



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 799—802 (1970)

Editio Cantor KG, Aulendorf i. W. (Western Germany)

Aus der

Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Eppstein/Ts.;

Chefarzt: Dr. J. Schmidt-Voigt

**Die Wirkung des α -Isopropyl- α [(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-
3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril auf den
Blutdruck des Menschen bei oraler
Medikation im akuten Versuch**

Von

G. G. Belz

Aus der Inneren Abteilung
des Kreiskrankenhauses Eppstein/Ts.;
Chefarzt: Dr. J. Schmidt-Voigt

Die Wirkung des α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril auf den Blutdruck des Menschen bei oraler Medikation im akuten Versuch

Von G. G. Belz

Die konventionelle Pharmako-Therapie der Hypertonie verwendet als Medikamente Saluretica, *Rauwolfia*-Alkaloide, Hydralazine, α -Methyl-Dopa und Ganglienblocker [5, 12, 16]. Das α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril (Versuchsbezeichnung 536, in Publikationen zum Teil D 600 genannt*) ist ein Abkömmling des α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenylacetonitrils (Verapamil, Isopitin^{®**}). Wie pharmakologische Studien gezeigt haben, führt 536 zu einer deutlichen Blutdrucksenkung im Tierversuch. Um seine Anwendbarkeit in der Therapie der Hypertonie zu testen, wurde es bei uns in der ersten Stufe der klinischen Prüfung im akuten Versuch untersucht.

Im folgenden werden unsere Ergebnisse mit 536 geschildert.

A) Methode

a) Messungen

Die Blutdruckmessungen erfolgten nach der Methode von Korotkoff u. Riva-Rocci mittels des vollautomatischen Blutdruckmeßgerätes Custocor (Hersteller: Fa. Vogel, Gießen). Die Mikrofonempfindlichkeit wurde durch Auskultation geeicht.

Auf eine exakte Fixierung des Mikrophons auf der Arteria brachialis und am unteren Rand der Meßmanschette wurde besonders geachtet, da hier erfahrungsgemäß eine große Fehlerquelle liegen kann.

Die Messungen erfolgten in der Regel in 5-min-Abstand. Lediglich bei Untersuchungen, die länger als 7 h dauerten, wurde nach Ablauf dieser Zeit ein Meßintervall von 15 min gewählt, da sonst die Belästigung für die Patienten zu groß gewesen wäre.

b) Patienten

Es wurden 10 Patienten, davon 7 weiblich, 3 männlich, im Alter von 44 bis 81 Jahren herangezogen.

Von diesen litten 8 Patienten an einer fixierten Hypertonie mit Blutdruckwerten von systolisch über 160 mm Hg oder diastolisch über 95 mm Hg.

2 Patienten mit an der oberen Normgrenze liegenden Blutdruckwerten und labiler Erregungshypertonie wurden einbezogen.

*) Hersteller: Knoll AG., Ludwigshafen; die Substanz ist nicht im Handel.

***) Hersteller: Knoll AG., Ludwigshafen.

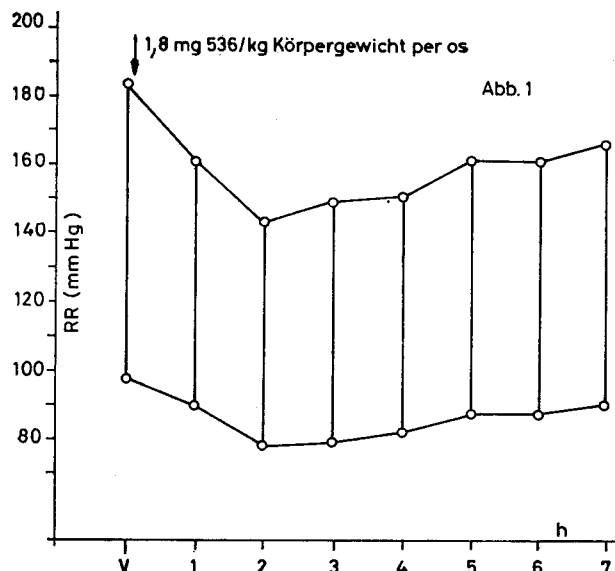


Abb. 1: Die Blutdruck-Mittelwert-Kurve von 10 Patienten zeigt ihr Minimum in der 2. h nach Einnahme von 536.

