

岡山醫學會雜誌第39年第10號 (第453號)

昭和2年10月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 39, Nr. 10 (Nr. 453), Oktober 1927

原 著

Über die Wechselwirkung zwischen Chinin und Adrenalin an überlebenden glattmuskeligen Organen, im Vergleich zu derjenigen zwischen Atropin und Adrenalin.

Von

Masao Fujita.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama.

(Vorstand; Prof. Dr. K. Okushima)

Eingegangen am 30. April 1927.

Einleitung.

Vom Standpunkt der Pharmakologie aus ist die spezifische Beziehung des Chinins zum Adrenalin von grossem Interesse. Starckenstein¹⁾ fand, dass, wenn eine bestimmte Menge Salizylsäure, benzoessäures Natrium, Antipyrin oder Chinin vorher angewandt worden ist, so wird die Adrenalinglykosurie verhindert und ausserdem durch das Adrenalin Erniedrigung des Blutdrucks herbeigeführt. Yamamoto²⁾ beobachtete, dass die Verengung der Froschschenkel- und Kaninchenohrgefässe nach Adrenalingabe durch Hinzufügung einer bestimmter Menge von Chinin aufgehoben wird, und wenn das Chinin zuerst angewandt wird, so findet durch Adrenalin keine Kontraktion statt, sondern sogar Erweiterung. Auch Kondo³⁾ bemerkte an Froschschenkelgefässen, dass die Vorbehandlung mit Chinin die Kontraktion der Blutgefässe durch Adrenalin verhinderte, während sie solche durch Barium nicht beeinträchtigt. Okamoto⁴⁾ beobachtete, dass Adrenalin am überlebenden Kaninchenuterus keine Erregung erzeugte, wenn vorher Chinin appliziert worden war. Obgleich die Menge des Adrenalins zur Erregung genügt hätte, trat im Gegenteil eine starke Hemmung ein.

Die oben erwähnten Versuche machen es wahrscheinlich, dass zwischen Chinin und Adrenalin ein ähnliches Verhältnis besteht, wie zwischen Ergotamin oder Atropin und

Adrenalin, nämlich dass das Chinin die Wirkung des Adrenalins aufhebt oder umkehrt. Indessen hatte ich früher am Kaninchenohr- und Froschschenkelgefäss gefunden, dass Chinin als Antagonist des Adrenalins dem Atropin unterlegen ist⁵⁾. Ich machte darum weiter genaue Untersuchungen über das Verhältnis der Wirkungen des Chinins und des Adrenalins an verschiedenen glattemuskuligen Organen; denn bisher sind, von Blutgefässen abgesehen, noch keine solchen Untersuchungen an glattemuskuligen Organen gemacht worden, ausgenommen Okamoto's Experimente am Uterus, deren Beschreibung ich aber unzulänglich fand.

Meine Untersuchung betrifft hauptsächlich folgende Punkte, nämlich:

Wie weit geht der Antagonismus zwischen Chinin und Adrenalin? und:

Wie gross ist der Unterschied dieser Wechselwirkung und der zwischen Atropin und Adrenalin? ferner:

Was ist der Einfluss auf den Parasympathikus und Muskel durch eine bestimmte Menge Chinin, die genügt, um die Gegenwirkung auf Adrenalin hervorzurufen?

Als Versuchstiere gebrauchte ich Kaninchen. Diesen wurden Uterus, Tuba, Vagina, Ligamentum rotundum, Harnblase, Samenleiter, und Darm herausgeschnitten und diese Organe in Lockescher Flüssigkeit am Leben erhalten. Die Experimente wurden nach Fühner's Methode ausgeführt, die allgemein bekannt ist, sodass ich auf eine Beschreibung derselben verzichten kann. Die Menge der Gifte sind immer in Prozenten angegeben.

Experimente.

I. Einfluss der Vorbehandlung mit Chinin auf die Adrenalinwirkung.

1. Versuche am Uterus.

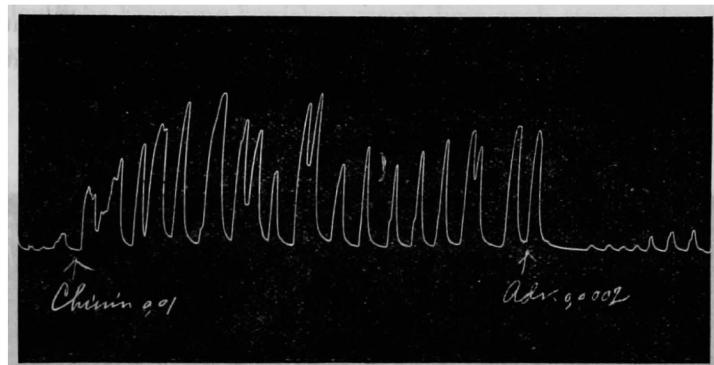
Chinin wurde schon früh als ein Mittel erkannt, das den Uterus zusammenzieht, und Cushny⁶⁾, Kurdinowski⁷⁾, Kehrer⁸⁾ und Sawako⁹⁾ haben alle diese Beobachtung am Kaninchenuterus gemacht. Okamoto aber fand, dass am nichtgraviden Kaninchenuterus keine Erregung, sondern eine allmählich auftretende Hemmung, am graviden dagegen eine starke Erregung hervorgerufen wurde.

Meine eigenen Versuchsergebnisse stimmen nicht mit den Okamoto's, sondern mit denen der anderen Autoren überein, nämlich, dass auch am nichtschwangeren Uterus 0.005—0.02% Chinin fast ausnahmslos Erregung hervorruft, wobei Vergrösserung der Pendelbewegungen oder Steigerung des Tonus konstatiert wird. Eine etwas grössere Menge, 0.02—0.03%, verursacht nach der Erregung ein langsames Zurückgehen des Tonus und der Pendelbewegungen und ihr allmähliches Verschwinden. Beim schwangeren Uterus ist die Erregung ausgesprochener, und wird in allen oben angegebenen Mengen eine dauernde Steigerung des Tonus hervorgerufen.

Obwohl das Adrenalin bekanntlich Zusammenziehung des Kaninchenuterus hervorruft, so findet man doch am schwangeren Uterus manchmal eine Hemmung.

Ich liess 0.001—0.005% Chinin auf den nichtschwangeren Uterus wirken, worauf ich sofort oder 10 und mehr Minuten später 0.0001—0.0003% Adrenalin anwandte, welche Mengen bekanntlich eine ausgesprochene Erregung bewirken. Ich bemerkte dabei noch eine deutliche Erregung durch Adrenalin, obgleich diese schwächer war als bei alleiniger Anwendung. Wenn ich aber die oben genannten Mengen Adrenalin auf den Uterus wirken liess, der durch 0.01—0.02% Chinin erregt worden war, so fand ich in den meisten Fällen gar keine Erregung, sogar Nachlassen und zeitweiliges Verschwinden der Bewegungen (Fig. 1), auch wenn in einigen allerdings noch schwache Erregung nachgewiesen wurde. Man sieht also

Fig. 1



Kaninchenuterus (nichtgravid.)

