岡山醫學會雜誌第39年第11號（第454號）

昭和2年11月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 39, Nr. 11 (Nr. 454), November 1927

原　　著

Über die periphere Wirkung des Yohimbins.

Von

Masashi Yamauchi.

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

(Vortrag, gehalten auf dem Okayamaer Medizinischen Kongress am 12. Februar und auf der 6. Taguug der Japanischen physiologischen Gesellschaft in Okayama am 5. April 1927.)

Eingegangen am 11. Mai 1927.

Nach der Literatur sind bisher noch nicht sehr vielseitige Studien über die pharmakologische Wirkung des Yohimbins gemacht worden, denn diese Versuche beziehen sich hauptsächlich auf seinen Einfluss auf die Geschlechtssphäre und die Blutgefässe[1]. An sonstigen glattmuskeligen Organen sind nur folgende 2 Untersuchungen vorgenommen worden. Löwy und Rosenberg[2] fanden, dass das Yohimbin am überlebenden Kaninchendarm und ebensolcher Blase sowie an denselben Organen beim lebenden Tier in kleinen Dosen erregend, in grossen lähmend wirkt. Im Gegensatz dazu beobachtete Hara[3] aber am nichtträchtigen Uterus den lebenden Kaninchens keine Wirkung des Yohimbins.

Deshalb habe ich in erster Linie die periphere Wirkung des Yohimbins an verschiedenen ausgeschnittenen glattmuskeligen Organen, wie Uterus, Tuba, Ligamentum rotundum, Vagina, Harnblase, und an den Ohrgefässen von Kaninchen studiert, um die Natur seiner Wirkung klarzustellen. Mein Versuch leistete nicht nur zur genaueren Erkenntnis seiner pharmakologischen Wirkung gute Dienste, sondern auch zur Erklärung seiner allgemeinen Wirkung überhaupt.

Beim Versuche wurde das Yohimbinum hydrochloricum Spiegel der chemischen Fabrik Güstrow benutzt, wobe stets eine frische Lösung hergestellt wurde.

1. Am Uterus.

Das Experiment wurde am überlebenden Uterus, wie an den anderen Organen ausser den Gefässen nach der bekannten Magnusschen Methode angestellt, wobei die Nährlösung stets 100 ccm betrug.

Bei der Beschreibung wurden nur folgende zwei Uterusarten; gravider- oder nichtgravider Uterns, unterschieden, während von einer feineren Unterscheidung für das Praparat abgesehen wurde, da die Ergebnisse bei den verschiedenen Uterusarten nicht besonders abweichend waren, obwohl im nichtgraviden Uterus junger-, virginaler- und nichtvirginaler Uterus, und im graviden der Uterus in verschiedenen Schwangerschaftsstadien mitenthalten war. (Diese Bemerkung gilt auch vom Versuche an anderen Organen wie Tuba, Lig. rotundum und Vagina.)

Das Yohimbin wirkt in Dosen von 0.0005—0.002% am nichtträchtigen Uterus erregend. Im allgemeinen ist diese Wirkung um so stärker, je grösser die Dosis ist. Bei kleinen Dosen erhöht es nur die Stärke oder Zahl der spontanen Kontraktionen, bei grösseren bedingt es fast immer eine deutliche Tonussteigerung. Die Empfindlichkeit des Uterus gegen das Yohimbin ist individuell verschieden, so zeigt es zuweilen in diesen genannten Dosen noch keine merkliche Wirkung. In einzelnen Fällen wurde ausnahmsweise beobachtet, dass das 0.002%ige Yohimbin an einem virginalen Uterus ausser der Erregung eine nachfolgende Hemmung ausübte.

Die durch eine kleine Dosis Yohimbin, wie 0.0005%, ausgelöste, schwache Tonussteigerung kann durch verschiedene Dosen Atropin, wie 0.0002—0.002% (zuweilen noch 0.005—0.01%), nicht antagonistisch beeinflusst werden (Fig. 1). Der Tonus bleibt unver-

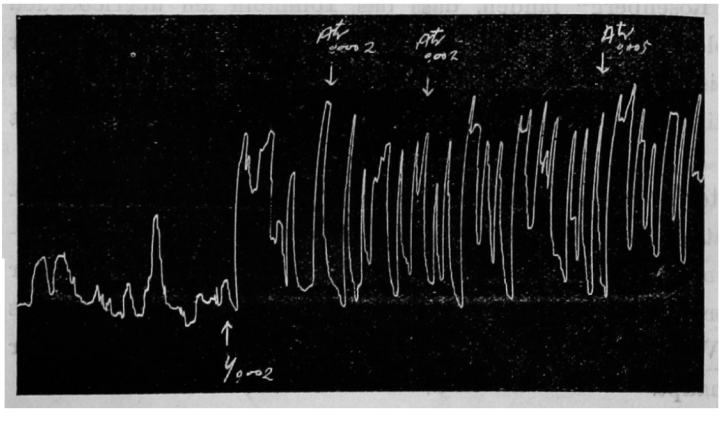


Fig. 1.
Kaninchenuterus (nicht gravid.).
↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochlor.
↓ Atr = 0.0002% Atropin. sulfur.
↓ Atr = 0.002% Atropin. sulfur.
↓ Atr = 0.005% Atropin. sulfur.