Die Diagnose Hypertonie galt erst als gesichert, wenn unter der klinischen Beobachtung mehrfach pathologische Werte gemessen wurden. Auf ein von Antihypertensiva und Diuretica freies Intervall von 6 Tagen bei den Patienten wurde geachtet.

c) Durchführung der Untersuchungen

Zunächst wurde über 1 h der Ausgangsblutdruck in Messungen von 5 min Abstand festgestellt. Das 536 wurde p.os in einer Dosierung von 1,8 (1,6—2,1) mg/kg Körpergewicht verabreicht, da geringere Dosierungen keinen ausreichenden Effekt gezeigt hatten.

Die Messungen erfolgten dann über mindestens 6 h in 5 min Abstand.

d) Auswertung der Ergebnisse

Die Blutdruckwerte wurden der Originalkurve entnommen. Es erfolgte eine arithmetische Mittelwertbildung der Vorperiode und der der Gabe des 536 folgenden vollen Stunden. Hierdurch konnten zufällige Blutdruckschwankungen weitgehend ausgeglichen werden.

Die Ergebnisse wurden einer eingehenden statistischen Betrachtung unterworfen.

Aus den Kurven wurden im einzelnen ermittelt

1. **Wirksamkeit.** Zeitdauer von der Gabe des 536 bis zum Beginn des endgültigen Blutdruckabfalles (relativ große Ungenauigkeit).

2. **Maximale Senkung** des systolischen und diastolischen mittleren Druckes in mm Hg.

3. **Maximalwirkungszeit.** Zeitdauer von der Gabe des 536 bis zu dem Zeitpunkt, zu dem der systolische oder diastolische mittlere Druck sein Maximum erreicht hat.

4. **Halbwirkdauer.** Die Wirkdauer ist erfahrungsgemäß sehr schlecht zu bestimmen, da meist eine asymptotische Annäherung des Druckes an die Ausgangslage erfolgt. Deshalb bestimmten wir die Halbwirkzeit (in Annäherung an die Halbwertzeit), die definiert

wird als die Zeit, die vergeht von der Einnahme des Medikamentes bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Wirkung (gemessen in der Blutdrucksenkung) auf den systolischen und diastolischen Blutdruck auf die Hälfte zurückgegangen ist.

e) Graphische Auswertung

1. Mittelwert-Kurven der einzelnen Patienten.
2. Mittelwert-Kurve, in der alle bei dem Patienten gemessenen Einzelwerte zusammengefaßt sind (Abb. 1).

B) Ergebnisse

Die mittleren Blutdruckwerte der einzelnen Patienten sind in Tab. 1, die Ergebnisse der Behandlung mit 536 in Tab. 2 zusammengestellt.

Als Beispiel für den Prüfungsverlauf seien im folgenden die Ergebnisse bei 3 Patienten geschildert:

1. R. A., männlich, 62 Jahre (Abb. 2)

Diagnose: Doppelinsuffizienz des Herzens bei dekompensierter primär essentieller Hypertonie.

Therapie: 180 mg 536 p.os = 1,8 mg/kg Körpergewicht 0,5 mg Digoxin täglich als Dauertherapie.

Wirkung: Deutliche Senkung des Blutdruckes in der 2. h maximal, keine Nebenwirkungen.

2. T. E., männlich, 44 Jahre

Diagnose: Doppelinsuffizienz des Herzens bei dekompensierter essentieller Hypertonie und vernarbtem Vorderwand-Infarkt des Herzens.

Mittelgradiges Lungenemphysem.

Therapie: 160 mg 536 p.os = 1,7 mg/kg Körpergewicht. 0,15 mg Digitoxin täglich als Dauertherapie,

3mal täglich 2 Drag. K-Mg-Aspartat.

Wirkung: Deutliche Senkung des Blutdruckes, keine Nebenwirkungen.