↑ Chininchlorhydrat 0.01%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0002%

Aufhebung oder Umkehrung der Adrenalinwirkung. Ich wandte darauf 0.01—0.02% Barium oder Pilocarpin an und sah darnach Erregung, obwohl diese schwächer war als bei alleiniger Anwendung letzterer. Ferner, wenn die Menge des Chinins über 0.03% ist, so wird vorübergehende Erregung bemerkt, welche bald in Lähmung übergeht, auf welche Adrenalin keine Wirkung mehr hat.

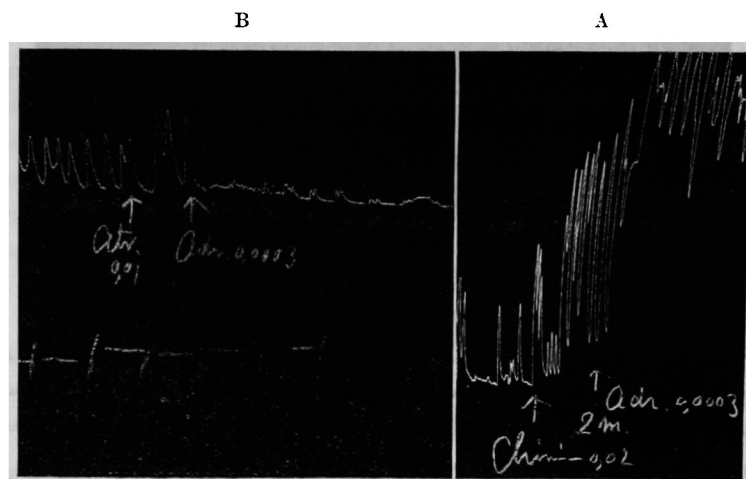
Am graviden Uterus ist der Antagonismus beider Mittel viel ausgesprochener als am nichtgraviden. Selbst nach 0.002—0.005% Chinin konnte die oben genannten Mengen Adrenalin oft eine Umkehrung der Wirkung hervorbringen. Auch nach 0.01—0.02% Chinin verursacht die oben genannten Mengen Adrenalin fast ausnahmslos eine ausgesprochene Umkehrung der Wirkung. Der Tonus fällt stufenweise schnell ab. 0.01—0.02% Barium oder Pilocarpin rufen hierauf eine deutliche Erregung, jedoch etwas schwächer als gewöhnlich. Am schwangeren Uterus konnte eine grössere Menge Chinin, wie 0.03%, im Gegensatz zum nichtgraviden eine langdauernde Steigerung des Tonus hervorrufen und ich bemerkte dann eine deutliche Umkehrung der Adrenalinwirkung.

Meine Erklärung dieser Tatsachen ist folgende: Obgleich Chinin an und für sich Erregung des Uterus bewirkt, so lähmt es auch die Endigungen der fördernden Sympathikusfasern, welche zugleich der Angriffspunkt des Adrenalins sind, und verhindert die Erregung, welche durch die oben genannten Endigungen stattfindet. Die Umkehrung der Adrenalinwirkung beruht ferner darauf, dass die Endigungen der hemmenden Sympathikusfasern, welche auch durch Adrenalin gereizt werden, durch Chinin weit weniger angegriffen werden.

Beim Vergleich des Antagonismus von Chinin gegen Adrenalin mit dem von Atropin bemerkte ich, dass nach Anwendung von 0.01—0.02% Atropin die oben genannten Mengen Adrenalin am schwangeren Uterus fast immer wie auch beim Chinin die umgekehrte Wirkung, am nichtgravidem dagegen noch häufiger als nach Chinin hervorruft. Hier bemerkte ich Erregung nach der Anwendung von Barium fast wie gewöhnlich, Pilokarpin dagegen hatte keine Wirkung, wie bekannt ist.

Ich untersuchte die oben erwähnte umgekehrte Wirkung des Adrenalins dahin, ob sie direkt nach der Anwendung des Chinins auftritt oder nach welcher Zeit sie eintritt. Ich liess zuerst gleichzeitig 0.01—0.02 % Chinin, die in den obigen Versuchen ausgesprochen gewirkt hatten, und 0.0001—0.0003% Adrenalin auf den Uterus wirken. Ich sah sofort nach der Anwendung die gewöhnliche Erregung durch Adrenalin. Hierauf wandte ich Adrenalin 2—3 Minuten nach dem Chinin an und bemerkte eine deutliche Erregung, obgleich etwas schwächer als gewöhnlich (Fig. 2—A). Bei einem Intervall von 5—6 Minuten dagegen trat

Fig. 2



Kaninchenuterus (Anfang d. Schwangerschaft)

- A. 0.0003% Adrenalinchlorhydrat 2 Minuten nach Vorbehandlung mit 0.02% Chininchlorhydrat, eine deutliche Tonussteigerung.
- B. 0.0003% Adrenalinchlorhydrat 1 Minute nach Vorbehandlung mit 0.01% Atropinsulfat, eine umgekehrte Wirkung.

die Umkehrung der Adrenalinwirkung auf. Wenn aber andere Erregungsmittel als Adrenalin angewandt wurde, z. B. Barium, Pilokarpin oder Strophanthin, so wurden niemals umgekehrte bzw. veränderte Wirkungen dieser Gifte beobachtet. Bei Anwendung kleinerer Dosen als 0.005% Chinin trat selbst nach einem Intervall von 10 und mehr Minuten die Umkehrung der Adrenalinwirkung nicht auf.

So konnte ich also feststellen, dass die Umkehrung der Wirkung des Adrenalins durch Chinin von der Wirkungsdauer sowohl wie von der absoluten Menge abhängig ist.

Andererseits, wenn 0.01—0.02% Atropin gleichzeitig mit den oben genannten Mengen Adrenalin angewandt wird, so bewirkt das letztere in den meisten Fällen immer noch Erregung, obgleich die Wirkung deutlich schwächer ist wie gewöhnlich. Nach 1—2 Minuten kann das Adrenalin keine Erregung mehr hervorbringen und die Umkehrung tritt auf (Fig. 2—B).

Also, nach Vorbehandlung des ausgeschnittenen Kaninchenuterus mit einer bestimmter Menge Chinin wird die Adrenalinwirkung umgekehrt, wie nach derjenigen mit Atropin das gleiche der Fall ist. Der Unterschied zwischen Chinin und Atropin ist aber der, dass die umgekehrte Wirkung des Adrenalins schon nach 1—2 Minuten nach der Behandlung mit Atropin, aber erst nach 5—6 Minuten nach der mit Chinin eintritt; ferner dass in der Zeit, wo die erregende Wirkung des Adrenalins durch Vorbehandlung mit Atropin zurückgehalten wird, Pilokarpin gar keine Wirkung und Barium fast wie gewöhnlich Erregung bewirkt, aber nach der Behandlung mit Chinin Pilokarpin und Barium eine deutliche Erregung bewirken, wenn diese auch etwas schwächer ist als bei alleiniger Anwendung.

