

Über die Wirkung des Tyramins und des Phenyläthylamins und über den Synergismus dieser beiden Substanzen.

I. Mitteilung.

Von

Isao Tominaga,

*Aus dem pharmakologischen Institut, Okayama, Japan
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

(Schluss von Nr. 404)

4. Die Wirkung auf den Uterus.

Dale und Dixon¹⁾ haben konstatiert, dass das Tyramin wie das Adrenalin am Kaninchenuterus und am trächtigen Katzenuterus Kontraktion, aber am nicht trächtigen Hemmung verursacht. Barger und Dale²⁾ haben ebenfalls eine starke, erregende Wirkung des Tyramins auf den Kaninchenuterus beobachtet und aus den Resultaten von Kehrer³⁾ Versuchen, nach denen das Adrenalin auf den Menschenuterus in gleicher Weise wie auf Kaninchenuterus wirkt, gefolgert, dass das Tyramin auch am Menschenuterus immer Kontraktion hervorrufe. Später haben Fröhlich und Pick⁴⁾ mitgeteilt, dass das Tyramin auch am puerperalen Uterus von Kaninchen und Katzen Kontraktion verursacht.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung des Tyramins auf den Uterus verschiedener Tierarten mit der des Adrenalins übereinstimmt. Deshalb wird zur Zeit allgemein angenommen, dass die Natur und die Lokalisation der Wirkung der beiden Substanzen in Bezug auf den Uterus durchaus gleich sei. Indessen wurde nur von Dale und Dixon¹⁾ ein gra-

1) Dale u. Dixon, l. c.

2) Barger u. Dale, l. c.

3) Kehrer, Arch. f. Gynäk. Bd. 81, S. 160, 1907.

4) Fröhlich u. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 71, S. 23, 1912.

dueller Unterschied der Wirkung berichtet, und zwar ist die fördernde Wirkung des Tyramins auf den trächtigen Uterus viel stärker als die hemmende auf den nichtträchtigen, während das umgekehrte beim Adrenalin der Fall ist. Dieser Unterschied genügt natürlich nicht, die Wirkung der beiden Giften zu differenzieren. Doch gaben uns dieser Umstand und der erwähnte, grosse Unterschied in der Gefäss- und Herzwirkung dieser beiden Substanzen Veranlassung, die Wirkung des Tyramins noch genauer zu untersuchen.

Als Beobachtungsobjekte zog ich den Uterus vom Kaninchen, vom Meerschweinchen und von der weissen Maus heran. Diese Uteri wurden nach Fühner in 100 ccm Ringer-Locke-Lösung suspendiert. Die Temperatur der Nährlösung wurde immer auf 39°C gehalten.

A. Versuche am Kaninchenuterus.

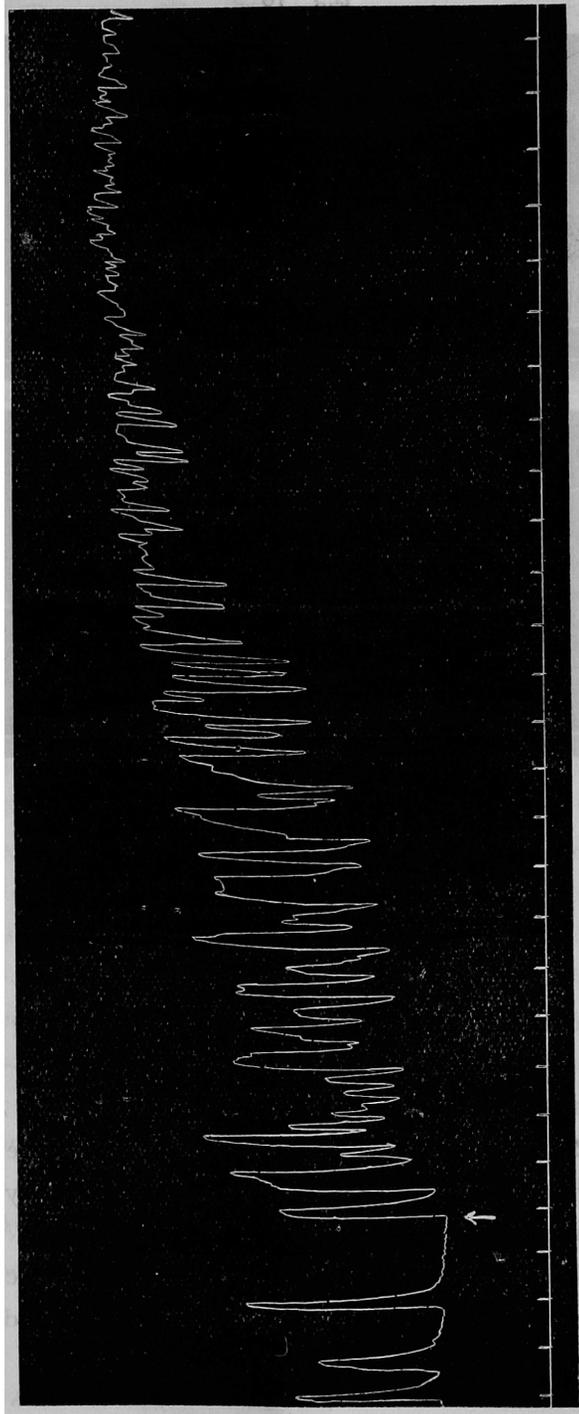
Die Uteruswirkung des Tyramins ist erst beim Zusatz von 0,0005 g zur Nährlösung nachweisbar. Dabei tritt eine schwache Tonussteigerung ein. 0,001—0,002 g Tyramin bewirkt eine sofortige Erhöhung des Tonus. Der Tonus steigt stufenweise und dauert lange an, wobei die Pendelbewegungen mit der Zeit verkleinert werden (Fig. 12). Steigert man die Dosis auf 0,005—0,01 g, so zeigt sich diese anhaltende Tonussteigerung noch stärker. Auch die Verkeinerung und die Beschleunigung der Pendelbewegungen sind bei diesen Dosen noch heftiger. Bei 0,1—0,15 g nimmt die Kontraktion einen tetanusartigen Charakter an, wobei der gesteigerte Tonus erst nach langer Zeit die Neigung zeigt, etwas zu sinken. Bei dieser Tonusabnahme sind 0,02 g Baryumchlorid und 0,02 g Pilocarpin wirkungslos (Fig. 13).

Ich habe eine derartige, erregende Wirkung des Tyramins auch am trächtigen Kaninchenuterus beobachtet.

Das Tyramin wirkt also auf den Kaninchenuterus sowohl in kleinen als auch in grösseren Dosen erregend. Bei grossen Gaben tritt eine tonische Kontraktion ein.

