

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 3

1930

Article 1

APRIL 1931

Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure auf die peripheren glattmuskeligen Organe (I. Mitteilung)

Shigeyoshi Yata*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure auf die peripheren glattmuskeligen Organe (I. Mitteilung)*

Shigeyoshi Yata

Abstract

1. Die Desoxycholsäure wirkt auf das Kaninchenohrgefäß halb konstriktorisch, halb dilatierend. Die vasokonstriktorische Wirkung der Desoxycholsäure wird durch das Atropin von stärkeren Konzentrationen gehemmt, ihre dilatierende Wirkung wird durch eine sehr schwache Konzentration von Atropin ganz beseitigt. Daher kann man wohl zu der Schlussfolgerung kommen, dass die erstere Wirkung durch die Reizung der Nervenendigungen der Vasokonstriktoren, die letztere durch den Einfluss auf die vasodilatatorischen Nervenendigungen bedingt ist. 2. Beim Rattenuterus werden die Bewegungen und der Tonus durch die Desoxycholsäure gehemmt, wobei der Uterus durch Pilocarpin und Acetylcholin leicht zur Erregung gebracht wird. Diese hemmende Wirkung scheint demnach auf der Reizung der hemmenden Fasern des Sympathicus zu beruhen. Dagegen wirkt Desoxycholsäure am Kaninchenuterus unter Umständen bald erregend, bald hemmend. Im Anfangsstadium der Trächtigkeit wird meist eine hemmende Wirkung beobachtet. Die erregende Wirkung dieser Substanz wird durch eine Vor- oder Nachbehandlung mit einer bestimmten Dosis Atropin oder Yohimbin vollständig gehemmt, während sie durch eine schwache Konzentration von Atropin, die die parasympathischen Nervenendigungen zu lähmen vermag, gar nicht beeinflusst wird. Daraus geht hervor, dass diese Wirkung auf der Reizung der fördernden Fasern des Sympathicus beruht. Wenn der Kaninchenuterus mit Atropin oder Yohimbin vorbehandelt worden ist, so tritt oft eine Umkehrung der Wirkung, also Hemmung statt Erregung, ein. Dies beweist, dass Desoxycholsäure auch bei der erregenden Wirkung auf die hemmenden sympathischen Fasern gleichfalls reizend einwirkt. 3. An den beiden Objekten, Gefäß und Uterus, scheint Desoxycholsäure öfter hemmend zu wirken als Adrenalin, obwohl beide Gifte sehr ähnlich auf sie einwirken. 4. Wie am Kaninchenuterus bewiesen wird, wirkt Adrenalin nach Einwirkung von Desoxycholsäure ebenso wie sonst, und zwar erregend. Desoxycholsäure zeigt auch nach der Adrenalinwirkung ihren Einfluss wie gewöhnlich. An diesem Organ kann nicht nachgewiesen werden, dass Desoxycholsäure auf die Wirkung des Adrenalins irgend welche hemmenden Einflüsse ausübt. 5. Beim Zusammenwirken von Desoxycholsäure und Adrenalin bei dem Gefäß und dem Uterus tritt weder Synergismus noch Summation der Wirkung auf.

*Copyright (C) OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Okayama
(Direktor: Prof. Dr. K. Okushima).

**Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure
auf die peripheren glattemuskuligen Organe
(I. Mitteilung).**

Von

Shigeyoshi Yata.

Eingegangen am 26. Dezember 1930.

Einleitung.

Die physiologische Bedeutung der Galle ist schon seit alters vielfach hervorgehoben worden; deshalb war auch schon seit langem das Interesse vieler Autoren stark auf ihr pharmakologisches Studium gerichtet, was zahlreiche Untersuchungen von verschiedenen Standpunkten aus zur Folge hatte. Neuerdings wurde mit dem Fortschritt der Chemie bekannt, dass verschiedene Gallensäuren, wie Cholsäure, Desoxycholsäure, Anthropodesoxycholsäure (oder Chenodesoxycholsäure von *Windaus*), Lithocholsäure etc. in der Menschen- und Rindergalle als amidartige Verbindungen mit Taurin oder Glykokoll vorhanden sind. Da es auch gelungen ist, diese Säuren rein darzustellen, vertieft sich ihr Studium immer mehr.

Nach *Kehrer*¹⁾ soll die Gallensäure beim isolierten Uterus der Katze und beim lebenden des Kaninchens und der Katze die Bewegung fördern. *Okamoto*²⁾ findet bei dem isolierten Kaninchenuterus bald eine hemmende Wirkung, aber bei dem Rattenuterus immer eine hemmende. Auch *Y. Takahashi*³⁾, der sich mit dem Studium der Wirkung der Cholsäure und der Galle verschiedener Tiere beschäftigte, hat beobachtet, dass die Gallensäuren bei den isolierten Organen anscheinend den Sympathicus angreifen, indem sie auf den Kaninchenuterus meist reizend, oft aber auch hemmend einwirken und auf den Rattenuterus immer eine hemmende Wirkung ausüben. Neuerdings hat *Honjo*⁴⁾ festgestellt, dass Glykocholsäure auf die peripheren Gefässe des Frosches in kleineren Mengen erweiternd, in grösseren aber kontrahierend wirkt und dabei eine Erregung der vasomotorischen Zentren

und der herzbeschleunigenden Nerven hervorruft. *Takahashi*⁵⁾ und *Richard*⁶⁾ haben in der *Ringer-Lockeschen* Lösung, die eine Zeit lang eine lebende Froschleber durchströmte, das Vorhandensein einer Art Hormon konstatiert, das beim Froschherzen eine Erregung des Sympathicus verursacht, und haben behauptet, dass die Leber immer eine Art Hormon ausscheide, das die physiologische Funktion des Herzens reguliere. Zuletzt zog *Hosokawa*⁷⁾ aus den Untersuchungen über die Wirkung der Cholsäure, Desoxycholsäure und Margalincholsäure auf das Herz den Schluss, dass das oben erwähnte sog. Leberhormon mit der Galle in einem sehr engen Zusammenhang stehe.