3. G. E., weiblich, 64 Jahre (Abb. 4)

Diagnose: Essentielle Hypertonie. Chron. aleukämische Lymphadenose. Diabetes mellitus.

Tab. 1: Dosis: 1,8 mg 536/kg Körpergewicht. Zusammenstellung der mittleren Blutdruckwerte aus insgesamt 760 Einzelblutdruckmessungen bei 10 Patienten. Die teilweise bis zu 14 h reichenden Messungen wurden nicht aufgenommen. Man erkennt, daß der Blutdruck bereits nach 1 h einen deutlichen Abfall zeigt, sein Minimum nach 2 h erreicht und dann wieder ansteigt (s. auch Abb. 1). Dies betrifft sowohl den systolischen als auch den diastolischen Wert. Die Endwerte liegen noch unter den Ausgangswerten, was vorwiegend methodisch zu erklären ist (Ruhe usw.).

Patient	Vorperiode	1,7 mg/kg Körpergewicht d. Präp. 536						
		1. h	2. h	3. h	4. h	5. h	6. h	7. h
S. M.	185/ 85	165/ 85	147/ 77	179/ 90	182/ 96	227/109	176/ 97	180/ 91
R. A.	192/102	179/ 97	152/ 78	162/ 85	161/ 82	159/ 76	158/ 85	172/ 91
B. A.	263/164	250/153	216/130	208/114	206/126	214/132	213/127	224/137
T. E.	161/110	141/ 97	106/ 78	112/ 85	120/ 71	129/ 78	134/ 86	141/ 89
F. A.	186/ 93	156/ 79	141/ 72	136/ 69	138/ 75	141/ 77	145/ 80	153/ 85
D. J.	175/100	167/ 98	168/ 90	150/ 90	154/ 85	158/ 94	168/ 94	169/ 96
B. H.	155/ 81	122/ 75	105/ 69	111/ 71	114/ 70	119/ 71	126/ 70	130/ 71
P. A.	156/ 55	136/ 45	123/ 54	145/ 38	128/ 48	135/ 53	148/ 55	144/ 55
G. E.	174/ 94	135/ 85	127/ 74	139/ 77	151/ 88	169/ 96	168/ 95	172/ 99
K. K.	181/ 87	183/ 89	169/ 80	170/ 80	170/ 85	172/ 85	174/ 84	174/ 84
Mittelwert	183/ 97	163/ 90	145/ 78	151/ 80	152/ 82	162/ 87	161/ 87	166/ 90

Tab. 2: Maximale Senkung, Zeit der Hauptwirkung (Blutdrucksenkung), Halbwirkzeit, Wirkbeginn und Dosierung des 536.

Patient	Maximale Blutdrucksenkung (mm Hg)		Hauptwirkung in der Stunde		Halbwirkzeit (min)		Wirkbeginn (min)	Dosierung 536 mg/kg Körpergewicht
	syst.	diast.	syst.	diast.	syst.	diast.		
S. M.	58	8	2	2	156	138	20	1,8
R. A.	40	26	2	2	510	552	10	1,8
B. A.	57	50	4	3	840	540	20	1,6
T. E.	55	59	2	4	360	558	25	1,7
F. A.	50	24	3	3	-/-	372	20	1,7
D. J.	25	15	2,5	2,5	210	492	10	2,1
B. H.	50	12	2	2	420	462	10	1,8
P. A.	55	21	2	2	324	222	50	1,7
G. E.	47	20	2	2	240	216	15	1,7
K. K.	12	7	2	2	-/-	210	-/-	1,8
Mittelwert	41	22	2,4	2,5	385	376	18	1,8

Therapie: 90 mg 536 p.os = 1,7 mg/kg Körpergewicht.
Wirkung: Deutliche Blutdrucksenkung, keine Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der maximalen Blutdrucksenkung sahen wir bei 2 Patienten eine vorübergehende Rötung des Kopfes. Bei einer Patientin (P.A.), die wegen einer Herzinsuffizienz mit 1/4 mg k-Strophanthin täglich behandelt wurde, kam es unter der maximalen Blutdrucksenkung zum Recidiv einer unter der Strophanthin-Therapie zum Sinusrhythmus konvertierten absoluten Kammerarrhythmie bei Vorhofflimmern. 24 h später trat spontan wieder der Sinusrhythmus auf.