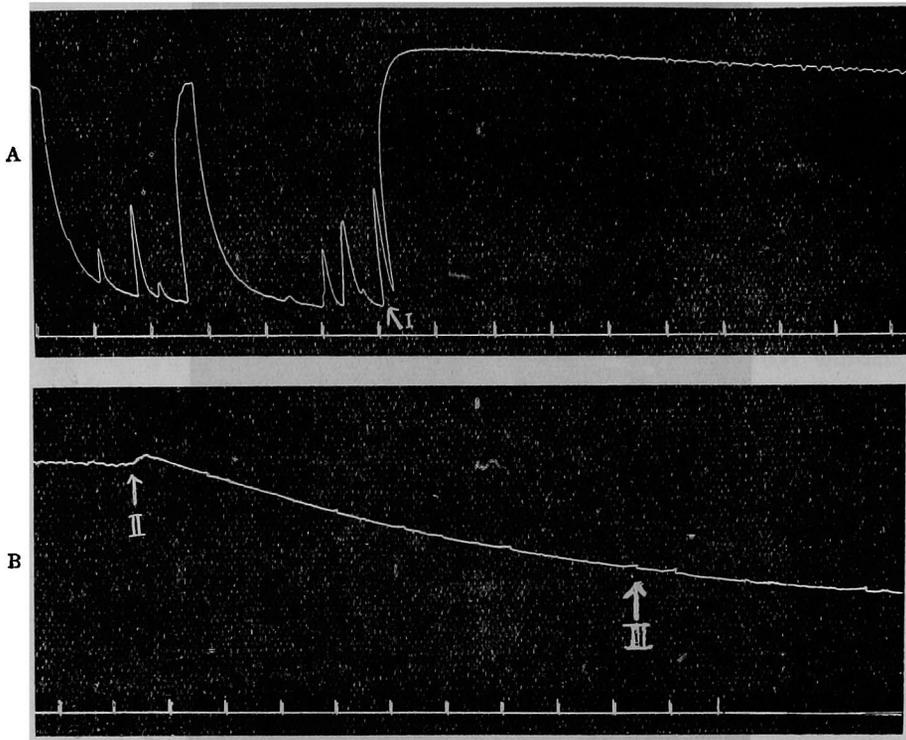
Es fragt sich nun, worauf diese Wirkung des Tyramins beruht. Dafür dürfen wir drei Möglichkeiten annehmen: Reizung des Parasympathikus,

Fig. 12.



Kaninchenuterus.
↑ 0,001 Tyramin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 13.



Kaninchenuterus.

- A. I = 0,1 Tyramin. hydrochlor.
- B. Nach 10 Minuten.
- II = 0,05 Tyramin. hydrochlor.
- III = 0,02 Baryumchlorid.
- Zeitmarken je 1 Minute.

Erregung der fördernden Fasern des Sympathikus oder Reizung des Muskels selbst.

Nach Okamoto¹⁾ genügt selbst eine so kleine Menge Atropin wie 0,00006—0,002 g schon, die durch 0,002—0,005 g Pilocarpin hervorgerufene Uteruserregung prompt zu beseitigen. Die Wirkung des Tyramins aber bleibt von solchen Atropindosen unbeeinflusst. Die durch Zusatz von 0,001—0,01 g Tyramin hervorgerufene Tonuszunahme wird durch 0,00001—0,005 g Atropin niemals gehemmt. Das zeigt deutlich, dass die erregende

1) Okamoto, Acta Scholae Med. Univ. Imp. in Kioto, Vol. 2, S. 303, 1918.

Wirkung des Tyramins nicht auf die Erregung der parasympathischen Nervenendigungen zurückgeführt werden kann.

Es ist allgemein bekannt, dass das Adrenalin durch Erregung der sympathischen Nervenendigungen am Kaninchenuterus eine kräftige Kontraktion verursacht. In neuerer Zeit hat Okamoto¹⁾ beobachtet, dass die durch Atropin hervorgerufene Uteruskontraktion durch sonst fördernd wirkendes Adrenalin gehemmt wird und daraus geschlossen, dass die sympathischen, fördernden Fasern des Uterus durch Atropin gelähmt werden, dass aber die hemmenden nicht beeinflusst werden. Später hat Gohara²⁾ den Zusammenhang der beiden Substanzen noch genauer untersucht. Nach ihm wird die durch Adrenalin hervorgerufene Erregung des Uterus, der Tuba und des Samenstranges des Kaninchens durch Atropin von einer gewissen Konzentration gehemmt

Adrenalin und Atropin zeigen also am Uterus einen ganz besonderen Antagonismus.

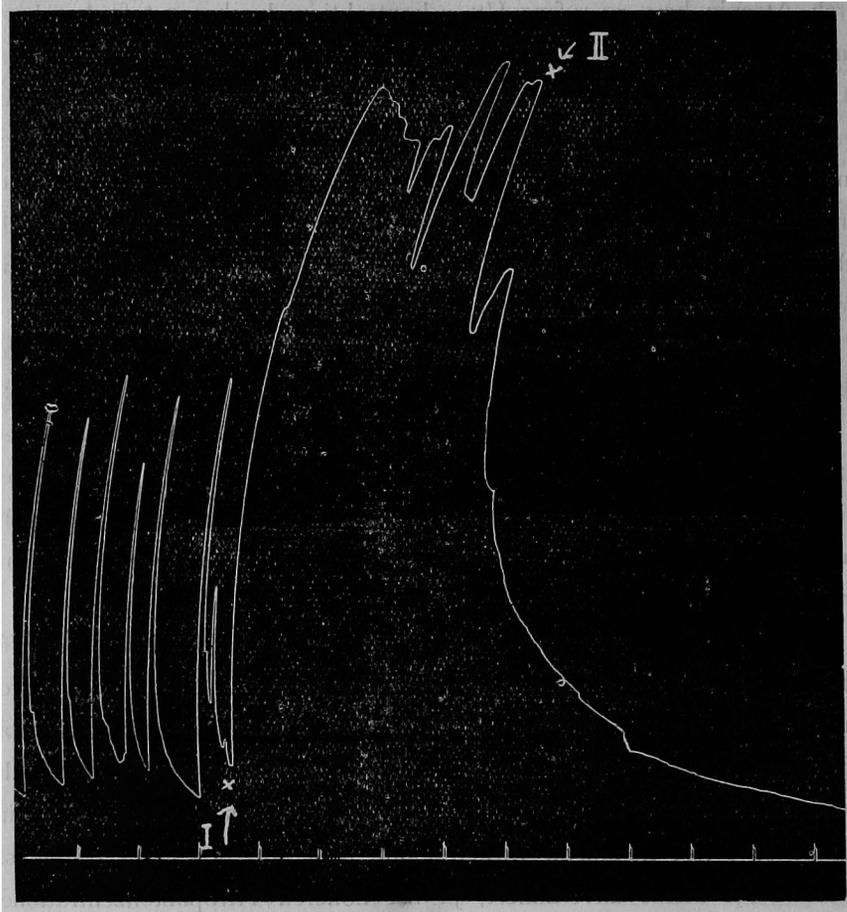
Bei meiner Nachprüfung dieser Beziehung wurde ebenfalls beobachtet, dass das Atropin die erregende Wirkung des Adrenalins sofort aufheben kann. Bei 0,0001—0,001 g Adrenalin tritt nämlich eine beträchtliche Tonuszunahme ein, die durch 0,001—0,01 g Atropin immer sofort gehemmt wird (Fig. 14).