ändert, ja bei höheren Atropinkonzentrationen steigt er sogar noch höher (Das beruht bekanntlich auf der Muskelreizung durch Atropin). Die durch noch grössere Dosen von Yohimbin, wie 0.002%, hervorgerufene, beträchtliche Tonuszunahme wird durch die oben angegebene Dosis Atropin ebensowenig gehemmt, wobei der Tonus unter Umständen noch zunimmt.

Die Wirkung des Yohimbins wird auch durch die Vorbehandlung mit diesen Dosen Atropin, auch selbst durch die mit grösseren Dosen, wie 0.02%, nicht verhindert (Fig. 2). Nur dann, wenn bei der Vorbehandlung die Dosis Atropin gross war, trat selten der Fall ein, dass eine kleine Dosis Yohimbin keine Wirkung entfaltete. Aber man kann dies nicht ohne weiteres der Atropinwirkung zuschreiben, denn solche Dosis Yohimbin allein bedingt zuweilen auch keine Wirkung.

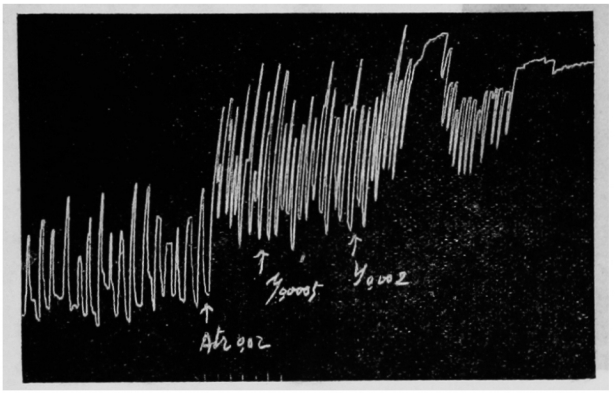


Fig. 2.

Kaninchenuterus (nicht gravid.).
↑ Atr = 0.02% Atropin. sulfur.
↑ Y = 0.0005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ Y = 0.002% „ „
Zeitmarken je 1 Minute.

Ferner wurden folgende zwei Fälle ausnahmsweise beobachtet: Das Yohimbin zeigte an einem atropinisierten Uterus zunächst eine Erregung und dann eine Hemmung. Bei einer durch eine grosse Dosis Atropin (0.02%) hervorgerufenen, deutlichen Tonuszunahme bewirkte des Yohimbin (0.002%) eine Hemmung. Aber an demselben Uterus beobachtete ich, dass anstatt durch das Yohimbin auch durch eine grosse Dosis Atropin selbst ebenfalls eine Hemmung herbeigeführt wurde. Bei dieser Hemmung wirkte das Barium in Dosen wie 0.1%, während es in 0.05% wirkungslos war.

Nach Einwirkung des Yohimbins (0.0005—0.002%) führt das Adrenalin in verschiedenen Dosen, wie 0.00002—0.0005%, welche normaler Weise immer eine deutliche Erregung bedingen, fast immer eine Hemmung herbei (Fig. 3), während nach kleinen Dosen Yohimbin eine grosse Dosis Adrenalin wie gewöhnlich erregend wirkt. Lässt man das Yohimbin (0.0005—0.002%) bei der Uteruskontraktion, welche durch die verschiedenen Dosen Adrenalin ausgelöst wird, wirken, so tritt in den meisten Fällen eine Hemmung auf (Fig. 4). Bei schwacher Adrenalinwirkung wirkt aber das Yohimbin, besonders bei grossen Dosen, zuweilen, wie sonst, erregend.

Die durch das Pilocarpin (0.005—0.02%) oder Bariumchlorid (0.05—0.01%) verursachte Uteruskontraktion wird durch das Yohimbin nicht gehemmt, sondern das Yohimbin wirkt wie gewöhnlich weiter erregend (Fig. 5). Diese Dosen Pilocarpin und Barium sind auch nach Yohimbin wirksam.

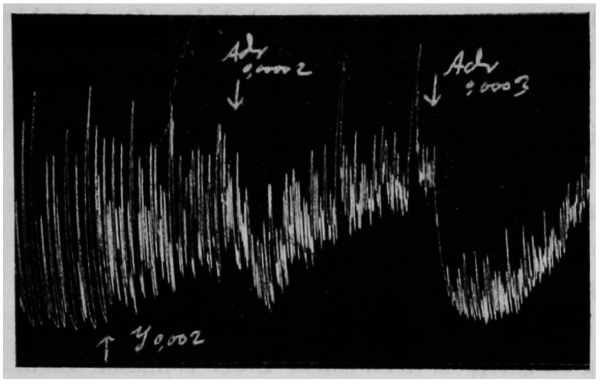


Fig. 3.