2. Versuche an der Tuba.

Über die Wirkung des Adrenalins auf die Kaninchentuba besitzen wir bereits Goharas¹⁰⁾ Untersuchungen. Nach ihm bewirken kleinere Mengen Adrenalin an der nichtschwangeren Tuba Hemmung der Bewegungen und bestimmte grössere Mengen Erregung. An der Tuba des schwangeren Uterus wird dagegen stets Erregung hervorgerufen, niemals Hemmung der Bewegungen auch nach kleineren Mengen. Meine Ergebnisse stimmen mit denen von Gohara fast überein, nur fand ich, dass sein Resultat bei der nichtschwangeren Tuba nur für die virginale zutrifft. Die Tuba vom nichtvirginale und nichtschwangeren Uterus, wurde ebenso erregt wie die schwangere Tuba¹¹⁾.

Die Anwendung von 0.002—0.003% Chinin auf eine virginale Tuba bewirkt in den meisten Fällen Erregung, Zunahme der Bewegungen oder leichte Tonussteigerung. Wenn hierauf Adrenalin angewandt wird, in Mengen, die Hemmung erzeugen, wie 0.00005—0.0001%, so wird in den meisten Fällen eine schwache Hemmung bewirkt. Wenn es in erregenden Quantitäten angewandt wird, also über 0.0002%, so wird Erregung noch beobachtet, obgleich dieselbe schwächer ist als gewöhnlich, aber eine Umkehrung tritt nicht auf.

Die Tatsache, dass, obgleich beide Substanzen Erregung bewirken, nach Chinin die Erregung durch Adrenalin nachlässt, kann vielleicht so gedeutet werden: Chinin lähmt etwas die Endigungen der fördernden sympathischen Fasern.

Wenn die Menge des Chinins auf 0.005—0.007% erhöht wird, so folgt der vorübergehenden Erregung eine Hemmung, und die Bewegungen vermindern sich und hören manchmal ganz auf. Wenn hier Adrenalin angewandt wird, so bleibt die Wirkung aus; dasselbe ist bei Barium sowie Strophanthin.

An schwangeren Tuben verursacht 0.003—0.004% Chinin meistens Erregung. Wenn hier 0.00005—0.0002% Adrenalin, welche Menge bekanntlich gewöhnlich Erregung veranlasst, angewandt wird, so wird keine Erregung gesehen. Im Gegenteil tritt Hemmung ein. Wenn hier 0.01% Barium oder 0.002—0.005% Strophanthin angewandt wird, so ist noch Erregung zu sehen, obwohl schwächer als gewöhnlich. Diese Umkehrung der Adrenalinwirkung tritt ein, wenn es 5—6 Minuten nach dem Chinin angewandt wird, wie es auch beim Uterus der Fall ist.

Wenn ich 1—2 Minuten nach der Anwendung von 0.01% Atropin die oben genannten Mengen Adrenalin zu der Nährlösung hinzufügte, so zeigt sich die Umkehrung der Adrenalinwirkung nicht nur an schwangeren, sondern manchmal auch an vaginalen Tuben (Fig. 3). Barium oder Strophanthin konnte

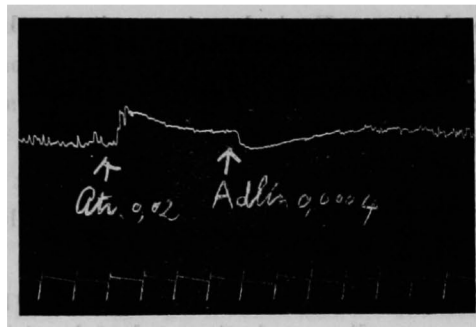


Fig. 3

Kaninchentuba (virginul)

↑ Atropinsulfat 0.02%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0004%

hier immer Erregung hervorbringen, wie gewöhnlich.

Aus den obigen Resultaten ersieht man, dass an der vaginalen Tuba die Vorbehandlung mit Chinin in bestimmten Mengen die Erregung durch Adrenalin bis zu einem gewissen Grade verhindern kann, dass sie aber keine Umkehrung der Adrenalinwirkung bedingt. In höheren Dosen lähmt Chinin den Muskel selbst, und hebt somit nicht nur die Wirkung des Adrenalins, sondern auch die von Barium oder Pilocarpin auf. Aber an der schwangeren Tuba kann Chinin in den Mengen, die die Muskellähmung zu erzeugen nicht ausreichen, die Umkehrung der Adrenalinwirkung herbeiführen. Diese tritt, wie es beim Uterus der Fall war, bei Anwendung des Adrenalins 5–6 Minuten nach der Behandlung mit Chinin ein. Bei der Anwendung von Atropin aber tritt die Umkehrung der Adrenalinwirkung nicht nur an der schwangeren Tuba, sondern manchmal auch an der vaginalen auf, und zwar schon 1–2 Minuten nach der Vorbehandlung mit Atropin.

Wir sehen also, dass auch an der Tuba, wie am Uterus, ein Antagonismus des Chinins gegen Adrenalin besteht, wie des Atropin gegen das letztere. Chinin aber hat eine stärkere Wahlverwandschaft zum Muskel, infolgedessen steht es dem Atropin in seiner umkehrenden Wirkung des Adrenalins nach.

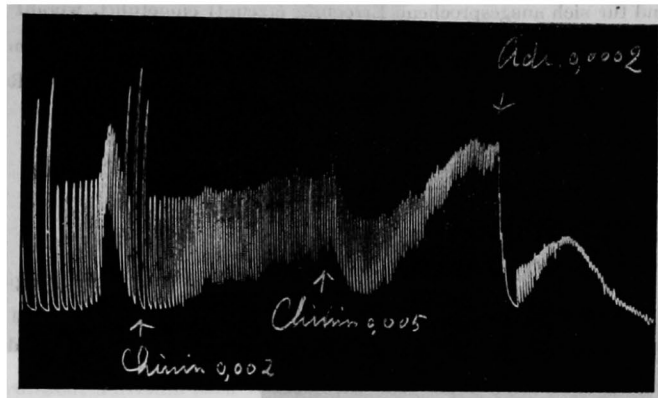
3. Versuche am Ligamentum rotundum.

Die Tatsache, dass Adrenalin am vaginalen Lig. rotundum meistens Hemmung und am schwangeren meistens Erregung hervorruft, ist durch meine Versuche festgestellt worden¹¹⁾. Chinin verursacht am nichtgravidem Lig. rotundum in kleinen Mengen wie 0.002–0.004% meistens Erregung, dagegen Hemmung nach grösseren Mengen. Am schwangeren Lig. rotundum sind die Erfolge meistens die gleichen.