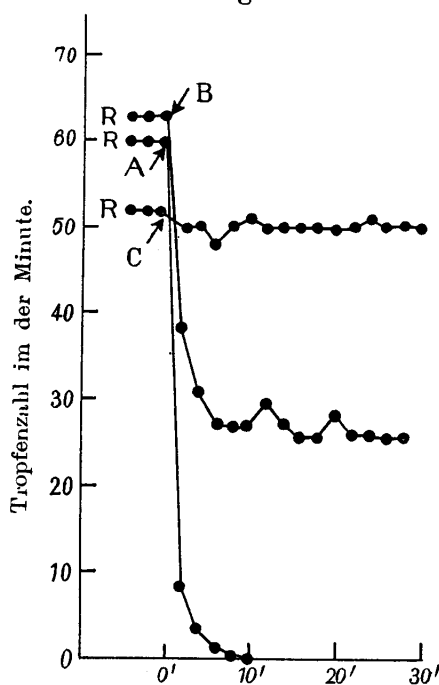
Nach den Forschungsergebnissen der oben genannten Autoren scheint die Wirkung der Gallensäure auf verschiedene Glattmuskelorgane und Herzmuskeln derjenigen des Adrenalins sehr ähnlich zu sein, weshalb schon manche diese Wirkung auf eine Reizung der Endigungen des Sympathicus zurückgeführt haben. Vor kurzem aber haben *Okamura*⁸⁾ und *Misaki*⁹⁾ die sehr interessante Mitteilung veröffentlicht, dass Cholsäure, Desoxycholsäure und Glykocholsäure, gegen das sympathicuserregende Adrenalin antagonistisch wirkend, den Kohlehydratstoffwechsel regulieren und den Effekt des nervösen Impulses aus dem Zuckerzentrum hemmen. Aus ihren Resultaten haben sie geschlossen, dass die Gallensäuren auf den Sympathicus lähmend wirken. Die Feststellung *Misaki's* wurde später von *Horsters* und *Rothmann*¹⁰⁾ klinisch bestätigt, indem diese bei Diabetikern durch Anwendung von Cholsäure und Desoxycholsäure den Blutzuckerspiegel beträchtlich herabzusetzen vermochten. Ferner konnte *Sekitoo*¹¹⁾ auch den innigen Zusammenhang der Gallensäuren, insbesondere der Cholsäure und Desoxycholsäure mit dem Kalziumstoffwechsel nachweisen, dass sie nämlich auch hier im Gegensatze zum Adrenalin wirken.

Es bestehen also in der Literatur über die Wirkungsweise der Gallensäuren noch immer Unklarheiten, obwohl die physiologische Bedeutung der Gallensäuren immer mehr klargestellt worden ist. Bei dieser Sachlage ist es somit von grosser Wichtigkeit, die periphere Wirkung der Gallensäure an verschiedenen Organen, die von vegetativen Nerven innerviert werden, zu untersuchen und der Beziehung zu der Wirkung des Adrenalins ein besonderes Augenmerk zuzuwenden, zumal *Tappeiner*¹²⁾, *Croftan*¹³⁾, *Szilard*¹⁴⁾, *Rosenthal*¹⁵⁾, *Tashiro*¹⁶⁾, *Katayama*¹⁷⁾ und andere das Vorhandensein der Gallensäure im normalen Blute festgestellt haben. So kam ich auf den Gedanken, die periphere Wirkung der pharmakologisch noch wenig untersuchten Desoxycholsäure zu studieren. Zu diesem Zwecke habe ich in der vorliegenden Arbeit ihre Wirkung auf die peripheren Gefässe und den ausgeschnittenen Uterus genau untersucht. Ferner wollte ich prüfen, welchen Einfluss sie an diesen Organen auf die Wirkung des Adrenalins ausübt.

1. Die Wirkung auf das isolierte Kaninchenohrgefäß.

Methodik. Zum Versuche wurde nach der Methode von *Krawkow-Pissemski*⁽¹⁸⁾ das Ohrgefäß des Kaninchens verwendet. Die in die A. auricularis posterior des isolierten Ohres eingeführte Glaskanüle wird mit einem Durchströmungsapparate verbunden, der mit 3 auf gleiches Niveau eingestellten *Mariotteschen* Flaschen versehen ist. Die Durchströmungsflüssigkeiten, *Ringer-Lockesche* Lösungen, von denen die eine normal ist, die anderen der Prüfung unterliegende Gifte enthalten, werden in die *Mariotteschen* Flaschen gefüllt. Je eine von diesen Flüssigkeiten kann durch Umschaltung des in der Durchströmungsbahn befindlichen Hahnes in die Gefäße einströmen. Die Durchströmung wurde unter 25–30 cm Wasserdruck und bei Zimmertemperatur ausgeführt. Zur Bestimmung der Gefäßweite in jedem einzelnen Augenblicke wird die Tropfenzahl registriert. Unter Umständen wird die Giftlösung während der Durchströmung der normalen Nährflüssigkeit in den Gummischlauch oberhalb der Kanüle langsam eingespritzt, so wie der Wasserdruck in dem Ohrgefäße unverändert bleibt.

Fig. 1



R = Normale *Ringer*-Lösung

↑ A = 0.1% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

↑ B = 0.005% " " (")

↑ C = 0.00005% " " (")

312 S. Yata: Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure

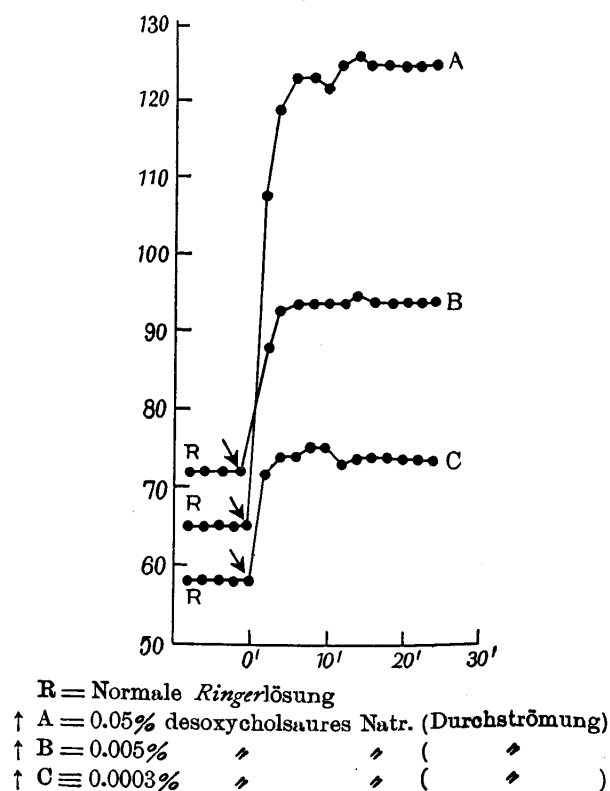
Die Desoxycholsäure wurde jeden Tag mit einer verdünnten Natronlauge neutralisiert und als eine Stammlösung in einem Eisschrank aufbewahrt.

Die Desoxycholsäure wirkt auf das Kaninchenohrgefäß in den meisten Fällen konstriktorisch. Doch wird manchmal auch eine dilatatorische Wirkung konstatiert.