Kaninchenuterus (nicht gravid.).
↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochlor.
↓ Adr = 0.00002% Adrenalin. hydrochlor.
↓ Adr = 0.0003% „ „

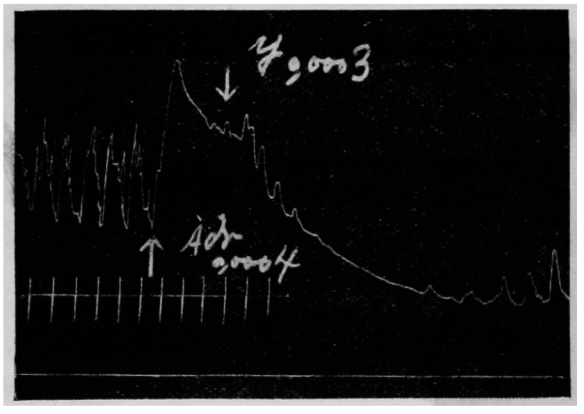
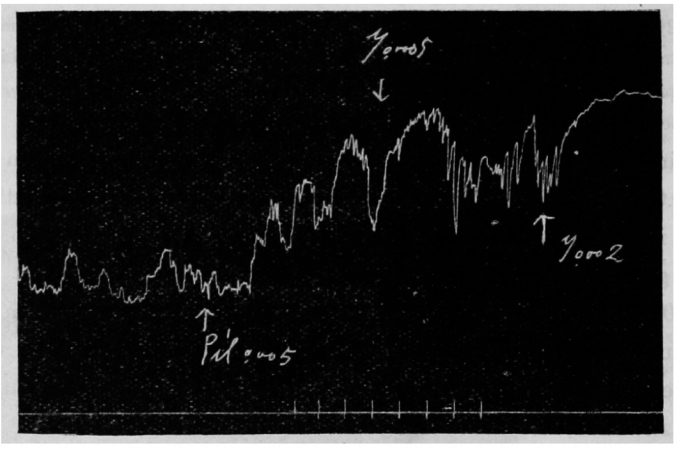


Fig. 4.

Kaninchenuterus (nicht gravid.).
↑ Adr = 0.0004% Adrenalin. hydrochlor.
↓ Y = 0.0003% Yohimbin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 5.



Kaninchenuterus (nicht gravid.).
↑ Pil = 0.005% Pilocarpin. hydrochlor.
↓ Y = 0.0005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ Y = 0.002% „ „
Zeitmerken je 1 Minute.

Die Versuche, welche am trächtigen Uterus ebenso, wie oben, wiederholt wurden, ergaben fast dieselben Befunde.

Ich habe auf den Versuch mit grossen Dosen Yohimbin verzichtet, da nach Müller[1] und anderen Autoren das Yohimbin in verhältnismässig kleinen Dosen eine deutliche wirkung entfaltet, und da ferner in der Wirkung gerade kleiner Dosen irgendeines Giftes dessen hauptsächliche, physiologisch und therapeutisch wichtige Bedeutung liegt.

Kurz, das Yohimbin wirkt in verhältnismässig kleinen Dosen am trächtigen sowie nichträchtigen Uterus erregend. Diese Erregung wird durch Vor- und Nachbehandlung mit verschiedenen Dosen Atropin nicht hemmend beeinflusst. Die erregende Wirkung des Adrenalins wird durch das Yohimbin gehemmt, und nach der Yohimbinwirkung wirkt das Adrenalin hemmend; die Wirkung des Adrenalins erfährt durch Yohimbin eine Umkehrung. Die Uteruskontraktion, die durch das Pilocarpin oder Barium verursacht wird, wird durch das Yohimbin nicht beseitigt, sondern ihre Wirkung bleibt nach dem Yohimbin unverändert.

2. An Tuba, Ligamentum rotundum, Vagina and Blase.

An den Organen, wie Tuba, Lig. rotundum, Vagina* und Harnblase, wurde auch ein genauer Versuch ganz ebenso wie beim Uterus ausgeführt. Bei der Harnblase wurde dieser Versuch auf dem Staeifen, welcher aus verschiedenen Blasenteilen wie Detrusor, Trigonum und Sphincter wie bei meiner vorigen Untersuchung[4] präpariert wurde, angestellt. Ich will mir die Mühe, den Versuchsverlauf in seinen Einzelheiten zu beschreiben, sparen und unten nur die Hauptsachen möglichst kurz zusammengefasst erwähnen.

Das Yohimbin wirkt in Dosen wie 0.0002—0.004% an diesen Organen fast ebenso wie am Uterus erregend, obwohl seine Wirkung besonders an Tuba und Lig. rotundum häufig nur undeutlich beobachtet wurde. An der Tuba (zumal bei trächtiger), Lig. rotundum und Vagina konnte es auch zuweilen in solchen Dosen, insbesondere in grossen, eine hemmende Wirkung oder eine nach Hemmung folgende Erregung zeigen. Bei dieser Hemmung hatte das Pilocarpin (0.005%) oder Barium (0.05—0.1%) eine erregende Wirkung.