Am vaginalen Lig. rotundum an welchem Adrenalin Hemmung erzeugt hat, bewirkt 0.002–0.004% Chinin ebenfalls Hemmung der Bewegungen.

Ich wandte 0.0001–0.0003% Adrenalin an, welches gewöhnlich Erregung am schwangeren Lig. rotundum hervorruft, nachdem dasselbe durch 0.003–0.005% Chinin erregt worden war. Hierbei trat meist die umgekehrte Wirkung auf und der Tonus fiel (Fig. 4). Nach einigen bis 10 und mehr Minuten stieg der Tonus in den meisten Fällen allmählich wieder. Wenn ich 0.008–0.01% Barium oder 0.005% Strophantin anwandte, nachdem die hemmende Wirkung des Adrenalins eingetreten war, bemerkte ich Erregung, die nur etwas schwächer als gewöhnlich war. Und dass die Umkehrung der Adrenalinwirkung erst nach 5–6

Fig. 4



Lig. rotundum d. Kaninchens (Ende
d. Schwangerschaft)

↑ Chininchlorhydrat 0.002%

↑ Chininchlorhydrat 0.005%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0002%

Minuten nach der Einführung des Chinins auftritt, stimmt mit den Beobachtungen am Uterus etc. überein.

Wenn die oben genannten Mengen Adrenalin auf das schwangere Lig. rotundum 1—2 Minuten nach der Behandlung mit 0.01—0.02% Atropin angewandt werden, so tritt die Umkehrung der Adrenalinwirkung ein, wie nach Chinin. Aber in diesem Falle bewirkt Barium oder Strophantin stärkere Erregung als nach Chinin.

Also: Auch am Lig. rotundum wird die Adrenalinwirkung durch die Vorbehandlung mit bestimmten Mengen Chinin in eine Hemmung verwandelt, das Verhältniss des Atropins gegen Adrenalinwirkung ist ebenfalls dasselbe wie am Uterus und an der Tuba. Ich beobachtete also auch am Lig. rotundum, dass Chinin elektiv die fördernden Sympathikusfasern lähmt, während es in den angegebenen Mengen die hemmenden Sympathikusfasern nicht merklich beeinträchtigt: Hierin stimmt also das Chinin mit dem Atropin überein.

4. Versuche an der Vagina.

Nach Kehrer, Waddell¹²⁾ und Gohara¹³⁾ wirkt Adrenalin auf die ausgeschnittene Kaninchenvagina erregend. Waddell beobachtete, dass Adrenalin nach der Vorbehandlung mit Ergotoxin eine Hemmung an der Kaninchenvagina veranlasst, also seiner gewöhnlichen Wirkung entgegengesetzt. Gohara bemerkte die Umkehrung der Adrenalinwirkung auch nach Vorbehandlung mit Atropin.

Wie verhält sich nun das Chinin zum Adrenalin in diesem Organ? Ich gebrauchte meist die wohlentwickelte virginal Vagina und die Vagina eines erstmalig schwangeren Uterus; denn ihre Bewegungen sind ausgiebiger als die von mehrmals trächtig gewesenen.

Meine Versuche zeigten dieselben Resultate wie die der oben genannten Autoren, nämlich: Adrenalin bewirkte Erregung der Vagina.

5—6 Minuten nach der Vorbehandlung mit 0.003—0.006% Chinin wurde 0.0001—0.0003% Adrenalin (welche Menge an und für sich ausgesprochene Erregung erzeugt) eingeführt, worauf ich bemerkte, dass die kontrahierende Wirkung des Adrenalins versagte. Es trat im Gegenteil eine **Hemmung** ein, Verkleinerung und Verschwinden der Bewegungen (Fig. 5). Hierauf konnte 0.01—0.02% Barium die Erregung

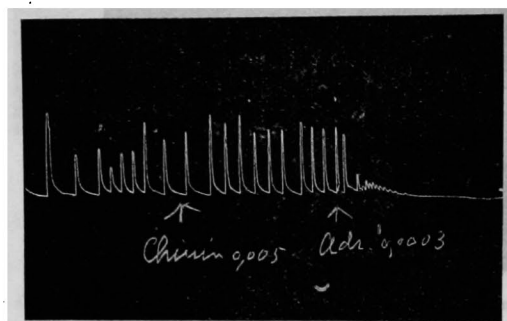


Fig. 5

Kaninchenvagina (virginal)

↑ Chininchlorhydrat 0.005%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0003%

wiederherstellen, jedoch schwächer als gewöhnlich. Die Umkehrung der Adrenalinwirkung tritt aber erst ein, wenn die Vorbehandlung mit Chinin 5—6 Minuten vorher erfolgt war, genau wie in den vorhergehenden Versuchen.

Die Vorbehandlung mit 0.01—0.02% Atropin verursachte auch die Umkehrung der Adrenalinwirkung, aber Barium verursacht hierbei grössere Erregung als nach Chinin.

Die Resultate sind bei der nichtschwangeren und bei der schwangeren Vagina die gleichen.

Also: Auch die Vagina verhält sich diesen Stoffen gegenüber wie die vorher genannten Organe. Die Anwendung von Adrenalin 5—6 Minuten nach der Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin erzeugt umgekehrte Wirkung.

5. Versuche an der Harnblase.

An der Kaninchenharnblase stimmen Detrusor und Trigonum in ihrem Verhalten gegen Adrenalin nicht überein. Adrenalin verursacht Hemmung am Detrusor (Ikoma¹⁴) Tamura¹⁵) etc.), aber am Trigonum bemerkten Böhmighaus¹⁶) und Ikoma Erregung, Yamauchi¹⁷) dagegen Hemmung nach kleinen Mengen, aber ebenfalls Erregung nach grösseren Mengen. Meine einigen Versuchsergebnisse stimmen mit denen Yamauchis überein.

Meine Anwendung von 0.005—0.02% Chinin auf den Detrusor verursachte Hemmung. Wenn nun 0.0003% Adrenalin angewandt wurde, so dauert die Hemmung an, aber Pilokarpin verursachte eine ausgesprochene Erregung.

Nachdem das Trigonum mit 0.003—0.01% Chinin vorbehandelt worden war, verursachte die Anwendung der schwächenden Menge Adrenalin, also 0.00005—0.0001%, noch meistens schwache hemmende Wirkung, aber erregende Menge Adrenalin, wie 0.0002—0.0003%, erzeugte die umgekehrte Wirkung, Tonusabfall oder Verschwinden der Bewegungen (Fig. 6). Wenn hier 0.01—0.02% Barium oder Pilokarpin angewandt werden, so tritt Erregung ein, obwohl schwächer als gewöhnlich. Diese Umkehrung der Adrenalinwirkung tritt erst 5—6 Minuten nach der Vorbehandlung mit Chinin auf, wie in den vorhergehenden Fällen.

