

ANNALS OF
THE NEW YORK ACADEMY
OF SCIENCES

VOLUME 243

BIOLOGICAL ACTIONS OF DIMETHYL SULFOXIDE



Editors

Stanley W. Jacob
Robert Herschler

PUBLISHED BY THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

ANYAA9 243 1-508 (1975)

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

VOLUME 243

January 27, 1975

BIOLOGICAL ACTIONS OF DIMETHYL SULFOXIDE*

Editors

STANLEY W. JACOB AND ROBERT HERSCHLER

Conference Chairman

STANLEY W. JACOB

RECEIVED
FEB 20 1975
LIBRARY

CONTENTS

Opening Remarks. <i>By</i> CHAUNCEY D. LEAKE	5
Part I. Mechanism of Action of Dimethyl Sulfoxide	
Pharmacologic and Biochemical Considerations of Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> DON C. WOOD AND JULIANNE WOOD	7
Physical Properties of Dimethyl Sulfoxide and its Function in Biological Systems. <i>By</i> H. HARRY SZMANT	20
Influence of Nonionic Organic Solutes on Various Reactions of Energy Conservation and Utilization. <i>By</i> THOMAS E. CONOVER	24
Effects of Dimethyl Sulfoxide on Subunit Proteins. <i>By</i> THOMAS R. HENDERSON, ROGENE F. HENDERSON, AND J. LYNDAL YORK	38
The Effect of Dimethyl Sulfoxide on a Lysosomal Membrane. <i>By</i> DONALD W. MISCH AND MARGARET S. MISCH	54
Specific Modifications of the Na ⁺ , K ⁺ -Dependent Adenosine Triphosphatase by Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> JOSEPH D. ROBINSON	60
Altered Mitogenic Responsiveness of Chronic Leukemic Lymphocytes and Normal Human Lymphocytes Treated with Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> ANTHONY J. DENNIS AND HENRY E. WILSON	73
Cell-Mediated Immunity: Its Modulation by Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> HARRY BARTFELD AND ANDREW GOLDSTEIN	81
Antiarthritic and Antithrombotic Effects of Topically Applied Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> PETER GÖRÖG AND IREN B. KOVÁCS	91
Part II: Toxicology, Fate, and Metabolism	
Toxicity of Dimethyl Sulfoxide, Alone and in Combination. <i>By</i> LIONEL F. RUBIN	98
Biological Effects of the Metabolites of Dimethyl Sulfoxide. <i>By</i> J. J. KOCSIS, S. HARKAWAY, AND R. SNYDER	104
Pharmacological Effects of Dimethyl Sulfoxide on the Mammalian Myocardium. <i>By</i> MARSHAL SHLAFER AND ARMAND M. KAROW, JR.	110
The Influence of Dimethyl Sulfoxide on Cellular Ultrastructure and Cytochemistry. <i>By</i> EDMUND B. SANDBORN, HEATHER STEPHENS, AND MOISE BENDAYAN	122
Metabolism and Excretion of Dimethyl Sulfoxide in Cows and Calves after Topical and Parenteral Application. <i>By</i> J. TIEWS, E. SCHARRER, N. HARRE, L. FLÖGEL, AND W. JÖCHLE	139
The Penetration and Clearance of Dimethyl Sulfoxide from the Rat Eye After Topical Application. <i>By</i> W. J. WEAVER, R. V. HILL, F. S. WEBER, AND S. W. JACOB	151

*This series of papers is the result of a conference entitled Conference on Biological Actions of Dimethyl Sulfoxide, held by The New York Academy of Sciences on January 9, 10, and 11, 1974.

