

Acta Medica Okayama

Volume 1, Issue 1

1929

Article 2

DEZEMBER 1928

Analyse der Natur einiger uteruserregender Gifte hinsichtlich ihrer Wirkung mit Hilfe von Yohimbin

Masashi Yamauchi*

*Okayama University,

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

Analyse der Natur einiger uteruserregender Gifte hinsichtlich ihrer Wirkung mit Hilfe von Yohimbin*

Masashi Yamauchi

Abstract

Es wurde am Kaninchenuterus durch Behandlung mit Yohimbin die erregende Wirkung des Adrenalons, Tyramins, Histamins, Phenylathylamins, Tetrahydro- β -naphthylamins, Pituitrins und Calciums analysiert. 1. Die erregende Wirkung des Adrenalons ist, ebenso wie die hemmende, sympathischer Natur. 2. An der Erregung durch Tetrahydro- β -naphthylamin scheint auer der vorwiegenden Muskelwirkung auch eine sympathische Wirkung beteiligt zu sein, die letztere wurde aber wegen ihrer Verdeckung durch die erstere bisher an diesem Organe nicht nachgewiesen. 3. Phenylathylamin ubt manchmal auf den Kaninchenuterus eine hemmende Wirkung aus, die nach meiner Auffaung auf einer Erregung der hemmenden Sympathikusfasern beruht. 4. Die erregende Wirkung der 5 Gifte, Tyramin, Phenylathylamin, Pituitrin, Histamin und Kalzium, am Kaninchenuterus beruht auf derjenigen auf die Muskeln selbst. Da aber die hemmende Wirkung dieser Gifte, welche am Kaninchenuterus in gewien Zustanden und auch bei anderen Tieren nachgewiesen werden kann, als eine Wirkung sympathischer Natur anzusehen ist, so ist es sehr wahrscheinlich, da diese Gifte auch den fordernden Sympathikus mitangreifen, wenn sich auch dres hier wegen starker Erregung des Muskels nicht nachweisen lat. Nach den Resultaten scheint das Yohimbin in dieser Beziehung fast dieselben Dienste zu leisten wie das Atropin. Doch hat es den Vorteil, da es in den Dosen, welche die neuromuskulare Verbindung der fordernden Sympathikusfasern lahmen keine Muskellahmung hervorruft, obwohl wir, gerade bei uns, ziemlich oft solche Preparate des Atropins antreffen, welche die glatten Muskeln sehr fruh lahmend angreifen.

(Aus dem pharmakologischen Institut der medizinischen Universität
Okayama. Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima.)

**Analyse der Natur einiger uteruserregender Gifte
hinsichtlich ihrer Wirkung mit Hilfe
von Yohimbin.**

Von

Masashi Yamauchi.

Eingegangen am 26. November 1927.

Es ist zwar schon bekannt, dass folgende Gifte eine Wirkung auf den Sympathikus haben und auf den Uterus verschiedener Tiere unter Umständen erregend wirken: Adrenalin, Tyramin, Histamin, Phenyläthylamin, Tetrahydro- β -naphthylamin (Tetra), Pituitrin und Kalzium, aber über die Wirkungsweise dieser einzelnen Gifte besteht bisher bei vielen Autoren Meinungsverschiedenheit. Dale und Dixon¹⁾ nahmen an, dass das Tyramin eine Erregung der sympathischen Nervenendigungen hervorruft und infolgedessen am Kaninchen und an der trächtigen Katze eine Uteruskontraktion, dagegen an der nichtträchtigen Katze eine Uteruserschlaffung bedingt. In neuerer Zeit wurde hingegen von Tomimaga²⁾ konstatiert, dass die Uteruskontraktion durch Tyramin und ebenfalls durch Phenyläthylamin, wie sie unter anderen am Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet wird, auf die Erregung des Muskels zurückzuführen ist, während die Uteruserschlaffung nach diesen Giften, die bei virginaler und nichtträchtiger Katze und virginalem Hunde gesehen wird, auf der Erregung der hemmenden Sympathikusendigungen beruht. Als Beweis hierfür zog er die Tatsache heran, dass die Kontraktion der genannten Uteri durch Atropin gar nicht beeinflusst wird. Er hat ferner diese Behauptung durch die Tatsachen bestätigt, dass die erregende Wirkung des Tyramins wie die des Bariums der Lähmung durch Papaverin und weinsaures Kupferoxydnatron bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt, und dass Tyramin auch bei starker Vergiftung durch Chloralhydrat, wo Adrenalin versagt, noch antagonistisch wirksam ist. Die erregende Wirkung des Tetras am Kaninchenuterus wurde von Tanaka³⁾ durch den Einfluss des Atropins sowie des Skopolamins auf die Muskelwirkung bewiesen. Fujita⁴⁾ hat mittels Atropinbehandlung nachgewiesen, dass Adrenalin zwar in sehr grossen Dosen ebenso wie Tyramin und Tetra am Kaninchen- und Meerschweinchenuterus durch Reizung des Muskels kontrahierend wirkt, dass aber die Erregung dieser beiden Uteri bei nicht so grossen