Der Einfluss des Atropins auf die Yohimbinwirkung wird hier fast ebenso wie beim Versuche am Uterus konstatiert. Nur an Vagina wurde die erregende Wirkung des Yohimbins durch eine grosse Dosis Atropin wie 0.02% nicht selten beseitigt. An Tuba,

* Über die Wirkungsweise einiger Nerven- und Muskelgifte, wie Adrenalin, Pilocarpin, Atropin und Barium, auf diese Organe vergleiche: M. Fujita, diese Zeitschrift. Nr. 455. Meine Nachprüfung ergab, von einigen Einzelheiten abgesehen, auch ähnliche Resultate.

Lig. rotundum und Vagina wurde ferner beobachtet, dass das Yohimbin zuweilen nach grosser Dosis Atropin (0.02%) hemmend wirkte, besonders dann, wenn das Atropin eine Hemmung verursacht hatte, dass aber in diesem Falle das Barium (0.1%) in gewöhnlicher Weise eine Erregung zeigte.

Lässt man das Adrenalin in Dosen, 0.00002—0.0005%, welche nichtvorbehandelte Organe erregen, auf solche Organe wirken, die durch verschiedene Dosen Yohimbin entweder erregt oder garnicht beeinflusst (wie Trigonum, Vagina und Tuba), oder gehemmt (wie Vagina und Tuba) wurden, so zeigt das Adrenalin in den meisten Fällen eine Hemmung verschiedenen Grades, eine schwache oder beträchtliche, obwohl am Trigonum vor der Hemmung eine Erregung beobachtet werden kann. Die erregende Adrenalinwirkung wird also an all diesen Organen durch Vorbehandlung mit Yohimbin umgekehrt (Fig. 6).

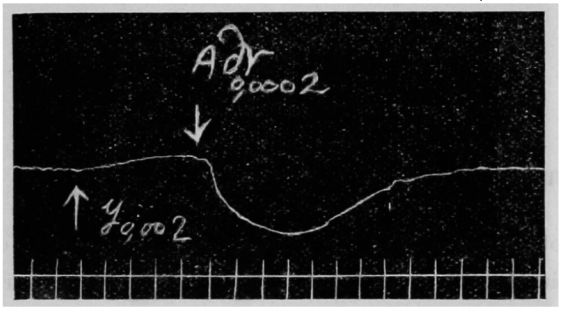


Fig. 6.
Kaninchenblase, Zirkulärer Sphincterstreifen.
↑ Y = 0.002% Yohimbin. hydrochlor.
↓ Adr = 0.0002% Adrenalin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

Es ist selbstverständlich, dass das Adrenalin an denjenigen Organen, die durch das Adrenalin allein gehemmt werden, auch nach Yohimbin eine Hemmung bedingt. Aber eine grosse Dosis Adrenalin kann an mit kleinen Dosen Yohimbin vorbehandelten Organen nicht selten eine Erregung oder eine nach schwacher Hemmung folgende Erregung entfalten.

Die durch Adrenalin hervorgerufene Kontraktion wird auch an diesen Organen meistens durch das Yohimbin deutlich beseitigt. Bei Tuba, Lig. rotundum und Vagina, Organen, an welchen zuweilen das Yohimbin allein eine hemmende Wirkung hat, wurde auch an solchen Präparaten, an denen die erregende Wirkung des Yohimbins vorher festgestellt wurde, ebenfalls bestätigt, dass die erregende Wirkung des Aderenalins durch das Yohimbin aufgehoben wird (Fig. 7). Aber nach kleinen Dosen Adrenalin kann ab und zu das Yohimbin, besonders in grossen Dosen, die gewöhnliche Erregung zeigen.

An dem durch das Adrenalin gehemmten Organ wirkt das Yohimbin meistens erregend, wie an Detrusor und Trigonum beobachtet werden kann, aber es kann, wenn auch selten, wie an nichtträchtigem Lig. rotundum, hemmen

Wenn man an einem Organ, das nach Yohimbin durch das Adrenalin gehemmt wurde, das Yohimbin wieder wirken lässt, so übt es gewöhnlich eine Erregung einige Zeit nach, aber keine Wirkung sofort nach der Einwirkung des Adrenalins aus.

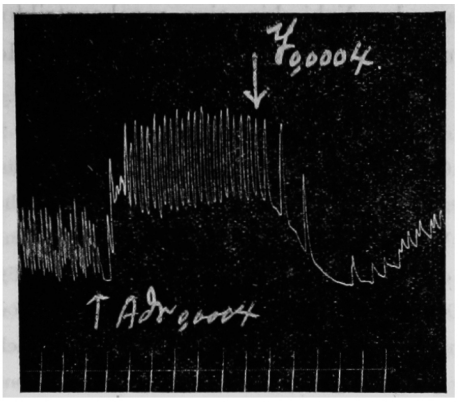


Fig. 7.