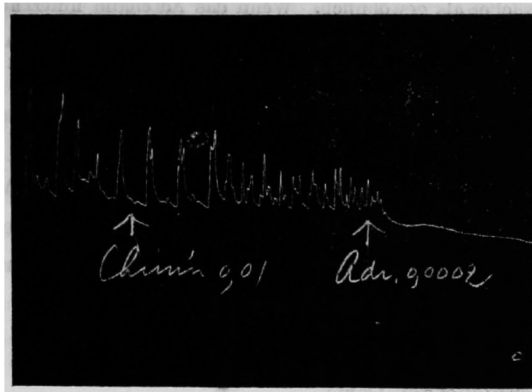


Fig. 6

Trigonum d. Kaninchenblase

↑ Chininchlorhydrat 0.01%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0002%

Am Detrusor verursacht Adrenalin nach Vorbehandlung mit Atropin ebenfalls hemmende Wirkung, wie mit Chinin. Hierauf hat Pilokarpin überhaupt keinen Einfluss. Am Trigonum tritt nach Vorbehandlung mit Atropin bei sonst erregender Menge Adrenalin die umgekehrte Wirkung auf, wie nach Chinin. Eine Abschwächung der Erregung durch Barium, wie wir sie bei Chinin sahen, ist aber hier nicht zu bemerken.

Also: Nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin verursacht eine hemmende Dosis Adrenalin am Trigonum ebenfalls Hemmung, aber eine erregende Dosis auch eine Hemmung, also eine umgekehrte Wirkung. So auch nach Atropin. Aber nach Chinin war die erregende Wirkung des Bariums in höheren Grade abgeschwächt als wie nach Atropin. Am Detrusor bleibt die hemmende Wirkung des Adrenalins auch nach der Vorbehandlung mit Chinin bestehen, ebenso nach Atropin; aber in diesem Fall veranlasst Pilokarpin ausgesprochene Erregung, welche Tatsache von der Wirkung nach Atropin abweicht.

6. Versuche am Samenleiter.

Adrenalin verursacht am Kaninchensamenleiter ausgesprochene Erregung, Gohari¹⁸⁾ bemerkte, dass bei diesem Organ Atropin auf Adrenalin antagonistisch wirkt.

0.004—0.01% Chinin verursacht auf dieses Organ meistens schwache Erregung und die Bewegungen werden grösser an Weite und Zahl. Hierauf wandte ich erregende Dosis 0.00005—0.0002% Adrenalin an, und zwar 5—6 Minuten nach 0.004—0.005% oder mehr Chinin. Es trat vorübergehende Hemmung und selbst Verschwinden der Bewegungen ein (Fig. 7). Hier veranlasste 0.01—0.02% Barium oder Pilokarpin

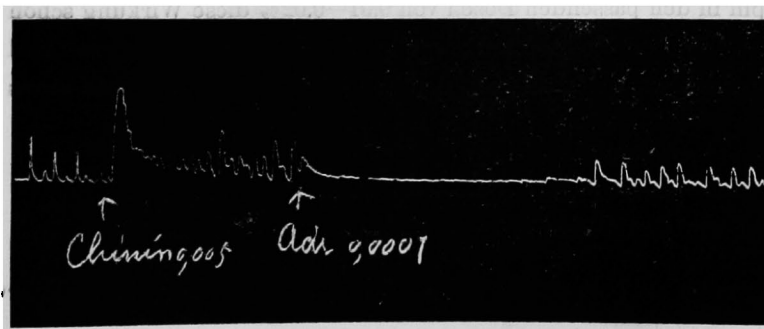


Fig. 7

Samenleiter des Kaninchens

↑ Chininchlorhydrat 0.005%

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0001%

wieder ausgesprochene Erregung, jedoch schwächer als gewöhnlich. Wenn das Adrenalin innerhalb 2—3 Minuten nach dem Chinin angewandt wird, so tritt die umgekehrte Wirkung nicht ein. Also genau wie beim Uterus und bei anderen Organen.

Ebenso veranlasst 0.01—0.02% Atropin die Umkehrung der Adrenalinwirkung. Aber in diesem Falle ist die Erregung durch Barium grösser als nach Chinin. Pilokarpin hat keinen Einfluss.

Also: Auch an diesem Organ hat nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin Adrenalin in Dosen, die sonst ausgesprochene Erregung hervorrufen, keine oder umgekehrte Wirkung. Die Anwendung von Barium oder Pilokarpin verursacht hier noch ausgesprochene Erregung, aber diese Wirkung ist schwächer als gewöhnlich.

7. Versuche am Darm.

Adrenalin verursacht bekanntlich Abspannung am Darm. Dieselbe Wirkung hat auch Chinin. Am Darm, an welchem der Tonusabfall durch 0.005—0.01% Chinin herbeigeführt worden ist, setzt die Anwendung von 0.0001—0.0002% Adrenalin die hemmende Wirkung fort. 0.005% Pilokarpin oder 0.01% Barium dagegen bewirken wieder ausgesprochene Erregung. Nach Vorbehandlung mit 0.01% Atropin hat die oben genannten Mengen Adrenalin, wie gewöhnlich, hemmende Wirkung, Barium erzeugt hier ausgesprochene Erregung, aber Pilokarpin hat gar keinen Einfluss, wie wohlbekannt.

Also: Am Darm hat Adrenalin nach Vorbehandlung mit Chinin keine veränderte Wirkung, d. h. seine hemmende Wirkung wird durch Chinin nicht verändert. Dasselbe ist auch bei Vorbehandlung mit Atropin der Fall.

Die im obigen des einzelnen dargelegten Versuche beweisen, dass Chinin die meisten glattnuskeligen Organe erregt, nur auf einige wirkt es hemmend. Die Wirkung des Adrenalins auf die glattnuskeligen Organe wird durch Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin umgekehrt, wenn diese Organe gewöhnlich durch Adrenalin erregt werden, aber wenn Adrenalin auf diese hemmende Wirkung hat, so tritt keine Umkehrung der Wirkung des Adrenalins auf. Ich versuchte die Dosis des Chinins zu bestimmen, welche in diesen Organen eine solche eigenartige Wirkung veranlasst, und fand sie in den meisten Organen zwischen 0.003—0.006% ; nur am Uterus muss eine grössere Dosis angewendet werden, 0.01—0.02%, um die betreffende Wirkung zu erzeugen. Und die genannte Menge Chinin kann diese Wirkung erst nach Ablauf von 5—6 Minuten ausüben, während Atropin in den passenden Dosen von 0.01—0.02% diese Wirkung schon nach 1—2 Minuten zeigt. Ferner bleibt die Erregung durch Parasympathikus- und Muskelgifte nach Vorbehandlung mit Chinin noch deutlich bemerkbar, obwohl sie etwas abgeschwächt wird.