Bei Einwirkung einer 0.0001%igen Desoxycholatlösung wird nämlich die Tropfenzahl aus den Ohrvenen vermindert, während eine 0.00001–0.00005%ige Lösung noch keine merkbare Veränderung der Ausflussmenge herbeiführt. Bei einer 0.0003–0.0005%igen Lösung wird eine deutlich kontrahierende Wirkung beobachtet. Durch eine 0.001–0.005%ige Desoxycholatlösung wird die Tropfenzahl allmählich herabgesetzt, bis sie bei einem bestimmten Werte konstant bleibt. Bei der Durchströmung mit einer 0.05–0.1%igen Lösung tritt meist eine starke Kontraktion der Gefäße ein, wobei sich die Tropfenzahl aus den Ohrvenen stark vermindert, bis nach einigen Minuten kein Tropfen mehr ausläuft (Fig. 1).

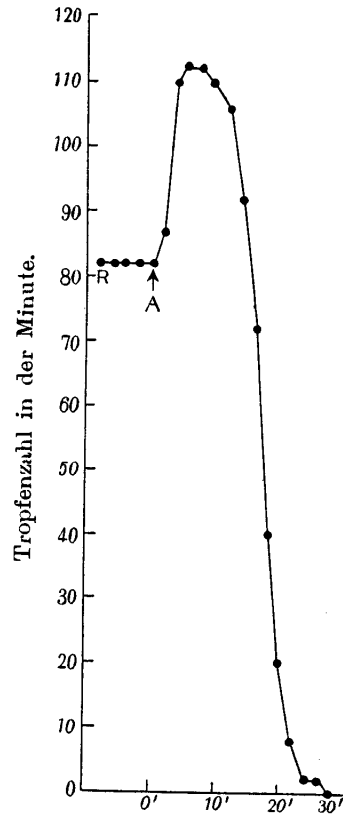
Bei den erwähnten Konzentrationen wird jedoch manchmal auch die Tropfenzahl im Gegenteile vermehrt, d. h. es wird eine Dilatation der Gefäße beobachtet (Fig. 2). In sehr seltenen Fällen wird auch

Fig. 2



eine nach einer kurz dauernden Dilatation eintretende Vasokonstriktion beobachtet, die stark und dauernd ist (Fig. 3).

Fig. 3



R = Normale Ringerlösung

↑ A = 0.05% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

Sowohl die Abnahme als auch die Zunahme der Tropfenzahl, die durch die Wirkung des Desoxycholates hervorgerufen ist, wird durch Auswaschen mit der normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung wieder ganz und gar oder fast zur Norm gebracht.

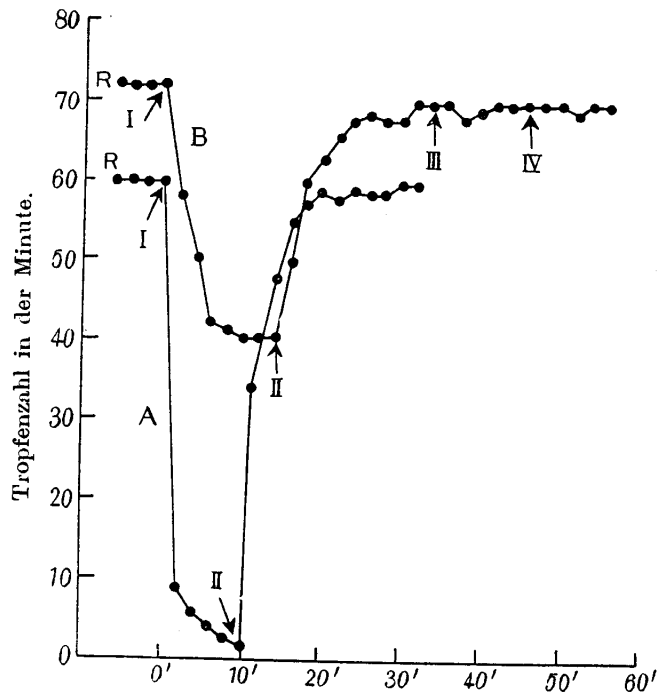
Kurz, die Desoxycholsäure wirkt in über 0.0001%iger Konzentration auf das Ohrgefäß des Kaninchens im allgemeinen kontrahierend, manchmal auch dilatierend. Diese Wirkung ist reversibel.

Angriffspunkt der vasokonstriktischen sowie der vasodilatatorischen Wirkung der Desoxycholsäure.

Zuerst wird das Gefäß mit einer 0.05%igen Desoxycholatlösung durchströmt und dadurch zur Kontraktion gebracht. Wird dann

0.5–1 cc einer 0.02–0.05%igen Atropinsulfatlösung in die Bahn injiziert oder lässt man eine in gleicher Konzentration Atropinsulfat enthaltende Desoxycholatlösung durchströmen, bevor die Ausströmung aus der Ohrvene aufhört, so vermehrt sich die Tropfenzahl. Das Gefäß wird also durch Atropin wieder dilatiert. Die Vermehrung der Tropfenzahl tritt um so deutlicher auf, je höher die Atropinkonzentration ist, bis sie wieder den normalen Wert erreicht (Fig. 4 A).

Fig. 4



R = Ringerlösung

↑ A I = 0.05% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

↑ A II = 0.05% desoxycholsaures Natr. + 0.05% Atropinsulf. (Durchströmung)

↑ B I = 0.001% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

↑ B II = Normale Ringerlösung

↑ B III = 0.05% Atropinsulf. (Durchströmung)

↑ B IV = 0.05% Atropinsulf. + 0.001% desoxychol. Natr. (Durchströmung)

In umgekehrter Weise wurde zuerst 0.5–1 cc einer 0.05%igen Atropinsulfatlösung in die Bahn eingespritzt, oder man liess die in der gleichen Konzentration Atropinsulfat enthaltende Ringer-Lockesche Lösung durchströmen und dann eine 0.05%ige Desoxycholatlösung einwirken. Dabei zeigte sich keine Veränderung in der Tropfenzahl (Fig. 4 B).