Wenn das Tyramin am Uterus mit dem Adrenalin denselben Angriffspunkt hätte, so müsste die erregende Wirkung des Tyramins auch durch Atropin beeinflusst werden. Die Beziehung zwischen Tyramin und Atropin ist aber eine andere. Eine durch 0,0005 g Tyramin ausgelöste, schwache Tonussteigerung kann durch 0,002—0,01 g Atropin; das bei einer Adrenalin-kontraktion sofort hemmend wirken kann, nicht antagonistisch beeinflusst werden. Sie bleibt unverändert, ja bei höheren Atropinkonzentrationen steigt der Tonus sogar noch höher. Die durch noch grössere Dosen von Tyramin, wie 0,001—0,005 g, hervorgerufene, beträchtliche Tonuszunahme wird durch 0,002—0,01 g Atropin ebensowenig gehemmt, wobei der Tonus unter Umständen noch zunimmt (Fig. 15. Fig. 16). Ich habe diese Ver-

1) Okamoto, Acta Scholae Med. Univ. Imp. in Kioto, Vol. 2, S. 308, 1918.

2) Gohara, Acta Scholae Med. Univ. Imp. in Kioto, Vol. 3, S. 363, 1920.

Fig. 14.



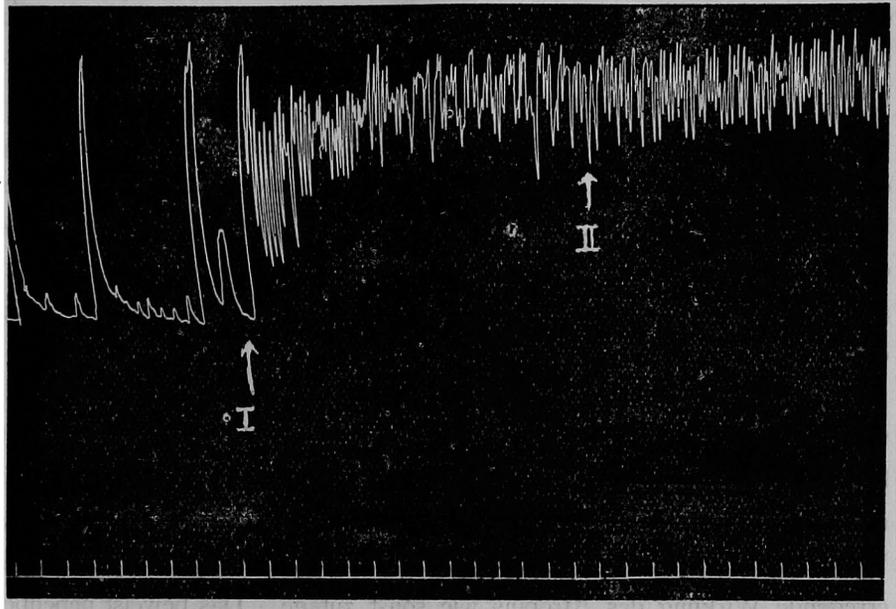
Kaninchenuterus.

I = 0,0005 Adrenalin. hydrochlor.

II = 0,002 Atropin. sulfur.

Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 15.



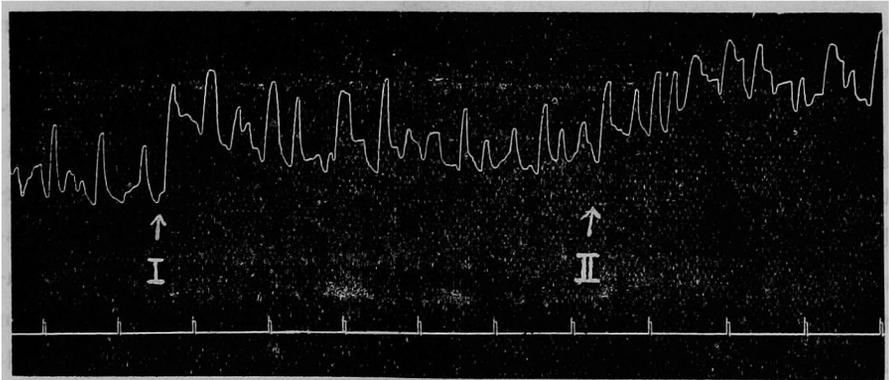
Kaninchenuterus.

I = 0,001 Tyramin. hydrochlor.

II = 0,002 Atropin. sulfur.

Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 16.



Kaninchenuterus.

I = 0,001 Tyramin. hydrochlor.

II = 0,005 Atropin. sulfur.

Zeitmarken je 1 Minute.

suche auch mit noch kleineren Dosen von Atropin, wie 0,0001—0,001 g, die noch keine muskelerregende Wirkung entfalten können, angestellt und konstatiert, dass das Atropin in allen Konzentrationen auf die Tyraminkontraktion niemals hemmend wirkt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die erregende Wirkung des Tyramins nicht auf der Reizung der fördernden Fasern des Sympathikus beruht. Da es auch ausgeschlossen ist, dass diese Wirkung auf der Erregung des Parasympathikus beruht, so bleibt nur die dritte Möglichkeit, dass es sich um eine direkte Muskelwirkung handelt.

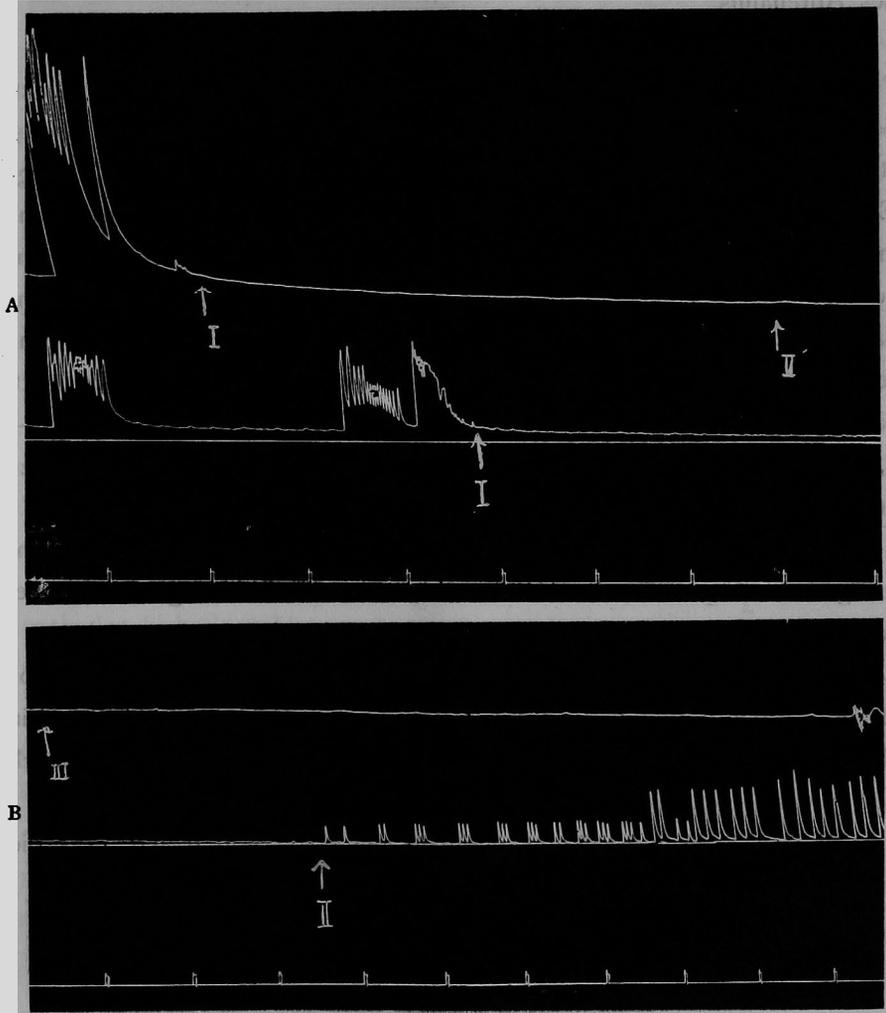
Da, wie oben erwähnt, das Atropin die fördernden Fasern des Sympathikus lähmt, während die hemmenden unbeeinflusst bleiben, so überwiegt bei der Zusammenwirkung mit Atropin die hemmende Wirkung des Adrenalins und deshalb kann nach Adrenalin das Atropin seine erregende Wirkung nicht entfalten. Im Gegensatz hierzu kommt nach Tyramin die erregende Wirkung des Atropins wie sonst zutage. Das beweist nebenbei auch, dass das Tyramin auch auf die hemmenden Fasern des Sympathikus keinen Reiz ausübt.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen genügend, dass die erregende Wirkung des Tyramins auf den Uterus eine myogene ist. Ich wollte mich aber noch näher davon überzeugen und auch sehen, inwieweit das Tyramin am Uterus im Vergleich mit Adrenalin verschiedenen lähmenden Giften entgegenzuwirken vermag.