II. Der Einfluss des Chinins auf die Adrenalinerregung.

Nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin versagt Adrenalin in seiner

ihm eigentümlichen erregenden Wirkung und es tritt sogar die umgekehrte Wirkung auf. Im Gegensatz dazu habe ich nun auch den Einfluss des Chinins auf die schon aufgetretene Adrenalin-erregung studiert.

Zunächst am Uterus. Wenn eine ausgesprochene Erregung und Tonussteigerung durch 0.0001—0.0003% Adrenalin herbeigeführt ist, so bewirkt Hinzufügung von 0.01—0.02% Chinin Nachlassen dieser Erregung und der Tonus fällt meistens stufenweise ab. Zum Vergleich wandte ich diese Menge Chinin auch auf die Erregung durch 0.01—0.02% Barium oder Pilocarpin an und fand keine ausgesprochene Abschwächung. Ich bemerkte nur ein leichtes und sehr allmähliches Nachlassen.

Andererseits führt 0.01—0.02% Atropin eine schnelle Aufhebung der Erregung herbei, die durch die oben genannten Mengen Adrenalin erzeugt wurde, und der gesteigerte Tonus fällt schnell ab, zudem geschieht dieses Abfallen meistens schneller als mit Chinin. Ferner kann, wie wohl bekannt, Atropin kaum die Barium-erregung verhindern, wohl aber die Pilocarpin-erregung.

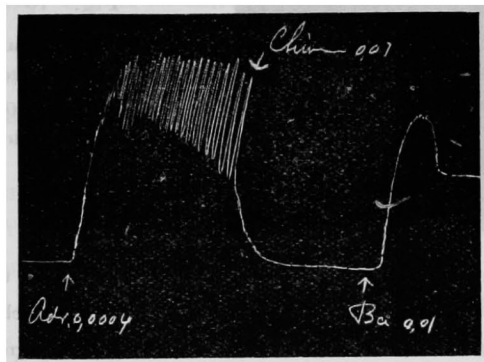


Fig. 8

Lig. rotundum d. Kaninchens
(Ende d. Schwangerschaft)

- ↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0004%
- ↑ Chininchlorhydrat 0.01%
- ↑ Bariumchlorid 0.01%

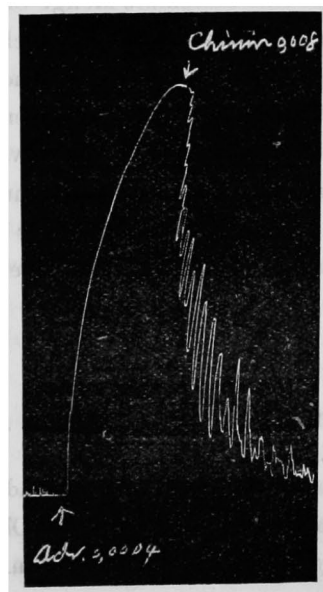


Fig. 9

Samenleiter des Kaninchens

- ↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0004%
- ↑ Chininchlorhydrat 0.008%

Diese Tatsachen lassen sich auch am Ligamentum rotundum des schwangeren Uterus, an der Tuba, Vagina, ferner am Trigonum der Harnblase und Samenleiter bestätigen. An der schwangeren Tuba wird die Erregung nach 0.00005—0.0002% Adrenalin durch, 0.003—0.004% Chinin, am schwangeren Lig. rotundum nach 0.0001—0.0004% Adrenalin durch 0.003—0.006% Chinin, an der Vagina nach 0.0001—0.0003% Adrenalin durch 0.003—0.006% Chinin, am Trigonum der Harnblase nach 0.0002—0.0004% Adrenalin durch 0.006—0.01% Chinin, am Samenleiter nach 0.00005—0.0002% Adrenalin durch 0.004—0.005% Chinin antagonistisch gewirkt. Fig. 8 und 9 zeigen dies deutlich am Lig. rotundum und Samenleiter.

Diese oder auch noch grössere Mengen Chinin lassen an den betreffenden Organen die Barium- oder Pilokarpinerregung nicht deutlich zurückgehen. Z. B. am schwangeren Lig. rotundum wird die Erregung durch 0.01% Barium mit 0.01% Chinin (Fig 10), am Uterus die durch dieselbe Menge Barium mit 0.02%

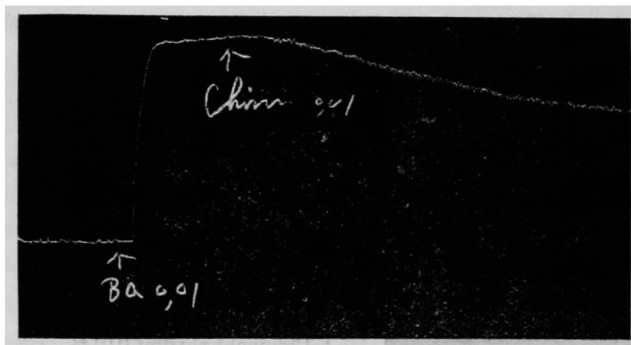


Fig. 10

Lig. rotundum d. Kaninchens
(Eude d. Schwangerschaft)

↑ Bariumchlorid 0.01%
↑ Chininechlorhydrat 0.01%

Chinin, am Samenleiter die durch 0.005—0.01% Pilokarpin mit 0.005% Chinin nur ganz unbedeutend abgeschwächt, lässt darnach die Pilokarpinerregung deutlich nach. Nur an der Tuba schwächt eine Dose Chinin, die genügt, um die Adrenalin-erregung deutlich zu schwächen, auch die Bariumerregung ziemlich deutlich. Dagegen beeinflusst Atropin die Bariumerregung in diesem Organ nicht deutlich.

Aus diesem Versuche entnehmen wir, dass eine bestimmte Menge Chinin die Adrenalin-erregung nicht nur am Uterus und an den Blutgefässen, sondern auch an den anderen Organen deutlich herabstimmt, und dass im Gegenteil diese Chininmenge die Barium- und Pilokarpinerregung an diesen Organen, die Tuba ausgenommen, nicht deutlich beeinflusst. Aber diese antagonistische Wirkung des Chinins tritt etwas langsamer auf als die durch Atropin. Atropin dagegen kann die Tonussteigerung durch Barium nicht beeinflussen, wohl aber deutlich die durch Pilokarpin. Chinin aber hat kaum einen Einfluss auf die Tonussteigerung beider Mittel, höchstens einen ganz geringen.

III. Das Wesen des Antagonismus von Chinin gegen Adrenalin.

Aus der Tatsache, dass die Adrenalin-erregung durch Vorbehandlung mit Chinin verhindert wird oder die umgekehrte Wirkung derselben auftritt, hat Okamoto⁴⁾ auf zwei Annahmen geschlossen, die über das Wesen dieser Wirkung des Chinins möglich sind.