C) Statistik *)

1. Verifizierung der Versuchsmethode

Eine einfache Varianzanalyse am Beispiel des Patienten G.E. wird zur Verifizierung der Versuchsmethode benützt.

Es mußte zunächst geprüft werden, ob die Versuchsmethode geeignet ist, RR-Unterschiede, die durch die Einnahme von 536 bedingt sein können, zu erfassen. Dies wäre der Fall, wenn sich zeigte, daß die Variabilität der Meßwerte innerhalb der willkürlich eingeteilten Klassen (hier 1 h) kleiner wäre als die zwischen den Klassen (Stunden). Hierzu wurde aus der Schar der Patienten durch Loswurf der Patient G. E. als Stichprobe gezogen und dessen diastolische Werte einer einfachen Varianzanalyse (VA) unterworfen. Die Klasseneinteilung wurde in halbstündigen Schritten vorgenommen, um einmal eine bessere Homogenität der Klassen zu erhalten und zum

*) Die statistischen Untersuchungen erfolgten freundlicherweise durch Herrn Dipl. Biol. D. von Willeit, Darmstadt.

anderen, um die therapeutischen Effekte besser zu verdeutlichen. Die VA ergab, daß die Varianzen der Halbstundenklassen hochsignifikant verschieden sind von den Varianzen innerhalb der Klassen. Da die Varianz innerhalb der Klassen bedeutend geringer ist als die Varianz zwischen den Klassen, stellt die Versuchsdurchführung einen geeigneten Test dar, um eine RR-senkende Wirkung zu erfassen.

2. Ausdehnung der Betrachtung auf alle Patienten

Aus der Tatsache, daß sich die Versuchsmethode als geeignet erwiesen hat, zogen wir nun die Berechtigung, unsere Betrachtungen auf die Gesamtheit der Patienten zu erweitern, dennoch mußte zunächst mit einer einfachen VA nachgewiesen werden, daß für den diastolischen und systolischen Druck die Varianzen innerhalb der Klassen kleiner sind als die Varianzen zwischen den Klassen. Die Klasseneinteilung erfolgte nach Tab. 1, wobei die Werte für die Stunden 1 bis 6 nach Applikation in % der Vorperiode ausgedrückt wurden. Für beide Drucke ergab die VA hochsignifikante Unterschiede der Varianzen zwischen und innerhalb der Klassen (die größere Varianz ist erneut zwischen den Klassen).

3. Analyse des Wirkbeginns und Wirkverlaufs

Der Vergleich der Klassenmittelwerte erfolgte mit dem DUNCAN-Test. Er zeigt, daß sich die 2. Stunde nach Applikation für beide Drucke gegen die 0., 1., 5. und 6. Stunde absichern läßt, nicht jedoch gegen die 3. und 4. Stunde. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, daß die Wirkung von 536 plötzlich eintritt und langsam abklingt.

4. Schlußfolgerungen aus den ungleichen Klassenvarianzen

Der Bartlett-Test verlief negativ, d.h. die Varianzen der Klassen sind untereinander nicht gleich. Die VA darf also nur durchgeführt werden, wenn man die Ursachen für die Verschiedenheit der Varianzen angeben kann. Dies ist ohne weiteres möglich (individuelle Unterschiede der Patienten, Wirkreste von Klasse zu Klasse, äußere Störungen usw.). Die Ergebnisse des Bartlett-Testes legen es nahe, zu prüfen, ob neben den zeitlichen Einflüssen auf die Werte der Stichproben auch ein Einfluß von Seiten der Patienten besteht. Mit anderen Worten: Reagieren alle Patienten gleich auf 536? Wenn dies der Falle wäre, müßte die Variabilität zwischen den Patienten nicht signifikant von 0 abweichen. Dies wurde mit einer doppelten VA für den systolischen Druck untersucht.

5. Doppelte Varianzanalyse

Die Berechnung ergab, daß die Varianz der Patienten und die Varianz der Stunden nach Applikation signifi-

kant von 0 abweichen, d. h. beide Parameter haben einen Einfluß auf den Wert der Stichproben. Die Varianz der Stunden ist erheblich größer als die der Patienten.