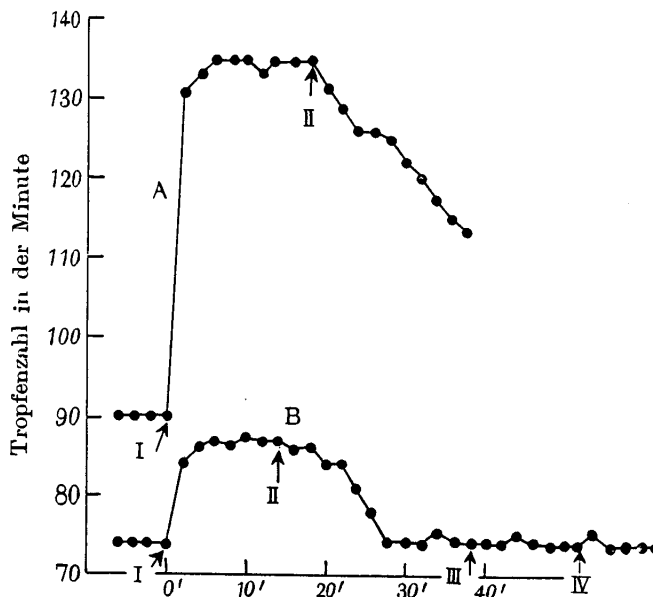
Diese Erscheinung wurde auch bei niedrigeren Konzentrationen,

wie 0.0005–0.001% von Desoxycholatl, ebenfalls beobachtet. Die vaso-konstriktorische Wirkung der Desoxycholsäure wird also durch das Atropin in bestimmten Konzentrationen deutlich gehemmt oder beseitigt. Das Verhältnis zwischen den beiden Giften ist demnach demjenigen zwischen Adrenalin und Atropin fast gleich.

Dass das Atropin in den oben erwähnten Konzentrationen die Endigungen der Vasokonstriktoren lähmt, ohne dass es den Gefäß-muskel selbst schädigt, wurde schon von vielen Autoren, wie *Hildebrandt*¹⁹⁾, *Yamaguchi*²⁰⁾, *Fujita*²¹⁾ u. a., bewiesen. Daher halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass die gefäßkontrahierende Wirkung der Desoxycholsäure wie die des Adrenalins durch Reizung der Endigungen der Vasokonstriktoren bedingt ist.

Ferner wurde das Gefäß mit einer 0.0003–0.0005%igen Atropin-sulfatlösung durchströmt, nachdem es durch Einwirkung einer 0.0005–0.005%igen Desoxycholatlösung zur Dilatation gebracht worden war. Hierbei verminderte sich die Tropfenzahl allmählich und erreichte zuletzt wieder denselben Wert wie bei der Durchströmung mit der normalen Nährlösung (Fig. 5).

Fig. 5



R = Normale Ringerlösung

↑ A I = 0.005% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

↑ A II = 0.005% desoxycholsaures Natr. + 0.0005% Atropinsulf. (Durchströmung)

↑ B I = 0.0005% desoxycholsaures Natr. (Durchströmung)

↑ B II = Normale Ringerflüssigkeit

↑ B III = 0.0005% Atropinsulf. (Durchströmung)

↑ B IV = 0.0005% desoxycholsaures Natr. + 0.0005% Atropinsulf. (Durchströmung)

Bei der gefässerweiternden Wirkung der Desoxycholsäure kann auch ein 0.005%iges Bariumchlorid oder ein 0.0005%iges Adrenalin wie gewöhnlich eine Gefäßkontraktion verursachen.

Aus diesen Resultaten ersieht man, dass die gefässdilatierende Wirkung der Desoxycholsäure durch das Atropin in schwacher Konzentration gehemmt wird. Es ist nun seit *Müller*²²⁾ und *Ozaki*²³⁾ wohl bekannt, dass die gefässerweiternde Wirkung des Cholins durch Atropin von schwacher Konzentration beseitigt wird. Nach der Meinung der beiden Autoren ist Atropin demnach im stande, die Endigungen der vasodilatatorischen Nerven zu lähmen, und die Wirkung des Cholins beruht auf der Beizung der Endigungen der Vasodilatoren. Und man erkennt jetzt, dass die vasodilatatorische Wirkung der Desoxycholsäure in Verbindung mit Atropin der des Cholins ganz ähnlich ist. Andererseits beruht die gefässdilatierende Wirkung der Desoxycholsäure weder auf der Lähmung des Gefäßmuskels noch auf der der Vaso-konstriktoren, weil Bariumchlorid und Adrenalin dabei noch ihre eigentliche Wirkung entfalten können.

Auf Grund dieser Daten unterliegt es keinem Zweifel, dass die vasodilatatorische Wirkung der Desoxycholsäure auf der Reizung der Nervenendigungen der Vasodilatoren beruht.

2. Wirkung auf den isolierten Uterus.

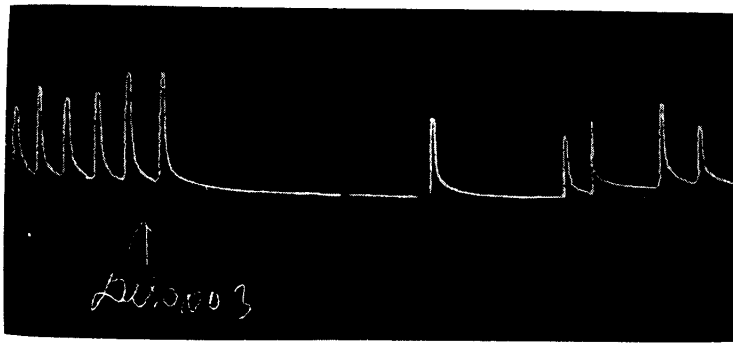
Nach *Kehrer*²⁴⁾ werden die autonomen Bewegungen des isolierten Katzenuterus durch die Galle gefördert und die des Katzenuterus und Kaninchenuterus in vivo ebenfalls. Aber *Okamoto*²⁵⁾ hat nachgewiesen, dass die autonome Bewegung des isolierten Kaninchenuterus durch die Galle gefördert oder auch gehemmt wird, während der isolierte Rattenuterus immer mit Hemmung reagiert. Da nun im vorigen Abschnitte der Arbeit festgestellt wurde, dass die Desoxycholsäure bei den peripheren Gefäßen des Kaninchens auf den Sympathicus wirkt, so wollte ich diese Wirkung der Desoxycholsäure auch auf den anderen Organ-gebieten verfolgen und untersuchte daher ihren Einfluss auf den isolierten Kaninchen- und Rattenuterus. Dies scheint mir auch deshalb von Interesse, weil bekanntlich der Uterus dieser beiden Tiere auf das Sympathicusgift ganz verschieden reagiert.

Methodik. Ein Stück des Uterus wird nach *Magnus* bei 39–40°C in 100 cc einer normalen *Ringer-Lockeschen* Lösung, in die fortwährend Luft hineingeblasen wird, aufgehängt, damit die automatischen Bewegungen des Uterus auf dem Kymographion mit dem Hebel registriert werden. Erst wenn der Uterus systematische autonome Bewegungen zeigt, wird das Versuchsmittel der Nährlösung hinzugefügt.