Lig. rotundum des Kaninchens (im ersten Graviditätsstadium).
↑ Adr = 0.0004% Adrenalin. hydrochlor.
↓ Y = 0.0004% Yohimbin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

Nach Yohimbin bewirkt das Pilocarpin (0.01—0.1%) im allgemeinen eine Erregung, während es an Lig. rotundum auch normalerweise ausser der Erregung eine Hemmung zeigen kann. Lässt man das Yohimbin, welches allein erregend wirkt, bei der durch das Pilocarpin hervorgerufenen Erregung wirken, so kann es nicht eine hemmende Beeinflussung geben, in manchen Fällen wirkt es sogar weiter erregend, während hier das Atropin (wie 0.005%), wie wohlbekannt ist, eine deutliche Hemmung bedingt. Bei Tuba, Lig. rotundum und Vagina wurde auch dieser Versuch an solchen Präparaten, an welchen die erregende Wirkung des Yohimbins festgestellt war, ausgeführt. Auch die durch das Barium (0.005—0.2%) herbeigeführte, deutliche Erregung wird durch das Yohimbin, das eine Erregung zeigt, niemals aufgehoben.

3. Am Gefässe.

In diesen Versuchen benutzte ich das nach Krawkow-Pissemski präparierte Kaninchenohr. Es wurde bei 15—22°C Zimmertemperatur, unter 24 cm Wasserdruck mit Ringer-Locke-Lösung durchströmt.

Eine Yohinbinlösung von 0.000005% bedingt in den meisten Fällen bei den Gefässen noch keine nennenswerte Veränderung, obwohl zuweilen eine geringe Abnahme der Tropfenzahl um 2—3 Tropfen beobachtet werden kann. Bei 0.00001—0.0001% bewirkt das Yohimbin fast immer eine deutliche Vasokonstriktion. Diese Wirkung ist im allgemeinen um so stärker, je grösser die Giftkonzentration ist. Diese Wirkung kann durch Ausspülung mit frischer Ringerlösung aufgehoben werden. Bei einer Konzentration wie 0.0005% bewirkt es meistens ebenfalls eine deutliche Gefässverengerung, aber gelegentlich kann sich danach eine Neigung zur Vasodilatation zeigen. Bei noch höher konzentrierter Lösung, wie 0.001—0.01%, zeigt das Yohimbin in den meisten Fällen zuerst eine sofortige, deutliche Vasokonstriktion und dann eine Vasodilatation oder eine Neigung zu einer solchen. Dabei nimmt die Tropfenzahl der ausströmenden Flüssigkeit ab, die nach einigen Minuten sich wieder zu vermehren beginnt und nach etwa 10 Minuten auf einen übernormalen Wert gelangt.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass das Yohimbin eine vasokonstriktorische Wirkung hat. Um das Wesen dieser Wirkung klarzustellen, machte ich folgende Versuche:

Zunächst wurde untersucht, ob die vasokonstriktorische Wirkung des Yohimbins durch Atropin gehemmt werden kann. Wenn man die mit einer 0.05% igen Atropinlösung vorbehandelten Gefässe mit einer Lösung, die gleichzeitig 0.00005% oder 0.005% Yohimbin und 0.05% Atropin enthält, durchströmt, so zeigen die Gefässe wie gewöhnlich eine starke Verengerung (Fig. 8. A). Durch Vorbehandlung mit Atropin wird also die gefässverengernde Wirkung des Yohimbins nicht beeinflusst. Nach 0.05% igem Atropin zeigte auch eine Yohimbinlösung von 0.00005% ebenfalls eine deutliche Vasokonstriktion. Die durch Yohimbin (z. B. 0.00005%) verursachte beträchtliche Vasokonstriktion kann auch durch nachherige Durchströmung mit 0.05% iger Atropinlösung, in der gleichzeitig Yohimbin in der genannten Konzentration enthalten ist, nicht aufgehoben werden (Fig. 8 B).

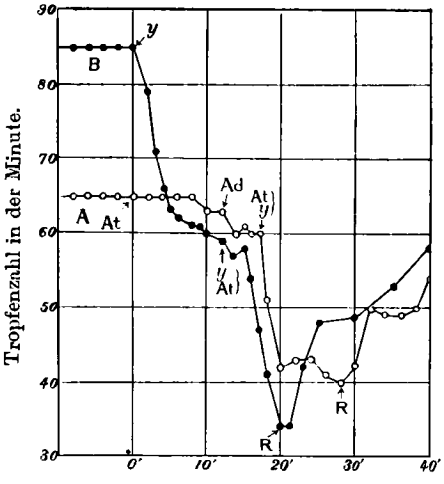


Fig. 8.

A.
↑ At = 0.05% Atropin. sulfur.
↓ Ad = 0.1 ccm 0.0002% Adrenalin. hydrochlor. (Injektion).
↓ At, Y } = 0.05% Atropin. sulfur. + 0.005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ R = Ringer-Locke-Lösung

B.
↓ Y = 0.00005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ Y, At } = 0.00005% Yohimbin. hydrochlor. + 0.05% Atropin. sulfur.