NYITÓ MEGJEGYZÉSEK

Chauncey D. Leake

Kaliforniai Egyetem

San Francisco, Kalifornia 94143

Az elmúlt évtizedben ez a harmadik nemzetközi konferencia, amelyet erről a figyelemre méltó anyagról, a dimetil-szulfoxidról (DMSO) rendeztek. Az első egy átfogó konferencia volt, amelyet a New York-i Tudományos Akadémia szervezett 1966-ban Dr. Stanley Jacob és Edward E. Rosenbaum, az Oregoni Egyetem munkatársai vezetésével. Ezek a lelkes klinikusok felfedezték a DMSO rendkívül hasznos lehetőségeit a különböző fájdalmas kóros állapotok kezelésében. A másodikat 1966-ban Bécsben hívták össze a nyugat-berlini Schering A. G. égisze alatt. A Dr. Gerhard Laudahn szakavatott irányításával szervezett második DMSO-konferencia nagyrészt klinikai beszámolókkal foglalkozott. A most itt üléselő harmadik DMSO-konferenciát ismét Dr. Stanley Jacob szervezte. Ez a DMSO bizonyított és igazolt tulajdonságainak széleskörű biológiai és klinikai alkalmazásaira irányul. A konferencia a klinikai hasznosságáról szóló beszámolókat is tartalmazni fog. A Dr. Jacob és munkatársai által a DMSO-ról szóló első bizonytalan jelentések óta eltelt évtizedben sok ezer publikált jelentés jelent meg a DMSO biológiai hatásairól és klinikai hasznosságáról a humán- és állatgyógyászatban. Ezek a jelentések a világ minden tájáról érkeztek. Az U.S.S.S.R.-ben, ahol a gyógyszerek előállításának és felhasználásának bürokratikus ellenőrzése még szigorúbb, mint az Egyesült Államokban, a DMSO klinikai hasznosságát kellően igazoltnak tekintették ahhoz, hogy az orvosok megítélése szerint használhatóvá tegyék. A DMSO-val kapcsolatos leginformatívabb publikációk a következők:

1. A New York-i Tudományos Akadémia 1966-os konferenciáján elhangzott beszámolók és viták. Ezt Leake külön összefoglalta.

2. Az 1966-os bécsi konferencia jelentései és vitái. Ezt a nyugat-berlini Schering AG pazarul kiadta és terjesztette. A könyvet kitűntek a szép színes fényképek, különösen néhány kísérleti állat szemének visszafordítható lencseváltozásairól.

3. A Pat McGrady által népszerű terjesztésre készített éles újságírói könyv: "Ez sok részletet közöl a mi Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalunk azon törekvéseiről, hogy igazolja a DMSO használatára vonatkozó döntéseit.

4. A DMSO tulajdonságairól, biológiai hatásairól és felhasználásáról szóló, Jacob és munkatársai által oly jól szerkesztett, gondosan elkészített összefoglalók.

5. A Nemzeti Tudományos Akadémia ad hoc bizottságának óvatos, hivatalossá tett jelentése. Jelzésértékű, hogy a DMSO-ról a világ minden részéről rengeteg publikált anyag áll rendelkezésre. Sok közülük az 1966-ban a New York-i Tudományos Akadémia konferenciáján elhangzott jelentésekben szerepel. A bécsi szimpóziumon felsorolt 395. A Jacob és munkatársai által szerkesztett kötet csak a kémiával, kriobiológiával és farmakológiával kapcsolatban több mint 2000 hivatkozást sorol fel. Valószínűleg ennél is több klinikai jelentés található a DMSO-ról mind a humán-, mind az állatgyógyászatban. A Nemzeti Tudományos Akadémia ex cathedra bizottsága kifejezetten 230 jelentésre hivatkozott, és mintegy 300 "bibliográfiát" sorolt fel.

Egyre nehezebb bürokratikus engedélyt kapni új gyógyszerek vizsgálatára. Az orvosoknak már nehéz saját belátásuk szerint dönteniük a gyógyszerek felírása során. Ők azok az emberek, akiknek kormányaink engedélyt adtak arra, hogy a gyógyszereket az egyes betegeknél a biztonságosságuk és hatékonyságuk megítélése szerint használják, figyelembe véve a kockázat és az előnyök arányát a különböző betegek nagyon eltérő állapotában.

Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalunk azonban a Kongresszusunk részletes törvénye alapján működik. Úgy tűnik, hogy ez a törvény azt jelenti, hogy egyetlen gyógyszert sem használhat az orvos, hacsak nem bizonyítottan abszolút biztonságos és abszolút hatásos. Ilyen gyógyszer nincs: még a csapvíz vagy az asztali só sem teljesen biztonságos és hatékony. A Gauss-eloszlás elkerülhetetlenül előfordul bármely kémiai anyagra adott válaszban. Ha elegendő számú emberről van szó, mindig kiderül, hogy ugyanazon dózis esetén, szigorúan a súly alapján számolva, néhány embernél gyakorlatilag semmilyen hatás nem jelentkezik, míg néhány másik embernél nagyon erős reakciót, akár halált is mutathat. A tényleges gyakorlatban az orvosok szakmai felelőssége, hogy megítélik ezt az összefüggést a kockázat és a haszon viszonyát egyéni betegek esetében.