A. Wirkung auf den Rattenuterus.

In einer Konzentration von 0.0005–0.001% zeigt Desoxycholat keinen Einfluss auf die Uterusbewegung. Bei 0.003–0.006% wird die Uterusbewegung entweder gar nicht oder nur wenig beeinflusst. Erst bei 0.007–0.008% tritt die Wirkung deutlich auf, wobei eine leichte Herabsetzung des Tonus und eine schwache Hemmung zum Vorschein kommen. Diese hemmende Wirkung hält aber bei dieser Konzentration nicht lange an (Fig. 6). Bei Steigerung der Giftkonzentration auf 0.009–0.011% tritt die hemmende Wirkung immer stärker auf, und bei über 0.01% wird die Uterusbewegung nachhaltig hemmend beeinflusst, manchmal sogar zum Stillstand gebracht.

Fig. 6



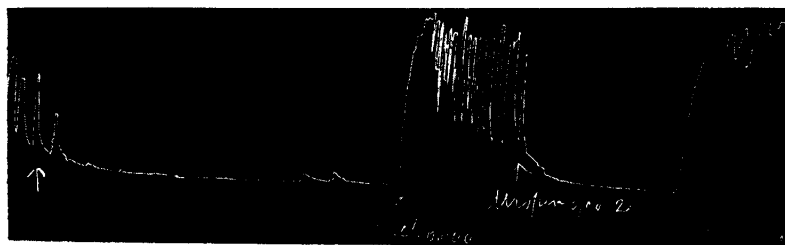
Rattenuterus.

↑ 0.003% desoxycholsaures Natr.

Aus den Daten geht hervor, dass die Desoxycholsäure auf den Rattenuterus sowohl bei schwachen wie auch bei stärkeren Konzentrationen immer eine hemmende Wirkung ausübt, die bei schwachen Konzentrationen vorübergehend, bei stärkeren aber anhaltend ist.

Bei der Herabsetzung der automatischen Bewegung und bei der Tonusabnahme des Uterus unter dem Einfluss einer 0.007–0.01%igen Desoxycholatlösung wirkt 0.005–0.01%ige Pilocarpin-, 0.0002–0.001%ige Acetylcholin- oder 0.005–0.01%ige Bariumchloridlösung auf den Uterus wie sonst. Bei allen Fällen zeigen diese Gifte nämlich ihre eigene erregende Wirkung, wobei der Tonus bedeutend gesteigert und auch die Bewegung gefördert wird (Fig. 7). Zur Kontrolle wurde am benachbarten Stücke des Uterus die Wirkung des Pilocarpins und des Bariums allein beobachtet. Dabei fand ich zwischen der Wirkung dieser Gifte nach Einwirkung von Desoxycholsäure und am normalen Uterus keinen Unterschied.

Fig. 7



Rattenuterus

0.006% desoxycholsaures Natr.

↑ A.C. = 0.00002% Acetylcholinchlorhydrat

↑ Atropin = 0.0002% Atropinsulfat

↑ Ba = 0.003% Bariumchlorid

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass die hemmende Wirkung der Desoxycholsäure auf den Rattenuterus nicht durch die Lähmungen des Muskels und des Parasympathicus, sondern durch die Reizung des peripheren Endes der hemmenden Fasern des Sympathicus bedingt ist.

B. Wirkung auf den Kaninchenuterus.

Wenn man eine 0.004–0.005%ige Desoxycholatlösung auf den isolierten Kaninchenuterus einwirken lässt, so steigt der Tonus und die Bewegungen verstärken sich (Fig. 8). Wenn diese vor dem Zusatze des Giftes so schwach sind, dass sie auf der Kurve kaum erkannt werden können, so treten sie nunmehr in die Erscheinung, und die Bewegungsamplitude wird vergrößert. Diese Wirkung dauert im allgemeinen lange Zeit an, manchmal aber auch nicht lange, und der Tonus sinkt allmählich bis zu dem Zustande vor dem Zusatze des Giftes herab.

Zuweilen wirkt die Desoxycholsäure in den oben erwähnten Dosen aber auch hemmend. Diese hemmende Wirkung tritt besonders oft im früheren Stadium der Trächtigkeit und bei virginalen Uterus hervor (Fig. 10). In den Konzentrationen von 0.005–0.008% wirkt die Desoxycholsäure meist erregend, manchmal auch hemmend, gerade so wie in schwächerer Konzentration. Diese erregende und hemmende Wirkung dauert dann aber lange Zeit an, und die Uterusbewegung wird nicht wieder in den Zustand vor dem Zusatze des Giftes versetzt.

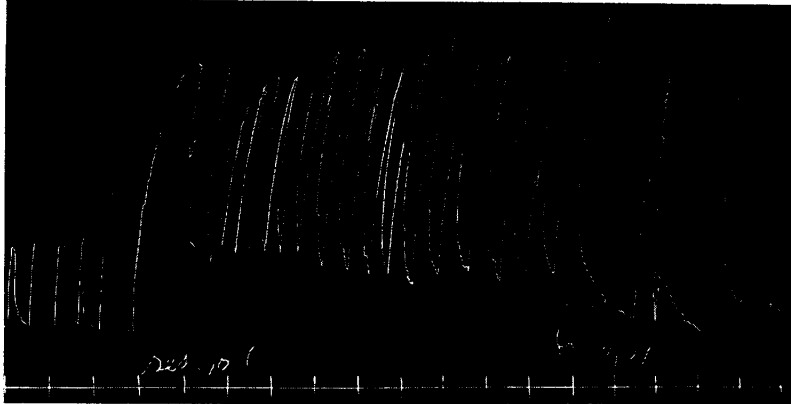
Bei Einwirkung einer noch stärkeren Konzentration, wie 0.01–0.02%, wird der Tonus plötzlich stark gesteigert. Aber auch bei solcher Konzentration wird manchmal eine hemmende Wirkung beobachtet.

Aus dem Befunde ist ersichtlich, dass die Desoxycholsäure auf den Kaninchenuterus in der Mehrzahl der Fälle erregend einwirkt, während sie nur manchmal auch einen hemmenden Einfluss ausübt. Im Frühstadium der Trächtigkeit wirkt sie hemmend.

Um das Wesen der Wirkung der Desoxycholsäure auf den Kaninchenuterus klarzustellen, wurde die folgende Untersuchung angestellt.