Die Kontrollversuche, die ich mit Adrenalin ausführte, ergaben, dass die Gefässkontraktion durch dieses Gift durch Vor- oder Nachwirkung von Atropin von 0.05% deutlich gehemmt wird, wie schon bekannt ist.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich, dass die vasokonstriktorische Wirkung des Yohimbins wenigstens nicht auf eine Erregung des vasomotorischen Endapparates, den Adrenalin angreift, sondern höchstwahrscheinlich, hauptsächlich auf eine solche der glatten Gefässmuskel zurückzuführen ist.

Ferner prüfte ich nach, ob der ganz spezifische Antagonismus zwischen Yohimbin und Adrenalin, der schon an verschiedenen glattmuskeligen Organen nachgewiesen war, auch am Gefässe, einem glattmuskeligen Organ, zu beobachten sei, und zugleich untersuchte ich zum Vergleich hier auch den Antagonismus zwischen Atropin und Adrenalin.

Bei Anwendung des Adrenalins wurden die Durchströmungsversuche bei möglichst strenger Verhinderung des Lichteinflusses an Mariotteschen Flaschen mit alkalifreier Ringer-Locke-Lösung anstatt normaler ausgeführt, um eine chemische Veränderung des Adrenalins möglichst zu vermeiden.

Zuerst wurden mit dieser Nährflüssigkeit die Wirkung von Yohimbin, Atropin, Adrenalin und Barium allein und die Wirkungsbeziehungen zwischen diesen Giften untersucht.

Das Yohimbin zeigt in Dosen von 0.00001—0.005% eine vasokonstriktorische Wirkung, ebenso wie mit normaler Ringer-Locke-Lösung, wobei die Wirkungsintensität im allgemeinen nur etwas schwächer ist. Die gefässverengernde Wirkung des Bariums (0.2—0.3 ccm 5%iger Lösung in die einströmende Nährflüssigkeit eingespritzt) ist auch weit schwächer als die bei normaler Ringer-Locke-Lösung. 0.0001%iges Adrenalin wirkt, wie bekannt, stark vasokonstriktorisch, sodass gewöhnlich nach Durchspülung bis zu 2—3 Minuten ein fast völliger Stillstand im Ausfliessen eintritt. Bei 0.00005% ist seine Wirkung etwas schwächer. 0.05%iges Atropin zeigt meistens eine schwache Vasokonstriktion, wenn es auch häufig äusserlich fast keine nennenswerte Wirkung bedingt. Auch bei dieser Nährflüssigkeit wurde das Wirkungsverhältnis zwischen Yohimbin und Atropin ganz übereinstimmend konstatiert, wie bei normaler Ringer-Locke-Lösung.

Nun wurde weiter die Wirkungsbeziehung zwischen Yohimbin und Adrenalin untersucht. Die durch 0.0001%iges Adrenalin verursachte deutliche Vasokonstriktion wird durch Umschaltung auf eine Lösung, die gleichzeitig 0.005%iges Yohimbin und die oben genannte Konzentration Adrenalin enthält, beseitigt (Fig. 9 A). Die gefässverengernde Wirkung des Adrenalins wird also durch nachherige Einwirkung des Yohimbins von gewisser Konzentration aufgehoben. Dabei nimmt die Tropfenzahl, die durch das Adrenalin stark, fast bis zum Stillstand vermindert war, durch Zuführung des Yohimbins erst 3—5 Minuten lang weiter ab, dann aber ziemlich schnell, fast oder völlig bis zur früheren Zahl zu. Diese Adrenalinwirkung kann aber in vielen Fällen durch das Yohimbin von 0.0001% noch nicht aufgehoben werden, während sie gelegentlich fast völlig beseitigt werden kann. Aber das Yohimbin von 0.0001% kann die durch 0.00005%-iges Adrenalin herbeigeführte Vasokonstriktion aufheben.

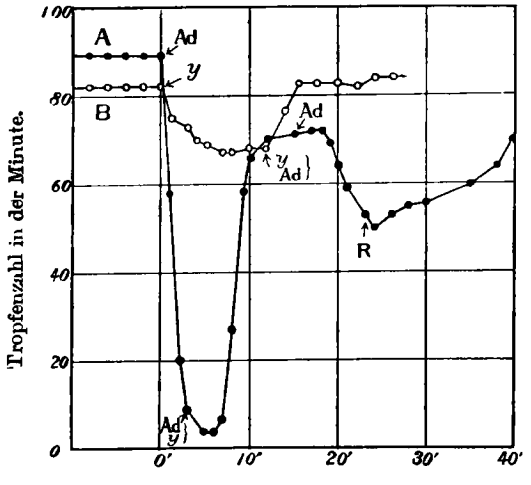


Fig. 9.

A.
↓ Ad = 0.0001% Adrenalin. hydrochlor.
↑ Ad, Y = 0.0001% Adrenalin. hydrochlor. + 0.005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ R = alkalifreie Ringer-Locke-Lösung

B.
↓ Y = 0.005% Yohimbin. hydrochlor.
↑ Y, Ad = 0.005% Yohimbin. hydrochlor. + 0.0001% Adrenalin. hydrochlor.

In diesen Fällen zeigt das nach Yohimbin durchströmende Adrenalins von derselben Konzentration, die schon vor Yohimbin benutzt wurde, keine merkbare Konstriktion oder nur eine sehr schwache Wirkung (Fig. 9 A).