Zuerst wurden kombinierte Untersuchungen mit Chloralhydrat vorgenommen. Bei Einwirkung von 0,01 g Chloralhydrat wird die Amplitude der Pendelbewegungen verkleinert, während die Frequenz nicht merklich geändert wird. Nach Applikation von 0,1 g zeigt der Uterus Tonusabnahme und hochgradige Lähmung, die während meiner langen Beobachtung nicht nachlässt. Wird bei dieser Chlorallähmung 0,01 g Tyramin zugesetzt, so tritt eine beträchtliche Tonuszunahme mit lebhaften Pendelbewegungen ein. Der Tonus steigt allmählich und hält längere Zeit an. Die durch diese Dosis von Chloralhydrat hervorgerufene Uterusvergiftung kann auch durch 0,0005—0,001 g Adrenalin behoben werden. Anders ist es bei Vergiftung durch höhere Dosen von Chloralhydrat. Bei Einwirkung

von 0,2 g Chloralhydrat stehen die Bewegungen des Uterus sofort still, der Tonus sinkt tief bis aufs äusserste und verbleibt lange in diesem Zustande. Bei dieser Lähmung der Uterusbewegung kann selbst 0,001 g Adrenalin keine Erholung mehr bringen, wohl aber kann 0,001 g Tyramin eine allmähliche Erholung bringen, so dass die Pendelbewegungen wiederhergestellt werden und auch der Tonus wieder zunimmt (Fig. 17).

Fig. 17.



Kaninchenuterus.

- A. I = 0,2 Chloralhydrat. II = 0,0001 Adrenalin. hydrochlor.
B. Nach 2 Minuten.
III = 0,0001 Adrenalin. hydrochlor. IIa = 0,001 Tyramin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

Aus obigen Versuchen ergibt sich also, dass Tyramin auch bei starker Vergiftung durch Chloralhydrat, wo Adrenalin versagt, noch antagonistisch wirksam ist. Da nun leicht anzunehmen ist, dass das Chloralhydrat die peripheren Nerven-elemente lähmt, ehe es den Muskel selbst angreift, so bietet diese Tatsache gleichzeitig auch den Beweis dafür, dass der Angriffspunkt des Tyramins peripherer liegt als der des Adrenalins.

Die Bewegungen des Uterus werden ferner bei Zusatz von 0,0005 g Papaverin sofort mehr oder minder unregelmässig, und der Tonus sinkt. Setzt man in diesem Stadium 0,01 g Tyramin zu, so tritt sofort eine Tonussteigerung mit lebhaften anhaltenden Pendelbewegungen auf. Derartige Erholung wird auch durch Anwendung von Baryumchlorid erzielt. Wenn man auf einen Uterus 0,002 g Papaverin wirken lässt, so tritt sofort eine vorübergehende Tonussteigerung ein, der aber nach einigen Minuten eine dauernde Senkung folgt. Diese lähmende Wirkung des Papaverins kann selbst durch 0,01 g Tyramin nicht behoben werden. Es sei dabei bemerkt, dass in diesem Zustande auch die muskelreizende Wirkung von 0,02—0,04 g Baryumchlorid nicht mehr imstande war, irgendeine Erholung zu bringen.

Man sieht also, dass die erregende Wirkung des Tyramins der Lähmung durch Papaverin, das als ein lähmendes Gift für die glatten Muskel bekannt ist, bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt.

Ich konnte schliesslich auch nach Vergiftung mit weinsaurem Kupferoxydnatron, das in Gaben von 0,003 g den Uterus zum Stillstand in Mittelstellung gebracht hatte, konstatieren, dass das Tyramin doch noch eine gewisse Kontraktion hervorrufen kann.

Diese Tatsachen bestätigen durchaus die obige Anschauung, dass die erregende Wirkung des Tyramins auf den Uterus vom Muskel ausgeht.

B. Versuche am Meerschweinchenuterus.

Langley und Anderson¹⁾, Dale²⁾ und Cushny³⁾ beobachteten am nicht graviden Meerschweinchenuterus eine hemmende Wirkung des Adrenalins, am graviden Uterus jedoch eine erregende. Adler⁴⁾ konnte sogar nicht nur am nichtträchtigen Uterus, sondern auch an solchen im ersten Graviditätsstadium eine hemmende Adrenalinwirkung feststellen. Kehrer⁵⁾ hat ferner, wie Langley und andere, am isolierten trächtigen Meerschweinchenuterus nachgewiesen, dass Adrenalin auf diesen Uterus kontrahierend wirkt. Dagegen besteht nach den Versuchen von Sugimoto⁶⁾ die Adrenalinwirkung auf den Meerschweinchenuterus sowohl beim trächtigen als auch beim nichtträchtigen Organe in einer Hemmung seiner spontanen Bewegungen. Nach Oinuma⁷⁾ ist die Reaktion des Meerschweinchenuterus gegen Adrenalin nicht konstant. In den meisten Fällen (55 %) ist eine hemmende Wirkung zu konstatieren, während ab und zu (9,1 %) auch eine erregende Wirkung nachgewiesen wird.

Gerade dieser verschiedenen Reaktion des Meerschweinchenuterus auf das Adrenalin wegen schien es uns von besonderem Interesse, auch an dieser Art des Uterus die Wirkung des Tyramins zu untersuchen.

Zu meinen Versuchen wurden nur nichtgravide Uteri herangezogen, die nach den bisherigen Untersuchungen auf Adrenalin meist mit Erschlaffung reagierten.