Die doppelte VA bestätigt damit die durch den Bartlett-Test aufgeworfene Vermutung, daß nicht alle

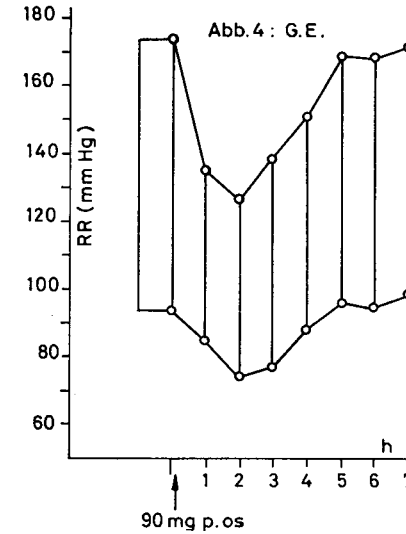
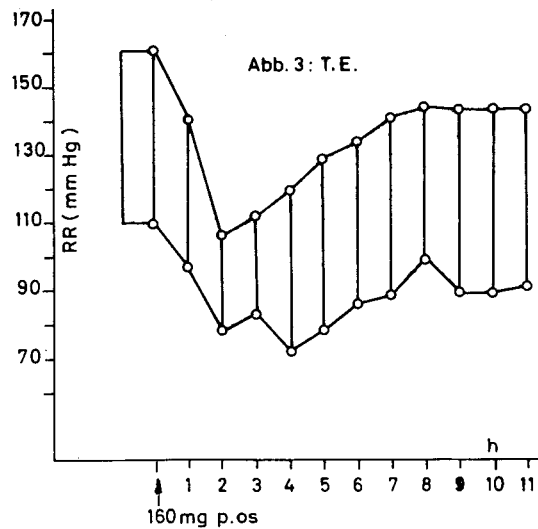
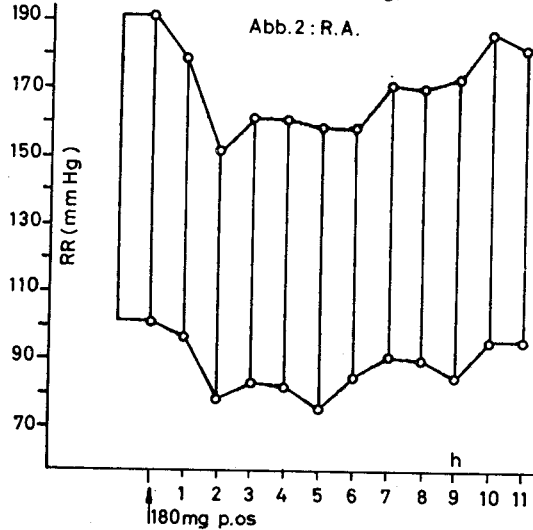


Abb. 2, 3 u. 4: Der Verlauf des mittleren Blutdruckes ist hier bei 3 kasuistisch geschilderten Patienten dargestellt. Man erkennt die deutliche Blutdrucksenkung nach Einnahme des 536, die in der 2. h nach Applikation ihr Maximum zeigt. V = Vorbeobachtungsperiode von 1 h. RR = Blutdruck.

hier untersuchten Patienten in gleicher Weise auf 536 ansprechen. Dies wird auch durch einen DUNCAN-Test (Vergleich der Patientenmittelwerte) unterstrichen.

6. Zusammenfassung der statistischen Untersuchungen

- Es wird festgestellt, daß die Versuchsmethode ein geeigneter Test ist.
- Der während der 2. Stunde nach Applikation von 536 gemessene systolische und diastolische Druck ist hoch signifikant verschieden von den Werten der Vorperiode und den Stunden 1, 5 und 6.
- Nicht alle Patienten reagieren in gleicher Weise auf 536.