Dosen Adrenalon von den fördernden sympathischen Fasern ausgeht. Betreffs der Wirkung des Kalziums hat *Zondek*⁵⁾ am ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus beobachtet, dass diese der des Adrenalins analog ist, und infolgedessen behauptet er, dass ihr Angriffspunkt an den sympathischen Nervenendigungen sitze. Dass das Pituitrin am Uterus die sympathischen Nervenendigungen angreift, wurde von *Hochwart* und *Fröhlich*⁶⁾ mitgeteilt, und dem wurde von *Fawcett*⁷⁾ zugestimmt. Nach *Takahashi*⁸⁾ bewirken Kalzium, Pituitrin und Histamin bei dem Kaninchenuterus hauptsächlich eine Kontraktion. Er führt die fördernde Wirkung dieser Gifte hauptsächlich auf die Reizung des Muskels zurück. Er hat aber die hemmende Wirkung des Pituitrins und des Kalziums, wie sie sich am Uterus im ersten Stadium der Schwangerschaft und unter gewissen Bedingungen nachweisen lässt, auf die Erregung der hemmenden Fasern des Sympathikus zurückgeführt. Jedoch hat er nach den Versuchsergebnissen am Uterus der Katze und Ratte und aus der vergleichenden Beobachtung des Einflusses, den die Verschiebung des Ca-gehaltes in der Nährlösung auf die Uteruswirkung dieser Gifte und des Adrenalins ausübt, behauptet, dass als eine Ursache für die erregende Wirkung der oben erwähnten Gifte eine Reizung der fördernden Sympathikusfasern nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Die Ansicht von *Takahashi* stimmt teilweise mit der der folgenden zwei Autoren überein. *Yamaguchi*⁹⁾ hat mitgeteilt, dass die durch kleine Dosen Kalzium am mit Ca-freier Ringerlösung genährten Uterus hervorgerufene hemmende Wirkung auf der Erregung der hemmenden Sympathikusfasern beruht. Nach *Hara*¹⁰⁾ wirkt das Pituitrin durch die Reizung des Muskels selbst erregend, und durch die Erregung der hemmenden sympathischen Nervenendigungen hemmend.

Aus der obigen Zusammenstellung ergibt sich mit grosser Sicherheit, dass die erregende Wirkung der oben genannten sieben Gifte mit Ausnahme von Adrenalon in jedem Falle hauptsächlich auf der Reizung des Muskels beruht. Aber es scheint mir noch nicht ganz sicher zu sein, ob dabei der fördernde Sympathikus auch mitangegriffen wird, wie das *Takahashi* schon bei Kalzium und Pituitrin annahm. Da die sympathische Wirkung dieser Gifte an anderen Organen, wie z. B. am Darm, ja sogar selbst am betreffenden Organe beim Auftreten der hemmenden Wirkung nachgewiesen worden ist, so ist es leicht zu vermuten, dass die Gifte auch bei der erregenden Wirkung am Uterus den Sympathikus beeinflussen können.

Nun ist nach meiner vorigen Untersuchung über die periphere Wirkung des Yohimbins bekannt, dass man mit diesem Gift die Erregung des Muskels und des Parasympathikus ausschliessen kann, weil das Yohimbin die Erregung der sympathischen fördernden Fasern

elektiv aufhebt. Deshalb wurde in vorliegender Arbeit mit grossem Interesse und grosser Erwartung das Yohimbin im Vergleich zu Atropin angewendet, um zu untersuchen, ob bei der durch diese Gifte herbeigeführten Uteruskontraktion eine Wirkung auf die fördernden sympathischen Fasern in Wirklichkeit vorhanden ist oder nicht, und bis zu welchem Grade sie nachweisbar ist.

Experimente.