Schon bei Applikation von so kleinen Dosen von Tyramin wie 0,0005 g tritt eine Verstärkung der Pendelbewegungen ein, während der Tonus unbeeinflusst bleibt. Steigert man die Dosis auf 0,001—0,01 g, so kommt eine starke Tonussteigerung zum Vorschein, die lange Zeit anhält. Dabei werden die Pendelbewegungen kleiner und unregelmässig (Fig. 18). Bei noch höheren Dosen, wie 0,1 g, nimmt die Kontraktion eine tetanusartigen

1) Langley und Anderson, *Journal of Physiol.* Vol. 19, S. 71, 1895.

2) Dale, *Journal of Physiol.* Vol. 34, S. 187, 1906.

3) Cushny, *Journal of Physiol.* Vol. 35, S. 1, 1906.

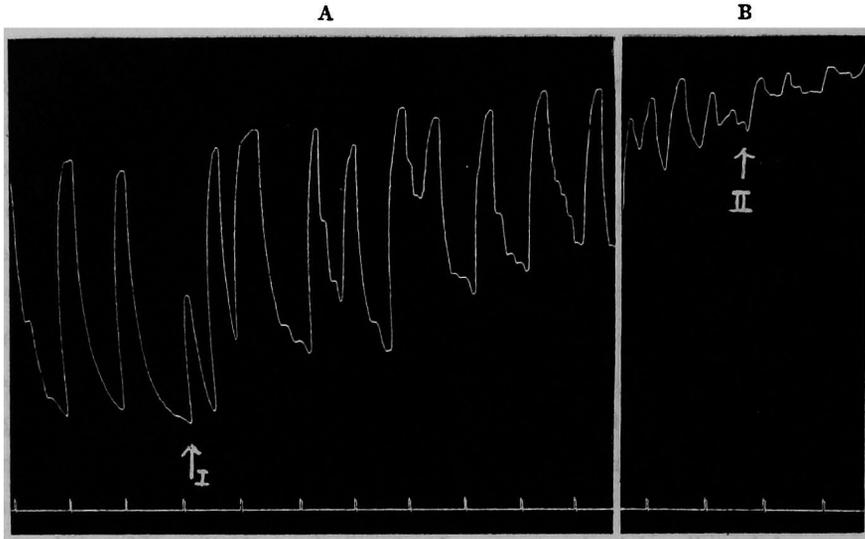
4) Adler, *Monatschr. f. Gynaek. Festschrift* S. 133, 1913.

5) Kehrer, *Arch. f. Gynaek.* Bd. 81, S. 160, 1907.

6) Sugimoto, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 74, S. 27, 1913.

7) Oinuma, *Sei-i-Kwai Medical Journal* No. 380, 478, 1913.

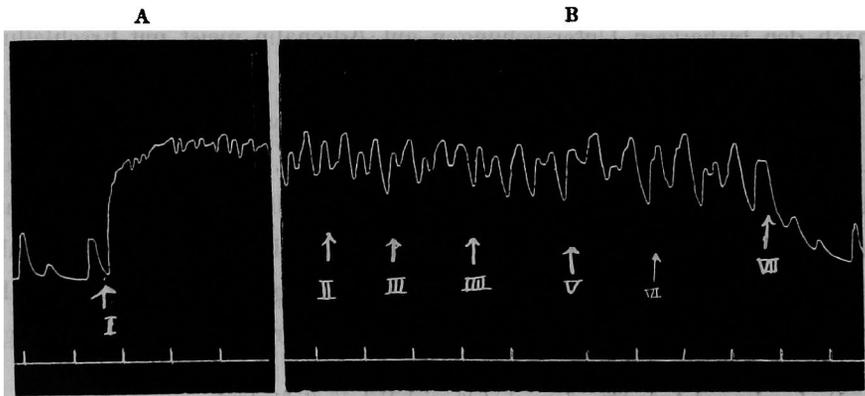
Fig. 18.



Meerschweinchenuterus.

- A. I = 0,001 Tyramin. hydrochlor.
- B. Nach 9 Minuten.
II = 0,0005 Atropin. sulfur.
Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 19.



Meerschweinchenuterus.

- A. I = 0,001 Tyramin. hydrochlor.
- B. Nach 3 Minuten.
II = 0,0002 Atropin. sulfur. III = 0,0005 Atropin. sulfur.
IV = 0,001 " " V = 0,002 " "
VI = 0,006 " " VII = 0,0001 Adrenalin. hydrochlor.

Charakter an, welcher lange nicht nachlässt. Setzt man nun der Nährlösung von neuem 0,05 g Tyramin zu, so sinkt der Tonus allmählich. In diesem Zustande sind selbst 0,02 g Baryumchlorid nicht mehr imstande, den Tonus wiederherzustellen.

Das Tyramin wirkt also auf den Meerschweinchenuterus in kleinen sowie in grösseren Dosen stets erregend, aber bei sehr hoher Dosis nach anfänglicher Erregung lähmend. Die Wirkung ist also ganz dieselbe wie beim Kaninchenuterus, steht also auch hier im Gegensatz zu Adrenalin.

Lässt man bei der Tonussteigerung, die durch 0,001—0,01 g Tyramin bedingt worden ist, 0,0002—0,006 g Atropin wirken, so erfährt der Uterus dadurch keine Veränderungen, eine Erscheinung, die mit derjenigen beim Kaninchenuterus völlig übereinstimmt (Fig. 19).

Dagegen zeigt das Adrenalin bei dieser Tierart gegen die erregende Wirkung des Tyramins eine deutliche, antagonistische Wirkung. Die Kontraktion, die durch 0,001 g Tyramin hervorgerufen ist, kann durch 0,0001 g Adrenalin vollständig gehemmt werden (Fig. 19). Dabei sinkt der Tonus plötzlich und die Pendelbewegungen werden gleichzeitig stark abgeschwächt. Sie bleiben entweder lange in diesem Zustande oder erholen sich nach einigen Minuten.

Aus den Tatsachen, dass das Adrenalin auf den Meerschweinchenuterus erschlaffend wirkt, und dass die erregende Wirkung des Pilocarpins auf den Parasympathikus nach Sugimoto¹⁾ durch Atropin leicht aufgehoben werden kann, während die erregende Wirkung des Tyramins durch Atropin in keiner Weise antagonistisch beeinflusst werden kann, geht ohne Zweifel hervor, dass die Tyraminwirkung auch bei dieser Tierart weder im Sympathikus, noch im Parasympathikus, sondern im Muskel selbst ihren Angriffspunkt hat.