Die erste ist: Da Chinin ein allgemeines Protoplasmagift ist, so greift es die Muskelzellen an und schwächt deren Tätigkeit, daher allmähliches Nachlassen ihrer Erregbarkeit. Wenn nun hier Adrenalin angewandt wird, so kann es keine Erregung erzeugen, sondern übt vielmehr eine hemmende Wirkung aus. Die andere Erklärung lautet: In seiner Wirkung auf die sympathischen Endigungen lähmt Chinin die fördernden Fasern stärker als die hemmenden.

Aus den Versuchsergebnissen, welche ich im vorhergehenden Kapitel angeführt habe, will ich nun auf die letztere Annahme schliessen, dass die merkwürdige Wirkungsweise des Adrenalins auf der Tatsache beruht, dass Chinin besonders die fördernden Sympathikusfasern lähmt. Denn während der Chininwirkung, wo durch hinzukommendes Adrenalin Hemmung eintreten kann, führt Barium oder Pilokarpin noch fast ungehindert Erregung herbei, ein Beweis dafür, dass der Muskel selbst nicht nennenswert gelähmt ist. Ferner ist einerseits die hemmende Wirkung des Chinins auf die Adrenalin-erregung sehr stark, während es auf die Barium- und Pilokarpinerregung ganz schwach wirkt. Andererseits kommt die hemmende Wirkung nach Vorbehandlung mit Chinin nur durch Adrenalin und nicht durch kein anderes Erregungsmittel, Barium oder Pilokarpin, zustand. Chinin lässt also nur die erregende Wirkung des Adrenalins und nicht die des Muskel- und Parasympathikusgiftes umkehren. Daraus ist es wohl berechtigt, die hemmende Wirkung jedenfalls der Erregung der hemmenden Sympathikusfasern durch Adrenalin zuzuschreiben.

Aber dass Chinin auch die Wirkung hat, ebenfalls den Muskel und wahrscheinlich auch den Parasympathikus bis zu einem gewissen Grade zu lähmen, erhellt aus der folgenden Tatsache: An den vaginalen Tuben, an welchen die Adrenalinumkehrung nach Atropin gesehen werden kann, wird sie nach Chinin nicht beobachtet; nach Chinin tritt die Barium- oder Pilokarpinerregung etwas abgeschwächt ein.

Daher möchte ich die Wirkung des Chinins wie folgt erklären: Chinin hat an diesen glattrnuskeligen Organen die Fähigkeit, sowohl den Muskel als auch die Nervenendigungen zu lähmen, aber es besteht ein Unterschied in der Stärke und in der Schnelligkeit dieser Lähmung. Die fördernden sympathischen Fasern werden am frühesten und stärksten gelähmt. Darum sind zu einem bestimmten Zeitpunkt der Wirkung nur die Endigungen dieser Fasern gelähmt, während die Endigungen der hemmenden Sympathikusfasern und des Parasympathikus und des Muskels ihre Erregbarkeit noch in ziemlich hohen Grade behalten. Aber mit der Zeit schreitet der Grad ihrer Lähmung auch fort.

Auf Grunde der obigen Ergebnissen können wir schliessen, dass Chinin, wie auch Ergotamin und Atropin, die Wirkung hat, elektiv die fördernden sympathischen Fasern in diesen glattrnuskeligen Organen zu lähmen. Und obgleich Chinin dem Atropin in dieser Wirkung nachsteht, so übertrifft es dieses doch in anderen Punkten. Nämlich, das Atropin hat auch die Fähigkeit, zu gleicher Zeit den Parasympathikus stark zu lähmen; daher ist Chinin in solchen Organen wie Uterus, Samenleiter, Eileiter, und

Trigonum der Harnblase, wo die Erregung sowohl durch Sympathikus- als auch durch Parasympathikusgifte erzeugt werden kann, zweckmässiger als Atropin, wenn es sich darum handelt, zu bestimmen, welche von diesen Nerven erregt worden sind.

Zusammenfassung.

Ich erforschte den Einfluss des Chinins auf die Adrenalinwirkung am ausgeschnittenen Uterus, Lig. rotundum, Samenleiter, Darm, an der Tuba, Vagina und Harnblase des Kaninchens. Die Ergebnisse sind folgende :

1. An Organen, an welchen Adrenalin Erregung herbeiführt, wie Uterus, Lig. rotundum (von trächtigen Tieren), Tuba, Vagina, Trigonum der Harnblase und Samenleiter, versagt eine sonst erregende Dosis Adrenalin nach Vorbehandlung mit einer bestimmten Menge Chinin (0.003—0.02%) in seiner ihm eigentümlichen Wirkung. Es tritt vielmehr umgekehrte Wirkung ein : nur an der vaginalen Tuba wird diese nicht bemerkt.

2. An Organen, an welchen Adrenalin Hemmung herbeiführt, wie an Darm, virginalen Lig. rotundum, Detrusor der Harnblase, veranlasst die Vorbehandlung mit Chinin keine Umkerung der Adrenalinwirkung.

3. Die Adrenalinwirkung wird durch diese Mengen Chinin deutlich aufgehoben, während die Barium- oder Pilokarpinerregung durch solche Mengen Chinin nicht merklich beeinflusst wird.

4. Ich schreibe diese Wirkung des Chinins der Tatsache zu, dass das Chinin die fördernden Sympathikusfasern schneller und stärker lähmt als die hemmenden Sympathikusfasern, Parasympathikusfasern und Muskeln in diesen Organen. Mit anderen Worten : Eine bestimmte Menge Chinin lähmt elektiv die fördernden Sympathikusfasern.

5. Hinsichtlich der umkehrenden Wirkung des Adrenalins steht Chinin dem Atropin nach, weil beim Chinin die lähmende Wirkung auf die fördernden Sympathikusfasern im Vergleich zu der muskellähmenden schwächer ist, als beim Atropin, und infolgedessen kann Chinin die Wirkung des Adrenalins an einzelnen Organen nicht umkehren. Doch hat Chinin die besondere Eigentümlichkeit, den Parasympathikus nicht merklich zu lähmen, während Atropin bekanntlich diese Nerven stark lähmt. Man kann also sagen, dass das Chinin eine grössere elektive Wirkung in diesem Punkte entfaltet als das Atropin.

6. Um die fördernden Sympathikusfasern in gleichem Grade zu lähmen, braucht eine passende Menge Chinin 5—6 Minuten, während eine passende Menge Atropin nur 1—2 Minuten Zeit erfordert. Also tritt die lähmende Wirkung des Chinins viel langsamer ein als die des Atropins.

Anhang.

