroxy-2'(1-1-dimethyl-2-phenyl-aethylamino)-aethyl]-3,4-dihydroxybenzeen, in dit opzicht in de kleinste dosering. De l-vormen van deze beide stoffen beïnvloeden het hypophyse-bijniersysteem in ongeveer dezelfde mate ¹⁾, n-Propylarterenol en noradrenaline hebben van deze reeks verbindingen het geringste vermogen de ACTH-secretie te stimuleren.

Van isomere verbindingen uit deze reeks beïnvloedt de stof met de sterkst vertakte substituent aan het N-atoom het hypophyse-bijniersysteem het meest.

- d. Twee onderzochte tertiaire aminen van het type

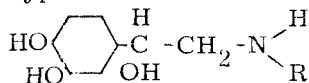


bleken duidelijk minder actief te zijn dan l-adrenaline.

- e. Substitutie van een CH₃-groep aan het 2'-C-atoom heeft noch bij adrenaline, noch bij noradrenaline veel effect op het vermogen van deze stoffen de ACTH-secretie te stimuleren.

¹⁾ De werking van de l-antipoden van de onderzochte verbindingen werd geschat uit het waargenomen effect van de d.l-vormen.

f. Als de alcoholische OH-groep aan het 1'-C-atoom van l-adrenaline wordt verwijderd, ontstaan stoffen, die minder dan 1% van de werking van dit pharmacon bezitten. Ook voor enige andere verbindingen van het type



gaat deze regel op. Blijkbaar is deze alcoholische OH-groep aan het 1'-C-atoom van groot belang voor de werking van l-adrenaline en daarop gelijkende phenylalkylaminen op het hypophyse-bijniersysteem.

g. De invloed, die variaties aan de phenylkern hebben op het vermogen van l-adrenaline de ACTH-secretie te doen toenemen, hangt af van de aard van deze variaties. Het blijkt bijvoorbeeld dat sympatol in dit opzicht zeer weinig actief is. Neosympatol werkt sterker op het hypophyse-bijniersysteem dan sympatol. De 3-OH-groep aan de phenylkern is blijkbaar van meer belang voor deze werking dan de 4-OH-groep. l-Adrenaline verliest door een variatie aan de phenylkern het minst van zijn werking als de 3-OH-groep aan deze kern wordt vervangen door een NH₂-groep.

Het vermogen van l-adrenaline het hypophyse-bijniersysteem te stimuleren verdwijnt waarschijnlijk geheel, indien beide phenolische OH-groepen worden weggenomen. Hierop wijst het feit, dat ephedrine in dit opzicht in zeer hoge dosis onwerkzaam bleek terwijl dioxyephedrine in zijn vermogen de ACTH-secretie te stimuleren l-adrenaline nabij komt.

h. De resultaten, verkregen bij het onderzoek van wat betreft hun chemische structuur in meer dan één opzicht van l-adrenaline verschillende verbindingen, bevestigen de regels, die gelden voor het verband tussen chemische structuur en effect op het aantal circulerende eosinofielen van verbindingen, die wat betreft de chemische bouw slechts één verschilpunt met l-adrenaline vertonen. Dit suggereert, dat de hierboven gegeven correlaties tussen structuur en werking voor de gehele groep van de sympathicomimetische phenylalkylaminen opgaan.

7. Van l-adrenaline, MC5, S62, l-noradrenaline, d.l-aethylarterenol, d.l-sympatol en adrenalon (voor de structuur en de rationele naam van deze verbindingen raadplege men de vouwbladen achterin het proefschrift) is, behalve de werking op het aantal circulerende eosinofielen, het effect op het vitamine-C-gehalte van de bijnieren onderzocht op de in punt 5 aangegeven wijze (hoofdstuk IV).

Tussen de werking van deze verbindingen op het aantal circulerende eosinofielen en op het vitamine-C-gehalte van de bijnieren bleek in alle gevallen behalve één een paralleliteit op te treden. Slechts l-noradrenaline heeft een sterkere werking op het vitamine-C-gehalte van de bijnieren dan men tengevolge van het effect van deze stof op het aantal circulerende eosinofielen zou verwachten.

8. Adrenaline en aleudrine zijn middelen tegen asthma. Beide verbindingen stimuleren het hypophyse-bijniersysteem in sterke mate. Ook van ACTH en cortison is bekend, dat zij een gunstige werking op de asthma-patient hebben. Deze feiten hebben geleid

tot de suggestie, dat de werking van adrenaline en daarmee verwante pharmaca tegen asthma en dus vermoedelijk ook hun broncholytisch effect, parallel zouden lopen met de mate waarin deze stoffen de activiteit van het hypofyse-bijniersysteem doen toenemen. Deze suggestie en de gegevens over de werking van een aantal phenylalkylaminen op het hypofyse-bijniersysteem, die door het in dit proefschrift beschreven eigen experimentele werk beschikbaar kwamen, zijn aanleiding geweest te onderzoeken of er inderdaad een correlatie bestaat tussen de broncholytische werking en het effect op het hypofyse-bijniersysteem van de onderzochte stoffen (zie tweede deel van de vraagstelling van dit proefschrift; hoofdstuk II, § 3 A).

In hoofdstuk V van dit proefschrift zijn een aantal van de met behulp van de eosinofielen onderzochte verbindingen gerangschikt naar hun met dit criterium bepaald vermogen het hypofyse-bijniersysteem te stimuleren. Daarnaast is de uit de literatuur en uit ongepubliceerde proeven van anderen bekende broncholytische werking van deze stoffen naar grootte gerangschikt. De volgorde van de verbindingen in beide aldus verkregen reeksen vertoont grote verschillen. Hieruit blijkt, dat voor wat betreft de chemische structuur op adrenaline gelijkende phenylalkylaminen geen nauwe correlatie bestaat tussen het vermogen het hypofyse-bijniersysteem te stimuleren en de broncholytische werking.