Bei der Vasokonstriktion, welche durch das Yohimbin von 0.005% verursacht wird, bedingt das Adrenalin von 0.0001% keine Verengerung der Gefässe mehr; die Vasokonstriktion wird in gewissem

Grade oder vollkommen aufgehoben (Fig. 9 B). In diesem Falle wirkt das Adrenalin nämlich gefässerweiternd, und zwar wirkt es in umgekehrter Richtung, obwohl sich dabei die Gefässe nicht über die Norm hinaus erweitern. Nach der Bdhandlung mit 0.0001% igem Yohimbin wird die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins von 0.0001% in verschiedenem Grade behindert, indem bald eine schwache Wirkung, bald eine deutliche beobachtet wird. Die Wirkung des Adrenalins von 0.00005% wird aber durch Vorbehandlung mit dem Yohimbin von 0.0001% völlig gehemmt.

Beim Versuche mit normaler Ringer-Locke-Lösung wurde auch beobachtet, dass nach 0.005% igem Yohimbin 0.0001% iges Adrenalin entweder keine vasokonstriktorische Wirkung entfaltete, oder eine gewisse Erholung von der Vasokonstriktion brachte.

Dass die Adrenalinwirkung durch Vorbehandlung mit Yohimbin gehemmt oder umgekehrt wird, wurde auch durch Einspritzung von Adrenalinlösung (0.1 ccm einer 0.0001% igen Lösung) ebenso wie durch Adrenalindurchströmung konstatiert.

Es ist daher selbstverständlich, dass die durch Vorbehandlung mit Yohimbin bedingte Hemmung oder Umkehrung der Adrenalinwirkung nicht auf seine Substanzveränderung, die bei der Durchströmung sich nicht ganz vermeiden lässt, zurückzuführen ist, sondern von der eigenen Wirkung des Yohimbins herrührt.

Obwohl die Adrenalinwirkung nach Yohimbin umgekehrt wird, wurde dabei, wie schon erwähnt, nicht beobachtet, dass die Gefässe noch über ihre normale Weite hinaus erweitert werden. Bei dieser Adrenalinumkehrung wirkt das Barium von oben erwähnter Disis wie gewöhnlich gefässverengernd.

Die durch Yohimbin verengerten Gefässe, die in einem Zustand sind, wo eine sonst stark wirksame Adrenalinlösung nicht mehr imstande ist, sie zur Konstriktion zu bringen, werden in der Regel durch Ausspülung mit frischer Ringer-Locke-Lösung in verschiedenem Grade, sogar bis zu ihrer normalen Weite ausgedehnt.

Aus allen diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Yohimbin eine Konstriktion der Kaninchenohrgefässe bewirkt, welche durch Vor- oder Nachbehandlung mit Atropin von 0.05% nicht beseitigt wird. Ferner ist sehr bemerkenswert, dass bei gewissen Mengenverhältnissen die durch Adrenalin verursachte Vasokonstriktion durch das an und für sich gefässverengernd wirkende Yohimbin aufgehoben und die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins durch Vorbehandlung mit Yohimbin gehemmt oder umgekehrt wird, wobei die durch Yohimbin verursachte Gefässverengerung durch Adrenalin unbeeinflusst bleibt oder im Gegenteil in Erweiterung übergeht.

Wirkungsweise des Yohimbins.

Die durch alle obigen Versuche konstatierten Tatsachen wurden folgendermassen erklärt, um die Wirkungsweise des Yohimbins klarzustellen.

Zunächst ist die erregende bzw. vasokonstriktorische Wirkung des Yohimbins an verschiedenen glattmuskeligen Organen auf die Reizung des Muskels selbst zurückzuführen, denn diese Wirkung wird im allgemeinen durch Vor- oder Nachbehandlung mit

verschiedenen Dosen Atropin (beim Gefäss 0.05%) nicht beträchtlich beeinflusst. Bei einigen Organen wie Tuba, Lig. rotundum und Vagina wirkte aber das Yohimbin nach Atropinisierung ziemlich häufig unklar, zuweilen auch hemmend. Da jedoch diese Tatsache nicht konstant beobachtet wurde, so ist es unzureichend, zu schliessen, dass das Yohimbin auf den Parasympathicus oder die fördernden bzw. vasokonstriktorischen Fasern des Sympathicus erregend wirkt, wie es bei Pilocarpin oder Adrenalin der Fall ist. Obgleich an Vagina die erregende Wirkung des Yohimbins nicht selten durch eine grosse Dosis Atropin gehemmt wurde, kann deshalb doch eine muskelerregende Wirkung des Yohimbins nicht ohne weiteres verneint werden, weil Atropin in dieser Dosis allein hier auch häufig lähmend wirkt und die erregende Wirkung des Yohimbins durch eine nicht grosse Dosis Atropin, die zur Hemmung der erregenden Wirkung des Adrenalins schon genügt, nicht beeinflusst wird.