Die Experimente wurden nur am ausgeschnittenen, teils graviden teils nichtgraviden Kaninchenuterus angestellt. Die Uteri wurden nach *Fühner* in 100 ccm körperwarmer Ringer-Locke-Lösung suspendiert. Die Dosis der Gifte ist immer in g zu 100 ccm Nährlösung angegeben.

Die erregende Dosis dieser Gifte am Kaninchenuterus zeigt nach neuen Autoren, die genaue Untersuchungen angestellt haben, folgende Tabelle:

| Autor | Substanz | erregende Minimaldosis (g im 100 ccm) |
|------------------|---|---|
| <i>Fujita</i> | Adrenalon | bei nichtgravid. 0.003 (aber in kleineren Dosen) „ gravid. 0.01 (hemmende Wirkung) |
| <i>Tominaga</i> | Tyramin Phenyläthylamin | 0.0005 0.0005 |
| <i>Takahashi</i> | Histamin Pituitrin Kalzium Tetra | 0.00001—0.00005 0.001 —0.01 0.001 —0.005 0.0005 —0.001 |

Ich untersuchte diese Gifte in folgendem Mengenumfang: Adrenalon in 0.0001—0.05 g, Tyramin in 0.0005—0.02 g, Histamin in 0.0002—0.005 g, Phenyläthylamin in 0.002—0.01 g, Tetra in 0.002—0.02 g, Pituitrin in 0.002—0.2 g, Kalzium (6 H₂O enthaltendes Chlorkalzium) in 0.002—0.05 g.

Das Adrenalon wirkt meistens in grossen Dosen, wie 0.02—0.05 g, erregend, in kleinen, wie 0.0005 g, hemmend, in mittleren bald erregend bald hemmend, während es beim Uterus in der ersten Zeit des Wochenbettes seltsamer Weise in 0.02—0.05 g auch eine hemmende Wirkung zeigen konnte. Andere Gifte wirken in der Regel in genannten Dosen erregend. Bei kleinen Dosen ist diese erregende Wirkung meistens so schwach, dass die automatischen Bewegungen sich nur etwas verstärken, aber bei grossen wird der Uterus mit Tonuserhöhung deutlich kontrahiert, sodass zuweilen eine Kontraktur beobachtet wurde. Die Wirkung des Kalziums pflegte langsam aufzutreten. Pituitrin zeigte nicht selten vor der Erregung eine geringe Hemmung. Ausnahmsweise

wurden folgende zwei Fälle beobachtet; in einem Falle wirkte Tyramin in 0.002 g hemmend, indem die Pendelbewegungen sich verkleinerten und schliesslich verschwanden, im anderen Falle zeigte Tetra in 0.005 g nach schwacher Erregung eine deutliche Hemmung. Am durch Adrenalon, Tyramin und Tetra, wie oben erwähnt, gehemmten Uterus bewirkte das Pilocarpin (0.01—0.02 g) wie gewöhnlich eine deutliche Kontraktion.

Die erregende Wirkung des Adrenalons (0.02—0.05 g) wird durch eine gewisse Dosis Atropin (0.002—0.005 g) deutlich gehemmt, aber die der anderen Gifte durch verschiedene Dosen Atropin (0.0002—0.005 g) nicht, wenigstens nicht deutlich, während nur die Erregung nach Tetra durch das Atropin, in seltenen Fällen, schwach hemmend beeinflusst wurde.

Nun wurde der Einfluss des Yohimbins auf diese erregende Wirkung untersucht. Die erregende Wirkung des Adrenalons (0.001—0.05 g) wird durch das Yohimbin (z. B. 0.0005 g, 0.002 g) ebenso wie durch das Atropin in verschiedenem Grade gehemmt, wenngleich das Yohimbin in grösseren Dosen auch selbst die Erregung des Muskels herbeiführen kann (Fig. 1. A und 2. A). Wenn das Yohimbin vorher eine Erregung hervorgerufen hat, wirkt das Adrenalon in sonst erregenden Dosen hemmend, also wird die Wirkung umgekehrt (Fig. 1. B. und 2. B) (Hierbei wirkt das Adrenalon in hemmenden kleineren Dosen natürlich hemmend). Aber nach einer kleinen Dosis Yohimbin ist die Wirkung grösserer Dosen Adrenalon noch eine erregende.