Véleményem szerint kormányaink és gyógyszeriparunk felelőssége, hogy az orvosok rendelkezésére bocsássák a gyógyszerekkel kapcsolatos ellenőrzött tudományos tényeket: kémiai összetételüket és fizikai-kémiai tulajdonságaikat; felszívódási sebességüket és a gyógyszerzedésük arányát eloszlásuk; a szervezetünkben történő változásuk jellege és sebessége; kiválasztásuk sebessége és módja; biológiai hatásuk az élő anyag szervezeti szintjeinek tartományában (a molekuláktól, szubcelluláris egységektől, sejtektől, szervektől, szövetektől és egyénektől a társadalmakig és ökológiáig); toxicitásuk egyszeri vagy ismételt beadás esetén; a valószínűleg előforduló nemkívánatos reakciók; és a rendelkezésre álló készítmények. Ezután az engedéllyel rendelkező orvosok ítélikéességén múlik, hogy hogyan és milyen célra használják őket.

Ami a DMSO-t illeti, a vonatkozó tudományos tényeket számos illetékes tudós számos különböző helyen egyértelműen megállapította. A DMSO-ra vonatkozó tudományos információkat jól és széles körben alkalmazták számos megfelelő klinikai állat- és emberbetegségben.

Konferenciánk a DMSO-ról és annak klinikai hasznosságáról szóló tudományos ismereteket fogja tovább részletezni. Ahogyan az első DMSO-konferencia összegzésekor mondtam: "A res ipsa loquitur jól ismert jogi alapelve a DMSO-val kapcsolatos helyzetre is érvényes lehet". Akkor is arra a következtetésre jutottam, ahogyan most is, hogy ritkán fordul elő, hogy egy új gyógyszer ilyen gyorsan az egészségügyi szakmák tagjainak ítélőképességébe kerüljön, ennyi ellenőrizhető adat birtokában, a világ oly sok részéről, mind kísérleti, mind klinikai szempontból, a biztonságosság és a hatékonyság tekintetében."

Tehát, a konferencia tanácskozásai és vitái eredményezzék azt a bölcsességet, amely lehetővé teheti, hogy a DMSO megtalálja a helyét a mindannyiunkat sújtó fájdalmak és kóros szenvedések némelyikének enyhítésében.

DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) A SZÍVRE GYAKOROLT HATÁSA

FARMAKOLÓGIAI HATÁSAI DIMETIL-SZULFOXID A EMLŐSÖK SZÍVIZOMZATÁRA

Marshall Shlaferf és Armand M. Karow, Jr.

Farmakológiai és Sebészeti Tanszék

Georgia Orvosi Főiskola

Augusta, Georgia 30902

Bevezetés

A dimetilszulfoxid (DMSO) kémiai és biológiai tulajdonságainak széles spektrumát máshol és ebben a monográfiában már áttekintettük. Bár a DMSO egy dipoláris aprotikus vegyület, számos biológiai tulajdonsága megegyezik az olyan kis molekulatömegű polihidroxi-vegyületek, mint a glicerin, az etilénglikol és más olyan szerek biológiai tulajdonságaival, amelyek képesek megvédeni a különböző sejtszerveket a kriokésérüléssel szemben.

Amellett, hogy a DMSO hatékony krioprotektánsként szolgálhat ezekben a különböző rendszerekben, a DMSO több specifikus tulajdonsága is kiemelkedik, amelyek különösen fontosak a szívre gyakorolt hatása szempontjából.

Teljes szívek DMSO-val történő perfúziója vagy a szívizomzat kisebb mintáinak DMSO-ban történő inkubálása során a szív összehúzóerő apparátusának és a belső pacemakernek a működésében változások következnek be. Ezeket gyakran elektrofiziológiai változások és a szívizomsejtek ultrastruktúrájának változásai kísérik. A DMSO emellett képes módosítani a szívizom különböző effektorsejtjeinek a rájuk ható specifikus gyógyszerekre és a szív működést szabályozó ionokra adott válaszait.