D) Diskussion

In zunehmendem Maße wird über die Beeinflussung der Hypertonie mit β -Rezeptorenblockern, vorwiegend mit 1-Isopropylamino-3-(1-naphthoxy)-propan-2-ol (Propranolol) [7, 13, 14, 17], berichtet. Die Beeinflussung der labilen Erregungshypertonien wird besonders hervorgehoben [17]. Es soll bei der Therapie nicht zu orthostatischen Nebenreaktionen kommen [7, 13]. Die paradoxe Einwirkung der β -Blocker, die ja eher eine

Gefäßkonstriktion und damit einen Blutdruckanstieg begünstigen sollten, auf die Hypertonie [7], erklärt man aus einer Verkleinerung des Herzminutenvolumens und einer Reduktion der kardialen Komponente der pressorischen Reflexe [7]. Im Endergebnis sollen die Barorezeptoren auf ein niedrigeres Niveau einregeln [13], das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz abnehmen [7].

Wie die Untersuchungen von Fleckenstein [6] und Haas [9] gezeigt haben, ist auch dem Verapamil (Isoptin) eine gewisse β -rezeptorenblockierende Wirkung eigen, wenn das auch nicht der ausschließliche Wirkmechanismus dieses Stoffes ist. Bereits seit längerem wurde beobachtet, daß auch Verapamil einen deutlichen blutdrucksenkenden Effekt hat [1, 3, 4, 11, 15]. Dieser wurde als eine Nebenwirkung betrachtet. Durch Abwandlungen am chemischen Grundgerüst des Verapamil gelang es, eine Substanz zu synthetisieren, die im pharmakologischen Versuch einen stärker blutdrucksenkenden Effekt hat als die Ausgangssubstanz. Es zeigte sich außerdem, daß die Substanz eine antifibrillatorische Wirkung besitzt [10].

Durch Untersuchungen mit iv. Applikation [2] ist nachgewiesen worden, daß 536 auch beim Menschen einen deutlichen blutdrucksenkenden Effekt hat. Die hierzu benötigten Dosen lagen bei 2 bis 10 mg. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen waren bei oraler Medikation 1,7 mg/kg Körpergewicht notwendig, um eine deutliche Blutdrucksenkung hervorzurufen. Diese Größe konnte einen Anhalt für die Dimension geben, in der sich die Dosierung bewegen mußte.

Um 536 bei der Behandlung der Hypertonie einsetzen zu können, sind mehrere Fragen zu beantworten, die am besten im akuten Versuch geklärt werden können:

1. Bewirkt 536 bei oraler Medikation überhaupt eine Blutdrucksenkung?
2. Wie intensiv und wie lange wirkt 536 senkend auf den Blutdruck?
3. Welches sind die erforderlichen Dosierungen?
4. Sind unerwünschte Nebenwirkungen zu beobachten?

Die vorstehend geschilderten Untersuchungen mit 536 zeigen als Hauptergebnis, daß das Präparat bei oraler Applikation in einer Dosierung von 1,8 mg/kg Körpergewicht (1,7 bis 2,1) in der Lage ist, eine statistisch hoch signifikante Blutdrucksenkung zu bewirken, die etwa 4 h lang anhält und dann langsam ausklingt. Außerdem zeigt sich, daß individuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Substanz bestehen, die vorerst noch nicht erklärt werden können.

Für weitere klinische Untersuchungen scheint es uns von Wichtigkeit, festzustellen, inwieweit 536 auf die Inotropie des Herzens einwirkt. Da es ein Verapamil-Abkömmling ist und dieses in seiner pharmakologischen Wirksamkeit den β -Rezeptorenblockern nahesteht, sollte insbesondere ein negativ inotroper Effekt ausgeschlossen werden.

Eine Stellungnahme zu der Frage der Langzeit-Therapie und der Indikationen für 536 wurde vorerst noch bewußt ausgeklammert und bleibt einer späteren Veröffentlichung vorbehalten.

Zusammenfassung

1. Untersuchungen an 10 Patienten mit Hypertonie zeigten, daß *a*-Isopropyl- α -[(*N*-methyl-*N*-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril (Präparat 536) bei einmaliger oraler Applikation in einer Dosierung von 1,8 (1,7—2,1) mg/kg Körpergewicht beim Menschen, beginnend nach etwa 20 min, den systolischen und den diastolischen Blutdruck senkt.