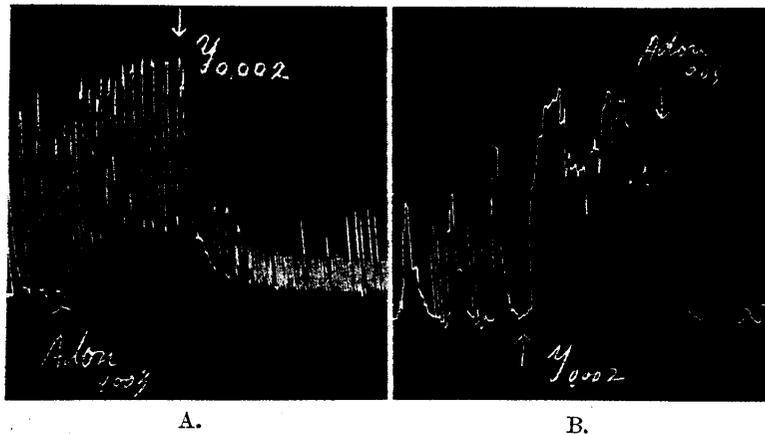


Fig. 1. Kaninchenuterus (nichtgravid.)
 A. ↑ Adon = 0.003% Adrenalon. hydrochloric.
 ↓ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 B. ↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 ↓ Adon = 0.05% Adrenalon. hydrochloric.

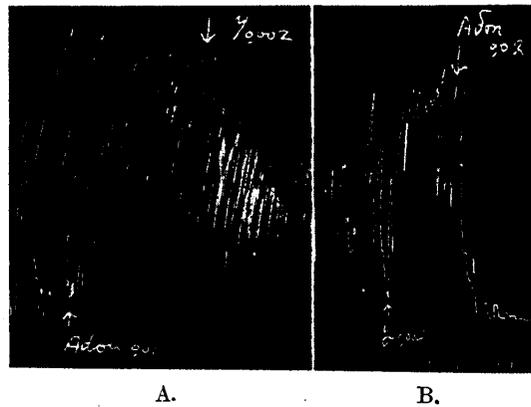


Fig. 2. Kaninchenuterus (gravid.)
 A. ↑ Adon = 0.01% Adrenalon. hydrochloric.
 ↓ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 B. ↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 ↓ Adon = 0.02% Adrenalon. hydrochloric.
 Zeitmarken je 1 Minute.

Wenn man eine erregende Dosis Yohimbin, wie 0.002 g, mit einer erregenden Dosis Adrenalon, wie 0.02 g, Dosen, die zuvor schon geprüft waren, wirken lässt, so wird zuerst eine deutliche Erregung und dann eine Hemmung beobachtet.

Die erregende Wirkung der anderen Gifte wurde auch ebenso wie bei Adrenalon durch Vor- und Nachbehandlung mit Yohimbin in verschiedenen Dosen genau untersucht. Es wurde konstatiert, dass diese Erregungen in den meisten Fällen durch das Yohimbin nicht, wenigstens nicht deutlich, antagonistisch, sondern mehr summierend beeinflusst wurden. Aber die erregende Wirkung des Tetras konnte zuweilen am nichtgraviden Uterus durch das Yohimbin wie bei Adrenalon antagonistisch beeinflusst werden (Fig. 3. A und B). Auch wirkte das Yohimbin nur in einem Falle nach Phenyläthylamin sehr schwach hemmend.

Bei der Hemmung durch kleine Dosen Adrenalon, wie 0.0001—0.001 g, ruft der Zusatz von Yohimbin sowohl auf Grund des Mengenverhältnisses beider Gifte als auch auf Grund des Zeitunterschiedes zwischen der Einwirkung beider Gifte entweder keine oder eine erregende Wirkung hervor. Bei der Zusammenwirkung dieser Dosen Adrenalon mit grösseren Dosen Yohimbin, wie 0.002 g, tritt die erregende Yohimbinwirkung in den Vordergrund.

Das Phenyläthylamin zeigte ferner nach Yohimbin am nichtgraviden Uterus in kleinen Dosen häufig, in grossen bisweilen, eine Hemmung oder eine vor der Erregung auftretende Hemmung (Fig. 4).