In den Fällen, wo der Uterustonos durch 0.006–0.01%ige Desoxycholatlösung gesteigert ist, wird der gesteigerte Tonus durch 0.003–0.01%ige Atropinsulfatlösung wieder herabgesetzt (Fig. 8). Umgekehrt

Fig. 8



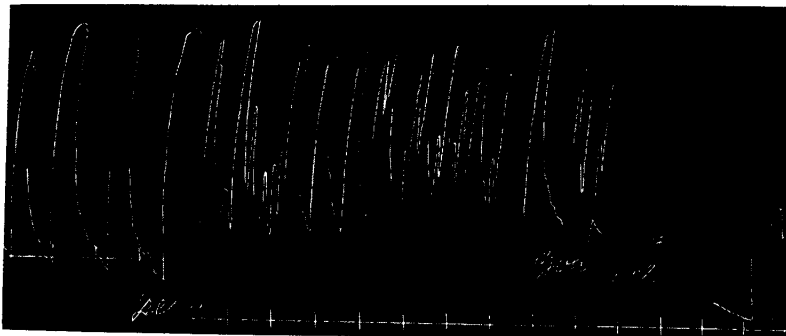
Kaninchenuterus

↑ Des = 0.006% desoxycholsaures Natr.

↑ Atr = 0.01% Atropinsulfat

liess ich, nachdem Atropin in der oben erwähnten Konzentration auf den Uterus eingewirkt hatte, 0.006–0.02%ige Desoxycholatlösung auf ihn einwirken. Dabei übt sie in den meisten Fällen keinen erregenden Einfluss aus. Manchmal zeigt sie im Gegensatze dazu sogar eine hemmende Wirkung.

Fig. 9



Kaninchenuterus

↑ Des = 0.006% desoxycholsaures Natr.

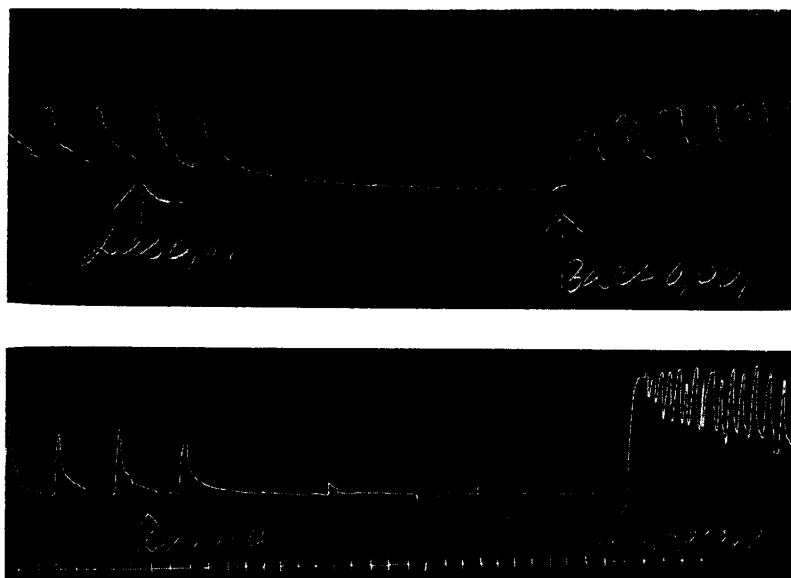
↑ Yoh = 0.002% Yohimbinchlorhydrat

320 S. Yata: Über die pharmakologische Wirkung der Desoxycholsäure

Ferner kann die durch 0.006–0.01%ige Desoxycholatlösung hervorgerufene Erregung des Uterus durch nachherige Einwirkung von 0.002–0.005%igem Yohimbin vollständig gehemmt werden. Dabei sinkt der Tonus, und die Bewegungen stehen temporär still, bis sie langsam wieder auftreten (Fig. 9). Wenn Yohimbin von diesen Konzentrationen eingewirkt hat, so kommt die erregende Wirkung der Desoxycholsäure nicht mehr zum Vorschein, oft wird sogar eine umgekehrte Wirkung beobachtet.

Wenn man weiter bei der Herabsetzung der Uterusbewegung durch Desoxycholsäure 0.001–0.01%ige Pilocarpinlösung oder 0.005%ige Bariumchloridlösung auf den Uterus einwirken lässt, so wird der Uterus erregt. Die Desoxycholsäure übt also auf die erregende Wirkung des Acetylcholins und Bariums am Uterus keinen Einfluss aus (Fig. 10).

Fig. 10



Kaninchenuterus

- A { ↑ Des = 0.01% desoxycholsaures Natr.
 ↑ BaCl₂ = 0.001% Bariumchlorid
 B { ↑ Des = 0.004% desoxycholsaures Natr.
 ↑ A.C. = 0.0002% Acetylcholinchlorhydrat

Aus den obigen Versuchen ergibt sich, dass die erregende Wirkung der Desoxycholsäure auf den isolierten Uterus durch nachherige Einwirkung von Atropin und Yohimbin gehemmt wird. Bei der Vorbehandlung mit Atropin oder Yohimbin wird die erregende Wirkung verhindert, oft tritt sogar eine Umkehrung der Wirkung ein. Okamoto²⁶⁾

hat schon nachgewiesen, dass das Atropin nicht nur die Nervenendigungen des Parasympathicus, sondern auch die der fördernden sympathischen, nicht aber die der hemmenden sympathischen Fasern lähmt. Demgemäss wird die erregende Adrenalinwirkung durch Atropin gehemmt, verhindert oder umgekehrt. Später wurde diese Beziehung von *Yuki* u. *Yamamoto*²⁷⁾ sowie *Gohara*²⁸⁾ etc. bestätigt. Neulich hat *Yamauchi*²⁹⁾ gefunden, dass das Yohimbin auf die erregende Wirkung des Adrenalins einen ähnlichen Einfluss wie Atropin ausübt, obwohl es auf die Wirkung des Pilocarpins keinen Einfluss hat. Man ersieht nun, dass die erregende Wirkung der Desoxycholsäure auf den Uterus der des Adrenalins analog ist. Daraus kann ohne weiteres geschlossen werden, dass die erregende Wirkung der Desoxycholsäure auf der Reizung der fördernden Fasern des Sympathicus beruht und dass sie zugleich auch seine hemmenden Fasern angreift, gerade so wie das Adrenalin.

Ferner fand ich in den obigen Versuchen, dass Pilocarpin und Barium bei der hemmenden Wirkung der Desoxycholsäure ihre eigentlichen erregenden Wirkungen zeigen, ohne dass sie durch die Wirkung der ersteren beeinträchtigt werden. Dies beweist, dass der hemmenden Wirkung der Desoxycholsäure nicht eine Lähmung des Uterusmuskels oder des Parasympathicus, sondern eine Reizung der Endigungen der hemmenden sympathischen Fasern zu Grunde liegt.