Ich untersuchte gleichzeitig den Einfluss des Chinins auf die Adrenalonwirkung an diesen Organen. Die Versuchsergebnisse waren im ganzen dieselben wie in den Beziehungen zwischen Adrenalin und Chinin, nur war die umgekehrte Wirkung des Adrenalons nach der Vorbehandlung mit Chinin gewöhnlich ausgesprochener als die des Adrenalins. Diese Tatsache stimmt mit meinem früheren Befunde überein, dass Adrenalon in der hemmenden Wirkung Adrenalin übertrifft⁵⁾.

Literaturverzeichnis.

- 1) Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 10, S. 78, 1912.
- 2) Yamamoto, Kyoto Igaku-Zasshi Bd. 13, s. 119, 1916; Rinsho Igaku Jg. 3, s. 981, 1915.
- 3) Kondo, Nissin Igaku Jg. 7, S. 1753, 1918.
- 4) Okamoto, Acta Schol. Med. Univ. Kioto, Vol. 2, p. 307, 1917.
- 5) Fujita, Okayama Igakukai-Zasshi, Nr. 445—446, 1927.
- 6) Cushny, Journ. of Physiol. Vol. 35, P. 1, 1906—07.
- 7) Kurdinowski, Arch. f. Gynäkol. Bd. 78, S. 539, 1916.
- 8) Kehrer, Arch. f. Gynäkol. Bd. 81, S. 160, 1907.
- 9) Sawako, Nippon Yakubuzugaku-Zasshi Vol. 2, P. 145, 1926.
- 10) Gohara, Kinki Fujinkagaku-Zasshi, Nr. 7, S. 368, 1919.
- 11) Fujita, wird bald in dieser Zeitschrift erscheinen.
- 12) Waddell, Journ. of Pharm. u. exp. Therap. vol. 9, P. 411, 1917.
- 13) Gohara, Kinki Fujinkagaku-Zasshi, Nr. 8, S. 22, 1920.
- 14) Ikoma, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 102, S. 145, 1924.
- 15) Tamura, Keio Igaku, Bd. 5, S. 717, 1925.
- 16) Yamauchi, Okayama Igakukai-Zasshi, Nr. 432, S. 1, 1926.
- 17) Böhmighaus, Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 375, 1923.
- 18) Gohara, Acta Schol. Med. Univ. Kioto, Vol 3, P. 363, 1919.

内 容 大 意

別出諸種平滑筋臓器ニ於ケル「ヒニーン」ト「アドレナリン」
トノ交互作用, 並ニ之ト「アトロピン」「アドレナリン」
間ノ夫トノ比較.

岡山醫科大學藥物學教室 (主任奥島教授)

藤 田 正 夫

余ハ「アドレナリン」ト「ヒニーン」トノ間ノ交互作用ヲ, 家兎ノ別出セル子宮, 喇叭管, 圓靱帶, 腔, 膀胱, 腸管及ビ, 輸精管ニ於テ研究セリ. 其成績次ノ如シ.

1. 子宮, 圓靱帶 (妊娠ノ増合), 喇叭管, 腔, 膀胱三角部, 輸精管ノ如キ「アドレナリン」ニ據リテ興奮セラルル臓器ニ於テハ, 筋自己ヲ著シク麻痺セザル適量ノ「ヒニーン」(子宮ニ於テ0.01—0.02%, 其他ノ臓器ニ於テハ0.003—0.006%)ノ前處置ニヨリ, 著明ナル興奮ヲ起ス可キ量ノ「アドレナリン」(0.0001—0.0003%)ハ, 固有ノ興奮作用ヲ發揮シ得ザルノミナラズ, 却ツテ屢々逆ニ抑制作用ヲ呈ス. 唯處女喇叭管ニ於テハ斯ノ如キ「アドレナリン」ノ逆作用ヲ認メ得ザリキ. 而シテ他ノ興奮藥「ピロカルピン」「ストロファンチン」又ハ「バリウム」ハ「ヒニーン」ノ前處置ニヨリ斯ル逆作用ヲ示サズ.

2. 腸管, 圓靱帶 (處女ノ場合) 及ビ膀胱利尿筋ノ如キ, 「アドレナリン」ガ本來抑制作用ヲ呈スル臓器ニ於テハ, 之等ノ量ノ「ヒニーン」ノ前處置ニヨリテ, 「アドレナリン」ノ固有作用ヲ變ズルコトナシ.

3. 「アドレナリン」ニ因ル興奮ハ前記量又ハ尙ホ夫レ以下ノ量ノ「ヒニーン」ニ因リテ著明ニ抑制セラル. 然ルニ之等ノ量 (又ハ時ニ夫レ以上ノ量) ノ「ヒニーン」モ, 他ノ興奮藥タル「ピロカルピン」, 「ストロファンチン」又ハ「バリウム」ノ興奮ヲ著シク抑制シ得ズ.

4. 斯ル「ヒニーン」ノ特種ナル作用ノ本態ヲ余ノ成績ヨリ考察スルニ之等ノ量ノ「ヒニーン」ハ之等諸臓器ニ於ケル交感神經催進纖維ヲ, 同抑制纖維, 副交感神經並ニ筋自己ヨリモ, ヨリ速ニ, 且ヨリ強ク麻痺セシムルモノト推定セラル. 換言スレバ, 「ヒニーン」ハ交感神經催進纖維末端ニ對シ, 一定度ノ選擇的麻痺作用アリト云フヲ得可シ.

5. 「ヒニーン」ノ斯ル選擇作用ヲ「アトロピン」ノ夫レト比較スルニ, 筋麻痺作用ノ強度ハ後者ニ勝ル, 又同ジ程度ニ交感神經催進纖維ヲ麻痺セシムルニ, 「ヒニーン」ノ適量ハ5—6分, 「アトロピン」ノ適量 (0.01—0.02) ハ1—2分ヲ要ス. 即チ其麻痺作用「アトロピン」ヨリモ徐々ニ發來ス. 又之等ノ量ニ於テ, 「ヒニーン」ハ筋並ニ副交感神經ヲモ一定度迄麻痺セシムルガ故ニ, 或臓器ニ於テハ「アドレナリン」ノ固有作用ヲ逆轉セシメザルコトアリ. 然レドモ副交感神經ニ對スル麻痺作用ハ「アトロピン」ト反對ニ甚ダ微弱ナルガ故, 此點ニ於テハ夫レヨリモ, ヨリ大ナル選擇性アリト謂フヲ得可シ.

附. 余ハ之等諸臓器ニ於テ「ヒニーン」ノ「アドレナロン」作用ニ及ボス影響ヲモ觀察セルガ其成績殆ド全ク「アドレナリン」トノ夫レト同様ナリキ. 唯「ヒニーン」處置後ニ現ハルル「アドレナロン」ノ逆作用ハ一般ニ「アドレナリン」ノ夫レヨリモ尙ホ著明ナルヲ觀タリ. 此成績ハ余ガ前ニ報告セル「アドレナロン」ハ交感神經抑制纖維ニ對スル作用ニ於テハ「アドレナリン」ヲ凌駕ストノ事實ト一致スルヲ觀ル.