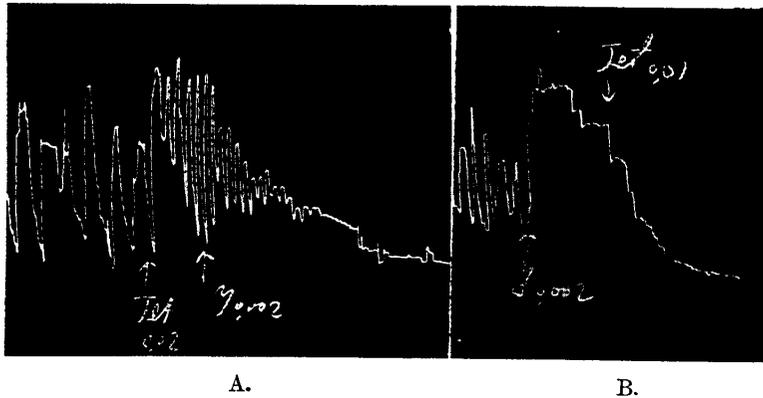


Fig. 3. Kaninchenuterus (nichtgravid).

- A. ↑ Tet = 0.02% Tetrahydro-β-naphthylamin. hydrochloric.
 ↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
- B. ↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 ↓ Tet = 0.01% Tetrahydro-β-naphthylamin. hydrochloric.

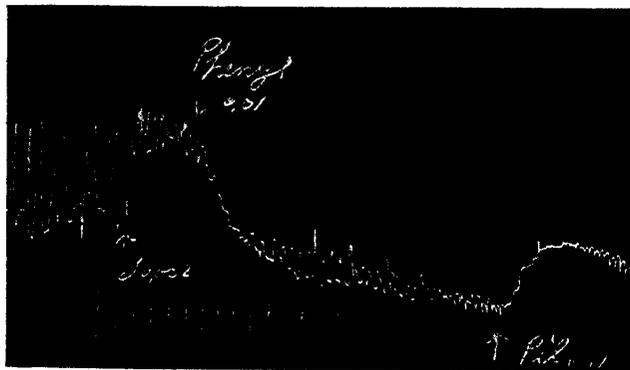


Fig. 4. Kaninchenuterus (nichtgravid).

- ↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochloric.
 ↓ Phenyl = 0.01% Phenyläthylamin. hydrochloric.
 ↑ Pil = 0.01% Pilocarpin. hydrochloric.
 Zeitmarken je 1 Minute.

Bei der Hemmung, die bei Adrenalon, Tetra und Phenyläthylamin, wie oben erwähnt, beobachtet wurde, bedingte das Pilocarpin (0.01 g) wie gewöhnlich eine deutliche Uteruskontraktion.

Wenn man die erregende Dosis dieser Gifte mit derjenigen des Yohimbins zusammenwirken lässt, so wird selbstverständlich in keinem Falle eine Hemmung, wie man sie beim Adrenalon sieht, sondern eine beträchtliche Erregung beobachtet. Dabei ist die Intensität der Uteruskontraktion je nach den Dosen beider Gifte verschieden. Wenn die Dosen beider Gifte gross sind, so kann eine kontrakturartige Erregung

oder eine sich der Kontraktur anschliessende, langsame Hemmung auftreten.

Nach obigen Versuchsergebnissen will ich die erregende Wirkung dieser Gifte in folgender Weise erläutern. Die erregende Wirkung des Adrenalons ist auf die Reizung der sympathischen fördernden Fasern zurückzuführen, denn diese Wirkung wird durch das Yohimbin wie durch das Atropin aufgehoben. Dass bei der Erregung durch Adrenalon gleichzeitig auch eine Erregung der hemmenden Sympathicusfasern vorliegt, ist daraus leicht zu entnehmen, dass die Wirkung nach Yohimbin umgekehrt wird. Die hemmende Wirkung des Adrenalons bei kleineren Dosen scheint mir auch, wie *Fujita* angenommen hat, auf der Erregung der hemmenden Sympathikusfasern zu beruhen.

Die erregende Wirkung des Tetras scheint grösstenteils auf der Erregung der Muskeln selbst deshalb zu beruhen, weil diese Wirkung meistens durch das Yohimbin wie durch das Atropin nicht antagonistisch beeinflusst wird. Jedoch ist nicht ohne weiteres auszuschliessen, dass Tetra ausser seiner Wirkung auf die Muskeln auch eine solche auf die sympathischen Nervendigungen besitzt; denn ich sah seine Wirkung durch das Yohimbin und auch durch das Atropin nur selten schwach gehemmt. Die erregende Wirkung des Phenyläthylamins wird ebenfalls auf eine muskuläre Wirkung zurückgeführt, weil sie nicht durch Yohimbin oder Atropin gehemmt werden kann. Dass das Phenyläthylamin, besonders in kleinen Dosen, nach Yohimbin hemmend wirken kann, und dass seine erregende Wirkung in einem Falle durch das Atropin schwach gehemmt wurde, lässt aber auch hier eine Sympathikuswirkung des Phenyläthylamins annehmen. Diese Hemmung ist nicht auf die Wirkung des Yohimbins zurückzuführen, weil es allein beim Versuche niemals hemmend wirkte. Diese sympathische hemmende Wirkung des Phenyläthylamins kann bei grossen Dosen viel schwerer nachgewiesen werden, weil die erregende Wirkung vorwiegend den Muskel trifft. Dass diese Hemmung von den sympathischen hemmenden Fasern ausgeht, findet seine Bestätigung darin, dass dabei Pilocarpin noch gewöhnlich wirksam ist.