2. Die maximale Senkung beträgt systolisch im Mittel 44 mm Hg, diastolisch 22 mm Hg. Das Wirkmaximum tritt beim systolischen Blutdruck nach 2,4 h im Mittel, beim diastolischen Blutdruck im Mittel nach 2,5 h ein.

3. Die Wirkung geht systolisch nach 6,4 h, diastolisch nach 6,3 h im Mittel auf die Hälfte zurück.

4. Die während der 2. h nach Applikation gemessenen systolischen und diastolischen Drucke waren statistisch hoch signifikant verschieden von den Werten der Vorperiode. Die statistische Untersuchung legt die Vermutung nahe, daß individuell erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit des 536 bestehen können.

5. An Nebenwirkungen wurde in 2 Fällen eine Kopfrötung beobachtet. Bei einer Patientin kam es zum Wiederauftreten einer Flimmerarrhythmie.

6. Weitere Untersuchungen, die insbesondere auf die Frage der Langzeit-Therapie mit 536 und seine Einflüsse auf die Inotropie des Herzens eingehen, sind in Vorbereitung.

Summary

The Effect of α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril = 536 = D 600 on Human Blood Pressure in the Acute Oral Test

1. Studies on 10 hypertensive patients revealed that *a*-isopropyl- α -[(*N*-methyl-*N*-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4,5-trimethoxyphenyl-acetonitril (536, D 600) at a single oral dose of 1.8 (1.7—2.1) mg/kg body weight lowers the systolic and diastolic blood pressure in man starting after about 20 min.

2. The maximum decrease of systolic pressure shows a mean of 44 mm Hg, that of diastolic pressure 22 mmHg. The activity peak on systolic pressure is observed at a mean of 2.4 h, that on diastolic pressure at 2.5 h.

3. The effect subsides systolically after 6.4 h and diastolically after 6.3 h to about half.

4. The systolic and diastolic pressure measured during the second hour following application showed statistically highly significant difference from the values measured during the preperiod. Statistical examination suggests that the effect of 536 may individually present considerable differences.

5. As to side effects, in two cases high colour in the region of the head was observed. In one female patient fibrillating arrhythmia recurred.

6. Further studies, devoted in particular to the question of long-term therapy and to inotropic influences of 536 are in preparation.

Literatur

- [1] Banerjee, J. C., Mukherjee, T. P. u. Mukherjee, S. K., J. Indian Med. Ass. 51, 281 (1968)
- [2] Belz, G. G., in Vorbereitung
- [3] Bender, F., Therapiewoche 18, 1803 (1968)
- [4] Doschtschizin, W. L., Arschakuni, R. O. u. Zarow, E. I., Kardiologija 32, Nr. 8 (1967)
- [5] Ehrhart, G., Arzneimittell., Bd. 1, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr., 1968, 554—595
- [6] Fleckenstein, A., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 81 (1964)
- [7] Fröhlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P. u. Page, U., Circulation 37, 417 (1968)
- [8] Haas, H., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 89 (1968)
- [9] Haas, H., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 468 (1964)
- [10] Haas, H. u. Busch, E., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 401 (1968)
- [11] Hoffmann, P., Med. Klin. 59, 1387 (1964)
- [12] Kuschinsky, G. u. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Georg-Thieme-Verlag (Stuttgart) 1964
- [13] Prichard, B. N. C., Brit. med. J. 1, 7 (1969)
- [14] Richardson, D. W., Freund, J., Gear, A. S., Manck, H. P. u. Preston, L. W., Circulation 37, 534 (1968)
- [15] Roskamm, H., Fröhlich, G. J. u. Reindell, H., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 855 (1966)
- [16] Schmidt-Voigt, J., Kardiologie für die Praxis I—III, J. F. Lehmanns-Verlag (München) 1964
- [17] Schmidt-Voigt, J., in Vorbereitung

Ansch. d. Verf.: Dr. med. G. G. Belz, Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Main-Taunus, 6232 Bad Soden a. Taunus, Kronberger Straße