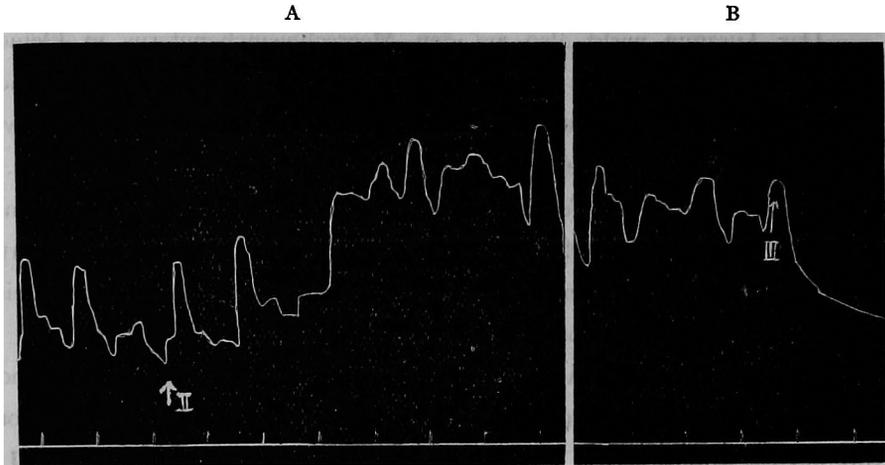
C. Versuche am Mäuseuterus.

Ich habe ferner auch am Mäuseuterus, der ebenfalls auf das Adrenalin mit Erschlaffung reagierte, analoge Resultate erbracht. Das Tyramin ruft auch hier Verstärkung der Pendelbewegungen und Erhöhung des Tonus

1) Sugimoto, l. c.

hervor, die nicht durch Atropin, wohl aber durch Adrenalin antagonistisch beeinflusst werden können (Fig. 20).

Fig. 20.



Mäuseuterus.

Durch 0,001 Tyramin sind die Pendelbewegungen lebhafter geworden.

A. II = nochmals 0,001 Tyramin, hydrochlor.

B. Nach 8 Minuten.

III = 0,0001 Adrenalin, hydrochlor.

Aus oben erwähnten, am Uterus verschiedener Tierarten konstatierten Resultaten ergibt sich, dass das Tyramin nicht nur bei den Tieren, wo das Adrenalin fördernd wirkt, sondern auch bei solchen, wo das Adrenalin hemmend wirkt, stets erregend wirkt, und dass diese Wirkung ihren Angriffspunkt auf dem Muskel selbst besitzt. Dabei war nirgends eine erregende Wirkung — weder auf die fördernden, noch auf die hemmenden Fasern des Sympathikus — nachweisbar.

Die Frage, ob dabei eine Wirkung auf die sympathischen Nerven-elemente im Uterus in Wirklichkeit ganz fehle, oder ob sie nur von der starken Muskelwirkung verdeckt sei, ist aber noch offen. Die Möglichkeit einer solchen Wirkung besteht, aber diese Wirkung bleibt gewöhnlich im Hintergrunde und kommt nur dann zum Vorschein, wenn gerade dieses Element stark ausgebildet ist und der Muskel nicht mit einer starken Erregung reagiert. Diese Auffassung scheint nicht unwahrscheinlich zu sein, da einerseits eine derartige Wirkung am Gefäß stets nebenbei stattfindet, und da auch nach dem Befund von Dale und Dixon¹⁾ das Tyramin am nichtträchtigen Katzenuterus eine — wenn auch nur schwache — Hemmung verursacht, Adrenalin aber immer eine hochgradige Hemmung.

1) Dale u. Dixon, l. c.

5. Die Wirkung auf den Darm.

Nach neueren Versuchen von Hilz¹⁾ wirkt das Tyramin auf den Katzendarm hemmend, auf den Meerschweinchendarm aber erregend. Beim Kaninchen und Hunde hat er keine bestimmten Resultate erhalten.

Diese verschiedenen Resultate über die Tyraminwirkung auf den Darm haben mich zu einer genaueren Untersuchung dieser Frage veranlasst. Ich benutzte bei meinen Versuchen nur den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hühnern. Der Darm befand sich stets in 100 ccm körperwarmer Ringer-Locke-Lösung. Die Bewegungen des Darmes wurden auf einen Schreibhebel übertragen.

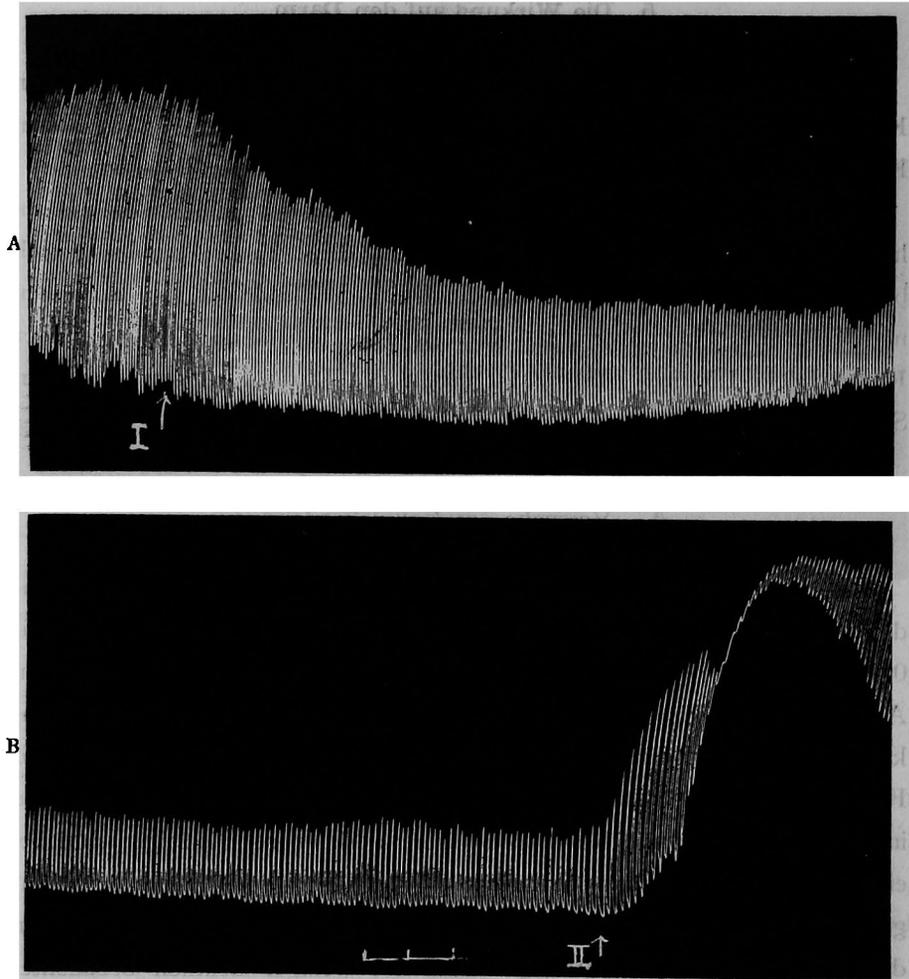
A. Versuche am Kaninchendarm.