Die erregende Wirkung der anderen vier Gifte, Tyramin, Histamin, Pituitrin und Kalzium, wird weder durch das Atropin noch durch das Yohimbin gehemmt, sodass anzunehmen ist, dass diese Wirkung, wie die Autoren bisher auch behauptet haben, auf den Muskeln selbst beruht.

Es ist von Interesse, dass dieses Wirkungsverhältnis zwischen Pituitrin und Yohimbin dem Resultate von *Tokiedas*¹²⁾ Versuchen analog ist, nach denen die durch das Pituitrin bei dem nichtgraviden Kaninchenuterus aufgetretene erregende Wirkung von Ergotoxin, dessen Wirkung der des Yohimbins sehr ähnelt, nicht beeinflusst wird.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.

Es wurde am Kaninchenuterus durch Behandlung mit Yohimbin die erregende Wirkung des Adrenalons, Tyramins, Histamins, Phenyläthylamins, Tetrahydro- β -naphthylamins, Pituitrins und Calciums analysiert.

1. Die erregende Wirkung des Adrenalons ist, ebenso wie die hemmende, sympathischer Natur.

2. An der Erregung durch Tetrahydro- β -naphthylamin scheint ausser der vorwiegenden Muskelwirkung auch eine sympathische Wirkung beteiligt zu sein, die letztere wurde aber wegen ihrer Verdeckung durch die erstere bisher an diesem Organe nicht nachgewiesen.

3. Phenyläthylamin übt manchmal auf den Kaninchenuterus eine hemmende Wirkung aus, die nach meiner Auffassung auf einer Erregung der hemmenden Sympathikusfasern beruht.

4. Die erregende Wirkung der 5 Gifte, Tyramin, Phenyläthylamin, Pituitrin, Histamin und Kalzium, am Kaninchenuterus beruht auf derjenigen auf die Muskeln selbst. Da aber die hemmende Wirkung dieser Gifte, welche am Kaninchenuterus in gewissen Zuständen und auch bei anderen Tieren nachgewiesen werden kann, als eine Wirkung sympathischer Natur anzusehen ist, so ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Gifte auch den fördernden Sympathikus mitangreifen, wenn sich auch dies hier wegen starker Erregung des Muskels nicht nachweisen lässt.

Nach den Resultaten scheint das Yohimbin in dieser Beziehung fast dieselben Dienste zu leisten wie das Atropin. Doch hat es den Vorteil, dass es in den Dosen, welche die neuromuskuläre Verbindung der fördernden Sympathikusfasern lähmen keine Muskellähmung hervorruft, obwohl wir, gerade bei uns, ziemlich oft solche Präparate des Atropins antreffen, welche die glatten Muskeln sehr früh lähmend angreifen.

Literatur.

- ¹ Dale u. Dixon, Journ. of Physiol. Vol. 39, P. 25, 1909. — ² Tominaga, Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 404—405, 1923 u. Nr. 409, 1924. — ³ Tanaka, ebenda Nr. 423, 1925. ⁴ Fujita, ebenda Nr. 446, 1927. — ⁵ Zondek, Deut. med. Wochenschr. Jahrg. 1921, Nr. 59, S. 1520. — ⁶ Hochwart u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 347, 1910. — ⁷ Fawcett, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 39, P. 154, 1916. — ⁸ Takahashi, Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 447 1927. — ⁹ Yamaguchi, Nanman-Igaku-Zasshi Vol. 12, Nr. 4, P. 1, 1924. — ¹⁰ Hara, Taisho-Fujinkwagaku-Kaiho Vol. 8, 156, 1920. — ¹¹ Yamauchi, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 39, Nr. 10 (Nr. 454) 1927. — ¹² Toki-eda, Folia Pharm. Japonica Vol. V, Fasc. I, II, P. 136, 1927.