Aus all den oben erwähnten Daten geht hervor, dass die Desoxycholsäure auf die Nervenendigungen der fördernden und hemmenden Fasern des Sympathicus erregend wirkt. Sie wirkt deshalb bei dem Rattenuterus, wo die hemmenden sympathischen Fasern vorherrschen, immer hemmend, während sie auf den Kaninchenuterus, wo die fördernden Fasern im Verhältnis zu den hemmenden meist stärker vertreten sind, hauptsächlich eine erregende Wirkung ausübt. Beim Kaninchenuterus ist jedoch die Empfindlichkeit der beiden Fasern gegen das Nervengift ganz verschieden, je nach dem der Uterus trächtig ist oder nicht, oder je nach dem er virginal ist oder nicht, wie es schon von vielen Autoren, z. B. *Schultheis*³⁰⁾ u. a. m., anerkannt worden ist. Daher wird bei der Desoxycholsäure und beim Adrenalin die hemmende Wirkung am Kaninchenuterus häufig beobachtet. Der Unterschied zwischen Desoxycholsäure und Adrenalin besteht darin, dass diese hemmende Wirkung auf den Kaninchenuterus bei der Desoxycholsäure viel häufiger beobachtet wird als bei Adrenalin. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass die reizende Wirkung der Desoxycholsäure auf die hemmenden sympathischen Fasern stärker ist als die des Adrenalins.

3. Einfluss der Desoxycholsäure auf die Adrenalinwirkung.

Wie schon oben erwähnt, ist die Wirkung der Desoxycholsäure auf die glattmuskeligen Organe der des Adrenalins sehr ähnlich. Diese Resultate stimmen zwar mit den Befunden von *Okamoto* und *Y. Takahashi* u. a. überein, aber nicht mit dem Befunde von *Misaki* und *Sekitoo* hinsichtlich der Wirkung auf den Zucker- und Kalziumstoffwechsel. Daher habe ich weitere Versuche angestellt, um zu sehen, ob die Desoxycholsäure auf die Wirkung des Adrenalins an diesen Organen hemmend oder umkehrend wirkt, obgleich sie allein auf die Sympathicusendigungen eine erregende Wirkung ausübt. Da dieser Versuch aber negative ausgefallen ist, so habe ich weiter verfolgt, ob die Wirkung der Desoxycholsäure und des Adrenalins sich im Gegenteil summieren oder sich einander synergistisch verstärken. Merkwürdigerweise hat sich aber diese Vermutung auch an diesen Organen nicht bestätigt.

Zum Versuche wurden hauptsächlich das isolierte Ohrgefäss und der isolierte Uterus des Kaninchens benützt.

A. Versuche am Kaninchenuterus.

Es ist allgemein bekannt, dass die Wirkung des Adrenalins durch verschiedene Pharmaka, wie Ergotamin, Atropin, Yohimbin und Chinin, bei diesem Organe gehemmt oder umgekehrt wird. In diesem Sinne habe ich die Beziehung zwischen den Wirkungen des Adrenalins und der Desoxycholsäure auf den Uterus untersucht, um zu sehen, ob die Desoxycholsäure bei der Uteruswirkung gegen das Adrenalin hemmend oder umkehrend wirke. Da Hemmung sowie Umkehrung der Adrenalinwirkung nur bei der fördernden Wirkung des Adrenalins zu beobachten sind, so habe ich hier lediglich den Uterus gewählt, der auf das Adrenalin nur mit Erregung reagiert.

Nachdem der Kaninchenuterus durch die Einwirkung einer 0.00001–0.00005%igen Adrenalinlösung in gesteigerten Tonus versetzt war, liess man 0.005–0.01%ige Desoxycholatlösung auf den Uterus einwirken. Dabei hat die Desoxycholsäure auf die Adrenalinwirkung keinen hemmenden Einfluss, sondern zeigt nur ihre eigentliche erregende Wirkung. Dann liess man bei dem durch die Einwirkung einer 0.005–0.01%igen Desoxycholatlösung eingetretenen hoch erregten Zustande des Uterus eine 0.00001–0.00005%ige Adrenalinlösung einwirken. Hierbei zeigte Adrenalin, wie gewöhnlich, eine erregende Wirkung.

Es ist weiter bekannt, dass die Wirkung des Adrenalins eine vorübergehende ist. Daher liess ich die Desoxycholatlösung von den genannten Konzentrationen auch auf den Uterus einwirken, bei dem die

erregende Wirkung des Adrenalins nachzulassen anfang und seine Wirkung ganz nachgelassen hatte. In diesem Falle trat auch die eigentümliche erregende Wirkung der Desoxycholsäure auf.

Aus diesen Daten kann man ersehen, dass die erregende Wirkung des Adrenalins auf den Uterus, unabhängig von den Mengen der Desoxycholsäure und dem Umstande, ob der Uterus mit der Desoxycholsäure vor- oder nachbehandelt wird, durch Desoxycholsäure weder gehemmt noch umgekehrt wird.

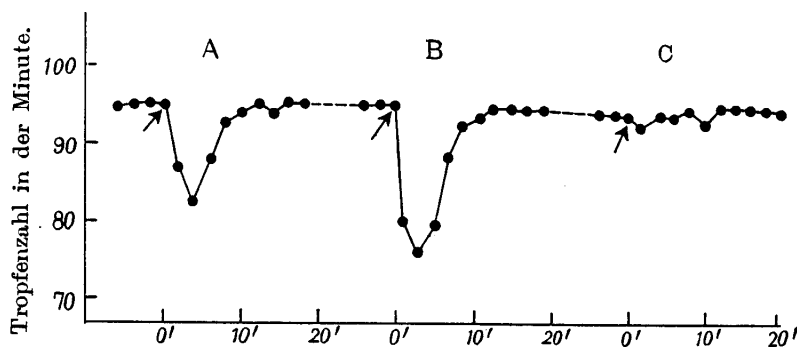
Des Weiteren habe ich ein Gemisch von Adrenalin und Desoxycholsäure von je der Hälfte der wirksamen Minimaldosis oder von je $\frac{1}{3}$ derselben auf den Uterus einwirken lassen, um den Effekt der Kombination der beiden Gifte zu beobachten. Es zeigte sich jedoch in keinem der beiden Fälle eine Wirkung.

B. Versuche am Kaninchenohrgefäß.

Zuerst habe ich die wirksame Minimaldosis von Desoxycholsäure und Adrenalin an ein und demselben Ohrgefäßspräparate bestimmt, dann je $\frac{1}{2}$ oder $\frac{1}{3}$ von dieser Dosis der beiden Gifte zu gleicher Zeit in die Durchströmungsflüssigkeit eingespritzt und den Einfluss auf das Gefäß beobachtet.