Bei Gaben von 0,0001—0,0008 g übt das Tyramin auf den Kaninchendarm keine merkliche Wirkung aus. Vergiftet man ein Darmpräparat mit 0,001 g Tyramin, so tritt eine schwache, vorübergehende Tonussenkung ein. Auch bei Zusatz von 0,002—0,003 g folgt nur eine schwache Tonussenkung. Die Pendelbewegungen bleiben dabei in ihrer normalen Grösse und Frequenz erhalten. Steigt die Giftmenge auf 0,004—0,005 g, so ist die inhibitorische Wirkung bereits deutlicher zu erkennen. Es zeigt sich dabei eine starke Tonussenkung mit leichter Verkleinerung der Pendelbewegungen, die lange erhalten bleibt (Fig. 21). Diese Erscheinungen können in den Dosen bis zu ca. 0,008 g mehr oder weniger deutlich beobachtet werden. Bei dieser Vergiftung kann etwa 0,01 g Pilocarpin ungestört seine reizende Wirkung entfalten.

Steigert man nun aber die Dose von Tyramin auf 0,01—0,05 g, so tritt sofortige Tonussteigerung mit lebhaften Pendelbewegungen ein. Die Tonuszunahme dauert entweder lange Zeit an, oder der Tonus sinkt allmählich auf seine normale Höhe. Lässt man bei dieser Tonussteigerung 0,002—0,004 g Atropin wirken, so treten ganz merkwürdiger Weise eine beträchtliche Tonussenkung sowie Verkleinerung der Pendelbewegungen

1) Hilz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 94, S. 129, 1922.

Fig. 21.

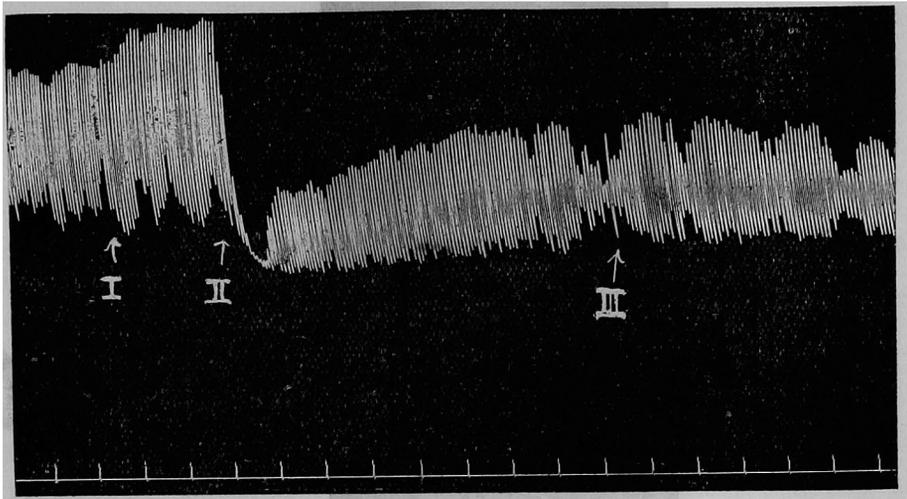


Kaninchendarm.

- A. I = 0,005 Tyramin. hydrochlor.
- B. Nach 12 Minuten.
II = 0,01 Pilocarpin. hydrochlor.

auf. Nach Atropin kann das Tyramin in erregenden Mengen keinen Effekt mehr erzielen (Fig. 22). Adrenalin aber wirkt auf die Tyraminerregung deutlich hemmend, zeigt also Antagonismus zum Tyramin. Das Tyramin kann nach der Hemmung durch Adrenalin wieder Erregung hervorrufen (Fig. 23).

Fig. 22.



Kaninchendarm.

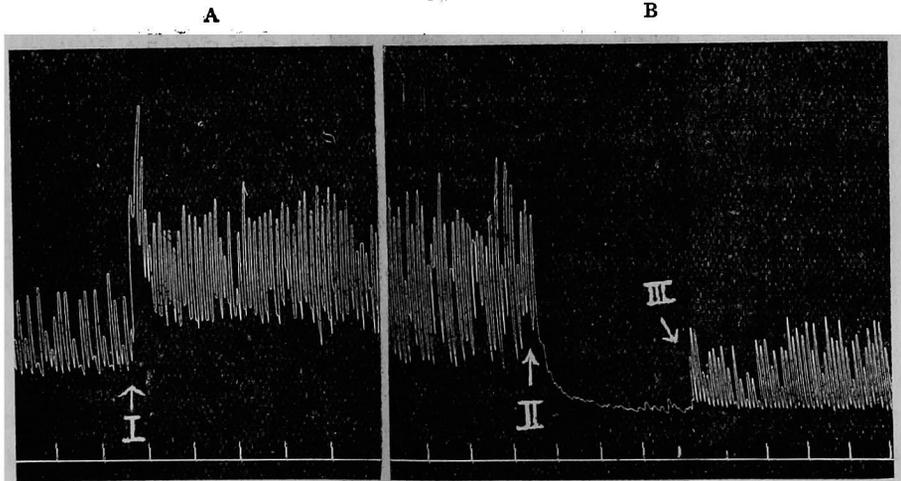
I = 0,03 Tyramin. hydrochlor.

II = 0,004 Atropin. sulfur.

III = 0,03 Tyramin. hydrochlor.

Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 23.



Kaninchendarm.

A. I = 0,03 Tyramin. hydrochlor.

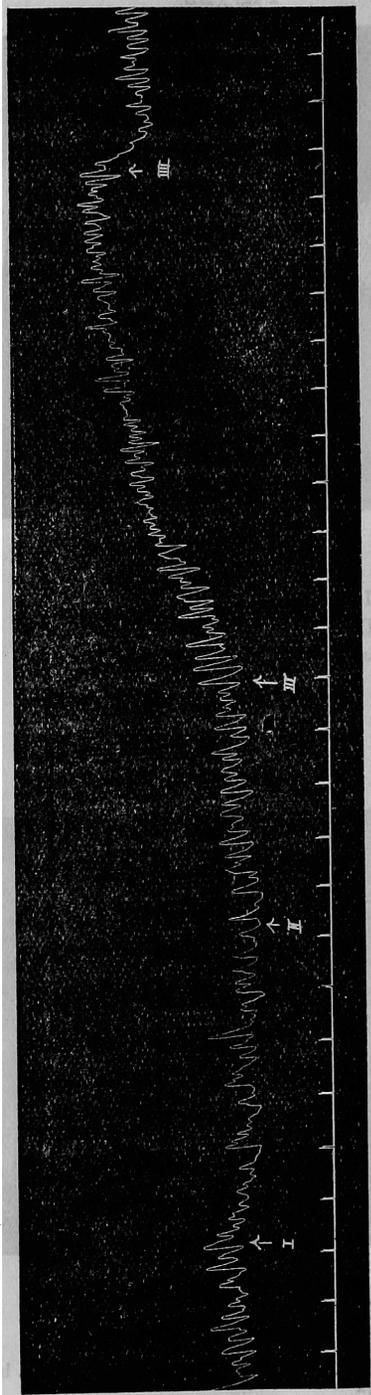
B. Nach 6 Minuten.

II = 0,0002 Adrenalin. hydrochlor.

III = 0,03 Tyramin. hydrochlor.

Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 24.



Hühnerdarm.

- I = 0,001 Tyramin. hydrochlor.
 - II = 0,01 " " "
 - III = 0,02 " " "
 - IV = 0,002 Atropin. sulfur.
- Zeitmarken je 1 Minute.