Általános vizsgálati módszerek

A DMSO-ra adott szívizomválaszok jellege és nagysága számos fontos kísérleti változótól függ, beleértve a DMSO koncentrációját, a hőmérsékletet, a kezelés időtartamát, a szövetekkel érintkező DMSO-koncentráció változásának gyorsaságát, valamint a vizsgált preparátum konkrét típusát (például pitvar vagy egész szív, spontán dobogó vagy elektromos meghajtású stb.); a fajok változása végső soron meghatározza a fent említett feltételek adott halmazára adott általános DMSO-választ.

A DMSO-nak a szívizom működésére gyakorolt legkönnyebben mérhető és számszerűsíthető hatásai azok, amelyek a kontrakciós erőt (inotrópia), a spontán dobogó preparátumok kontrakciós sebességét (kronotrópia) és a normálisan nyugalmi állapotban lévő preparátumok belső aktivitását (automatizmus) érintik. A DMSO-oldatokat kevés kivétellel ionikusan kiegyensúlyozott közegben állítják elő, amely tartalmazza a szívizomfunkció normális fenntartásához szükséges elektrolitokat és nem elektrolitokat; az oldatok készítéséhez használt megfelelő mennyiségű vizet DMSO-val helyettesítik, így a DMSO-oldatok végső ionkoncentrációja megegyezik a DMSO-mentes kontrolloldatával.

Míg a normális szívperfúzió ozmolalitása 300-330 mOsm között van, a DMSO-oldatok jelentősen hiperozmotikusak: a 0,14 M DMSO-oldat (1%, v/v) ozmolalitása körülbelül 450 mOsm, míg a másik végletet a 2,82 M oldatok (20%, v/v) ozmolalitása jelentősen meghaladja a 3 000 mOsm-t. A DMSO-oldatok ozmolalitása a 3 000 mOsm-t is meghaladja.

Ezenkívül a DMSO-oldatok kifejezetten lúgosak egy DMSO-mentes, de egyébként azonos oldathoz képest, amelynek pH-ja oxigénezés után 7,4; ezért mielőtt a szívizomzatot bármilyen DMSO-oldatnak kitennénk, a pH-t alapos oxigénezés után pontosan be kell állítani azon a hőmérsékleten, amelyen használni kívánjuk.

A szív spontán összehúzóási sebességére gyakorolt hatások

Spontán dobogó patkányszívben a 0,14 és 2,82 M közötti DMSO-koncentrációk a szívfrekvencia koncentrációfüggő csökkenését (negatív kronotrópia) eredményezik; a 2,82 M DMSO a regisztrálható dobolási aktivitás teljes megszűnését eredményezi. A DMSO kiöblítése után a negatív kronotróp hatás teljes helyreállása következik be.

Ennek a kronotróp hatásnak a mechanizmusa nem világos, de okozati összefüggésben állhat az akciós potenciálok keletkezésének és a vezetési sebességnek a DMSO-val kezelt béka isiászidegben megfigyelt DMSO által kiváltott reverzibilis csökkenésével. Ezenkívül a szívgomolygó vagy a speciális vezetési szövetek különösen érzékenyek lehetnek a DMSO-ra, mivel a perfundált szívbe adott magas DMSO-koncentrációjú DMSO beadása során egyre fokozódó atrio-ventrikuláris (A-V) blokk lép fel, amely végül teljes A-V blokkhoz és kamrai aszisztóliához vezet.

A transzverzális tubulusok tágulása a hiperozmotikus DMSO-oldatoknak való kitettség következtében következik be. Ez a megfigyelés magyarázhatja a csökkent akciós potenciál vezetési sebességet és a terjedő akciós potenciálok megnövekedett latenciáját. Ez az esemény magában foglalja a gerjesztés-összehúzóds kapcsolási mechanizmusok megszakadását, ami az ebben a folyamatban részt vevő membránszerkezetek, köztük a szarkolemma, a transzverzális tubulusok és a szarkoplazmatikus retikulum DMSO általi megváltozásának köszönhető. A kolinészteráz DMSO-általi gátlása szintén magyarázatot adhat a negatív kronotróp válaszra.

A dokumentum további részét magadnak kell fordítanod. Ezzel csak megakartam mutatni, hogy van egy szer, ami megvédi a szívedet az infarktustól.