Dabei habe ich gefunden, dass die Desoxycholsäure mit Adrenalin weder eine potenzierende noch eine summierende Wirkung besitzt, weil ich in keinem Falle mehr eine Gefäßkontraktion konstatieren konnte (Fig. 11).

Fig. 11



Kaninchenohrgefäß; Injektion von 0.5 cc von:

A. 0.00025% desoxycholsaures Natr.

B. 0.0000003% Adrenalinchlorhydrat

C. { 0.00015% desoxycholsaures Natr.
0.00000015% Adrenalinchlorhydrat

Zusammenfassung.

1. Die Desoxycholsäure wirkt auf das Kaninchenohrgefäß bald konstriktorisch, bald dilatierend. Die vasokonstriktorische Wirkung der Desoxycholsäure wird durch das Atropin von stärkeren Konzentrationen gehemmt. Ihre dilatierende Wirkung wird durch eine sehr schwache Konzentration von Atropin ganz beseitigt. Daher kann man wohl zu der Schlussfolgerung kommen, dass die erstere Wirkung durch die Reizung der Nervenendigungen der Vasokonstriktoren, die letztere durch den Einfluss auf die vasodilatatorischen Nervenendigungen bedingt ist.

2. Beim Rattenuterus werden die Bewegungen und der Tonus durch die Desoxycholsäure gehemmt, wobei der Uterus durch Pilocarpin und Acetylcholin leicht zur Erregung gebracht wird. Diese hemmende Wirkung scheint demnach auf der Reizung der hemmenden Fasern des Sympathicus zu beruhen. Dagegen wirkt Desoxycholsäure am Kaninchenuterus unter Umständen bald erregend, bald hemmend. Im Anfangsstadium der Trächtigkeit wird meist eine hemmende Wirkung beobachtet. Die erregende Wirkung dieser Substanz wird durch eine Vor- oder Nachbehandlung mit einer bestimmten Dosis Atropin oder Yohimbin vollständig gehemmt, während sie durch eine schwache Konzentration von Atropin, die die parasymphathischen Nervenendigungen zu lähmen vermag, gar nicht beeinflusst wird. Daraus geht hervor, dass diese Wirkung auf der Reizung der fördernden Fasern des Sympathicus beruht. Wenn der Kaninchenuterus mit Atropin oder Yohimbin vorbehandelt worden ist, so tritt oft eine Umkehrung der Wirkung, also Hemmung statt Erregung, ein. Dies beweist, dass Desoxycholsäure auch bei der erregenden Wirkung auf die hemmenden sympathischen Fasern gleichfalls reizend einwirkt.

3. An den beiden Objekten, Gefäß und Uterus, scheint Desoxycholsäure öfter hemmend zu wirken als Adrenalin, obwohl beide Gifte sehr ähnlich auf sie einwirken.

4. Wie am Kaninchenuterus bewiesen wird, wirkt Adrenalin nach Einwirkung von Desoxycholsäure ebenso wie sonst, und zwar erregend. Desoxycholsäure zeigt auch nach der Adrenalinwirkung ihren Einfluss wie gewöhnlich. An diesem Organe kann nicht nachgewiesen werden, dass Desoxycholsäure auf die Wirkung des Adrenalins irgend welche hemmenden Einflüsse ausübt.

5. Beim Zusammenwirken von Desoxycholsäure und Adrenalin bei dem Gefäß und dem Uterus tritt weder Synergismus noch Summation der Wirkung auf.

Literatur.

- ¹ *Kehrer*, Arch. f. Gynäk. Bd. 84, S. 667, 1908. — ² *Okamoto*, Kyoto-Igakkai-Zasshi Bd. 15, Nr. 3, S. 65, 1918. — ³ *Yoshio Takahashi*, Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 440, S. 949, 1926. — ⁴ *Honjo*, Iji-Sinbun 1215, S. 817, 1927 (Japanisch). — ⁵ *Takahashi*, Biochem. Zeitschr. 149, S. 468, 1924. — ⁶ *Richard*, Biochem. Zeitschr. 166, S. 317, 1925. — ⁷ *Hosokawa*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 39, Nr. 5, S. 593, 1927. — ⁸ *Teiji Okamura*, Journ. of Bioch. 9, S. 271 u. 445, 1928. — ⁹ *Misaki*, Journ. of Bioch. 8, S. 235, 1927. — ¹⁰ *Horsters u. Rothmann*, Arch. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 142, S. 261, 1929. — ¹¹ *Sekitoo*, Journ. of Bioch. 11, S. 391, 1930; *ibid.* 12, S. 59, 1930. — ¹² *Tappeiner, H.*, Sitzungsberichte d. Kais. Akad. z. Wien. 77, S. 281, 1878. — ¹³ *Croftan, A. C.*, Pflügers Arch. 90, S. 635, 1902. — ¹⁴ *Szilárd, P.*, Bioch. Zeitschr. 173, S. 440, 1926. — ¹⁵ *Rosenthal, Wislieki u. Pommernelle*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 122, S. 159, 1927. — ¹⁶ *Tashiro*, Journ. of Biolog. Chem. 63, S. 64, 1925. — ¹⁷ *Katayama*, Arch. of internal Med. 42, S. 916, 1928. — ¹⁸ *Krawkow-Pissemiski*, Arch. f. ges. Physiol. Bd. 156, S. 426, 1914. — ¹⁹ *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 225, 1920. — ²⁰ *Yamaguchi*, Nishin-Igaku Jg. 11, Nr. 7, 1922 (Japanisch). — ²¹ *Fujita*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 39, S. 400, 1927. — ²² *Müller*, Pflügers Arch. Bd. 134, S. 289, 1910. — ²³ *Ozaki*, Acta Schol. med. Univ. imp. Kioto Vol. 2, S. 143, 1918. — ²⁴ *Kehrer*, Arch. f. Gynäk. Bd. 84, S. 687, 1908. — ²⁵ *Okamoto*, Kyoto-Igakkai-Zasshi Bd. 15, Nr. 3, S. 65, 1918. — ²⁶ *Okamoto*, Acta Schol. med. Univers. imp. Kioto Vol. 2, p. 307, 1918. — ²⁷ *Yuki u. Yamamoto*, Kyoto-Igakkai-Zasshi Bd. 17, S. 1435, 1920. — ²⁸ *Göhara*, Acta Scholae med. Univ. imp. Kioto Vol. 3, S. 363, 1920. — ²⁹ *Yamauchi*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 39, Nr. 11 (Nr. 454), S. 1789, 1927. — ³⁰ *Schultheis, H.*, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 87, S. 614, 1924.