Bei noch höheren Dosen, wie 0,15 g, gerät der Darm in eine sofortige, erhebliche Tonussteigerung, die lange nicht nachlässt. Diese erregende Wirkung des Tyramins kann nicht mehr durch Atropin aufgehoben werden. Nach dieser anfänglichen Erregung nimmt der Tonus allmählich mit gleichzeitig schwächer werdenden Pendelbewegungen ab, und schliesslich unterliegt der Darm einer dauernden Lähmung, bei der weder Pilocarpin noch Baryumchlorid mehr Erfolg haben.

B. Versuche am Hühnerdarm.

Ich habe ganz gleiche Resultate auch am Hühnerdarm erhalten. Dabei ist aber zu bemerken, dass die erregende Wirkung des Tyramins am Hühnerdarm viel deutlicher ist als beim Kaninchen (Fig. 24).

Fassen wir nun die Ergebnisse meiner Untersuchung am Darm zusammen, so können wir 3 Grade der Wirkung unterscheiden, die hemmende Wirkung bei kleinen Dosen, die erregende bei mittleren und die starke, aber später von endgültiger Lähmung begleitete Erregung bei grösseren Dosen.

Es fragt sich nun zunächst, worauf die hemmende Wirkung des Tyramins beruht. Es könnte sich hier entweder um eine Lähmung des motorischen Apparates des Darmes oder um eine Erregung der hemmenden Fasern des Sympathikus handeln. Es ist aber doch schwer anzunehmen, dass der motorische Apparat des Darmes bereits durch so kleine Dosen Tyramin gelähmt werde, da es in mittleren und grösseren Dosen stets Erregung des Darmes hervorruft. Daraus geht hervor, dass die hemmende Wirkung des Tyramins auf Reizung der hemmenden Fasern des Sympathikus zurückzuführen ist.

Da ferner die erregende Wirkung der mittleren Tyramindosen durch nach- oder vorherige Atropinbehandlung vollständig aufgehoben wird, so kann kein Zweifel darüber bestehen, dass diese Wirkung in der Erregung der parasympathischen Endigungen ihre Ursache hat. Dass dabei auch keine Lähmung der sympathischen Nerven-elemente stattfindet, geht daraus hervor, dass sich das Adrenalin in diesem Zustande noch in voller Wirksamkeit befindet.

Die durch grössere Dosen Tyramin hervorgerufene Erregung des Darmes wird im Gegenteil nicht mehr durch Atropin aufgehoben. Demnach ist wohl anzunehmen, dass es sich dabei um eine direkte Wirkung des Tyramins auf den Darmmuskel handelt. Die darauffolgende Lähmung ist selbstverständlich als eine Lähmung des Muskels selbst aufzufassen, da weder Pilocarpin noch Baryum mehr wirksam sind.

Kurz, das Tyramin hat am Darm verschiedene Angriffspunkte; es erregt in kleinen Dosen die hemmenden Fasern des Sympathikus, in mittleren die parasymphathischen Nervenendigungen, und bei grösseren Dosen erregt es den Muskel selbst, worauf später dessen Lähmung folgt.

Zusammenfassung.

1. Das Tyramin ruft, wie Adrenalin, eine starke Blutdrucksteigerung hervor, die sich von der durch das Adrenalin hervorgerufenen dadurch unterscheidet, dass sie viel schwächer und anhaltender ist. Das Tyramin wirkt aber bei subkutaner Injektion seiner geringeren, lokalen Wirkung wegen stärker auf den Blutdruck. Diese Resultate stimmen mit den von Dale und Dixon¹⁾ überein.

2. Am Kaninchenohr bedingt das Tyramin eine starke Gefässverengung. Sie wird durch vor- oder nachherige Atropinbehandlung in keiner Weise beeinflusst, wenn die Giftkonzentration einen bestimmten Wert übersteigt (über 0,001 %ige Lösung). Bei schwächeren Giftkonzentrationen (0,0001 %) wird die Wirkung dagegen durch Atropin vorübergehend bis zu einem gewissen Grade antagonistisch beeinflusst. Daraus ist zu schliessen, dass der Hauptsitz der Gefässwirkung dieser Substanz die glatte Gefässmuskulatur ist, und dass dabei eine Erregung des vasokonstriktori-schen Endapparates gewissermassen teilnimmt. Nach sehr starker Giftwirkung folgt eine Lähmung der Gefässmuskulatur.

Auf die Gefässe des Froschschenkels wirkt das Tyramin im Gegenteil dilatierend, wie schon ohne vorherige Adrenalinbehandlung, die jedoch das

1) Dale u. Dixon, l. c.

Bild viel deutlicher macht, zu konstatieren ist. Da diese Wirkung durch sehr verdünnte Atropinlösung völlig aufgehoben wird, so muss sie auf die Erregung der vasodilatatorischen Nervenendigungen zurückgeführt werden. Dabei ist eine Lähmung des Gefässmuskels ausgeschlossen, da der Muskel gegen Baryum unverändert empfindlich ist. Nach der Wirkung von sehr starken Konzentrationen schliesst sich der Erregung der Vasokonstriktoren eine Lähmung derselben an, der zufolge das Gefäss eine Neigung zur Verengung zeigt.

3. Durch die Versuche am Froschherzen wurde ferner konstatiert, dass das Tyramin auch hier viel früher als das Adrenalin den Muskel selbst angreift. Die Wirkung auf den Herzmuskel besteht in anfänglicher Erregung und späterer Lähmung, die das Herz schliesslich zu diastolischem Stillstand bringt.

4. Am Kaninchenuterus ruft das Tyramin eine starke Kontraktion, die im Gegensatz zum Adrenalin von Atropin in keiner Weise antagonistisch beeinflusst wird. Es kann sogar auch auf den Meerschweinchen- und Mäuseuterus, bei denen das Adrenalin immer Hemmung hervorruft, stets eine fördernde Wirkung ausüben, die ebenfalls durch Atropin nicht gehemmt wird, wohl aber durch Adrenalin. Aus diesen Tatsachen wurde der Schluss gezogen, dass die erregende Wirkung auf den Uterus auch im Muskel selbst ihren Angriffspunkt hat.

5. Die Versuche am Kaninchendarm haben schliesslich ergeben, dass das Tyramin auf den Darm in komplizierter Weise wirkt. Es erregt in kleinen Dosen die hemmenden sympathischen, in mittleren dagegen die motorischen, parasympathischen Endigungen. Bei noch stärkerer Vergiftung greift es zuletzt den Muskel selbst an, indem es ihn in eine Erregung versetzt, der später eine Lähmung folgt.

6. Man sieht also aus diesen Resultaten, dass das Tyramin in keiner Weise ein einfaches Sympathikusgift wie Adrenalin ist. Es greift vielmehr viel früher den Muskel selbst an, und zwar erst erregend und dann lähmend. Die Sympathikuswirkung dagegen ist schwächer und nicht bei allen Organen nachweisbar. Zu bemerken ist, dass Tyramin, wie wir beim Darm gesehen haben, auch die parasympathischen Endigungen erregt. Es wird nun auch durchaus verständlich, warum frühere Autoren besonders am Darm, aber auch an anderen Organen, je nach den Tierarten so abweichende Resultate bekommen haben.