Ferner will ich den ganz spezifischen gegenseitigen Antagonismus zwischen Yohimbin und Adrenalin, dass nämlich die durch Adrenalin verursachte Erregung durch Yohimbin aufgehoben und die durch Yohimbin erzeugte Erregung durch Adrenalin gehemmt wird, folgendermassen erklären: Die Erscheinung beruht darauf, dass alle untersuchten Organe mit beiderlei Fasern von Sympathicus, fördernden und hemmenden, versehen sind und die ersteren durch das Yohimbin gelähmt werden, während die letzteren unbeeinflusst bleiben, und dass nach Lähmung der ersteren nur die reizende Wirkung des Adrenalins auf die letzteren zum Vorschein kommt, welche die muskelerregende Wirkung des Yohimbins kompensiert oder übertrifft. Es ist schwer anzunehmen, dass die Hemmung der genannten Organe bzw. Dilatation der Gefässe, welche bei der verbundenen Verabreichung von Yohimbin und Adrenalin auftritt, eine Muskellähmung ist, denn das eine ist ein muskelerregendes und das andere ein wenig muskelangreifendes Gift. Diese Vermutung wird dadurch noch mehr bestätigt, dass das Barium bei der nach Yohimbin aufgetretenen Adrenalinumkehrung wie gewöhnlich erregend wirkt, wie das beim Gefässe festgestellt wurde.

Um den spezifischen Einfluss des Yohimbins auf die Wirkung des Adrenalins zu erhalten, ist es notwendig, dass die beiden Substanzen in einem gewissen Mengenverhältnisse zueinander bleiben. Wenn die Dosis des Yohimbins im Vergleich zu der des Adrenalins klein ist, so tritt die fördernde bzw. vasokonstriktorische Wirkung des letzteren unbeeinflusst oder nur etwas abgeschwächt auf. Das mag davon herrühren, dass die fördernden bzw. vasokonstriktorischen Fasern durch das Yohimbin noch nicht ganz gelähmt und durch die kleine Dosis Adrenalin zwar nicht, aber durch die grössere noch gereizt werden. Dass nach der kleinen Dosis Adrenalin die grosse Dosis Yohimbin unter Umständen erregend wirken kann, scheint mir darauf zurückzuführen zu sein, dass die muskelerregende Wirkung des Yohimbins die Hemmung überwindet, welche bei der Lähmung der sympathischen fördernden Fasern Durch Yohimbin durch Adrenalin verursacht würde.

Die Annahme, dass das Yohimbin neben der oben genannten lähmenden Wirkung auf die fördernden Sympathicusfasern noch eine Wirkung besitzt, die die sympathischen hemmenden Fasern direkt reizt oder ihre Emfindlichkeit erhöht, ist nicht ohne weiteres gestattet, obgleich ich die folgende Tatsache fand: An Tuba, Lig. rotundum und Vagina wirkte das Yohimbin in seltenen Fällen als solches oder nach grosser Dosis Atropin zuweilen hemmend und an Lig. rotundum bei der durch das Adrenalin herbeigeführten Hemmung gelegentlich auch weiter hemmend, wobei Pilocarpin oder Barium noch eine erregende Wirkung zeigte.

Das Yohimbin hat, wie oben erwähnt, an verschiedenen glattmuskeligen Organen zwei Wirkungen, eine muskelerregende und eine die sympathischen fördernden Fasern (myoneurale Verbindung) lähmende, aber es lahmt, nicht, wenigstens nicht in Dosen, die diese Wirkungen auslösen, die Muskeln und den Parasympathicus, weil nach diesen Dosen Yohimbin die Wirkung des parasympathicuserregenden Pilocarpins und des muskelreizenden Bariums weiter geht, und weil auch diese Erregung durch solche Dosis Yohimbin nicht gehemmt wird.

Das Yohimbin ist also hinsichtlich seiner Wirkung gegen das Adrenalin den schon bekannten Substanzen wie Atropin, Chinin und Ergotoxin sehr ähnlich, aber hinsichtlich seiner Wirkung auf die Muskeln und den Parasympathicus ist es von Atropin und Chinin ziemlich verschieden, weil das erstere bekanntlich ein typisches Parasympathicusgift darstellt, und letzteres nach Fujita u. a. die verschiedenen Elemente, wie Muskeln und wahrscheinlich auch die anderen Nervenelemente, in verschiedenem Grade lähmt.

Diskussion.

Im weiteren will ich meine Resultate mit denen der früheren Autoren vergleichen. Löwy und Rosenberg[2] fanden, dass das Yohimbin Spiegel (Güstrow) am überlebenden Kaninchendarm und ebensolcher Blase sowie an denselben Organen beim lebenden Tier in kleinen Dosen (bei überlebenden Organen 0.0004—0.002%) erregend, in grossen aber lähmend wirkte. Dieses bei kleinen Dosen an überlebenden Organen erhaltene Resultat stimmt mit dem, das ich an Uterus, Blase u. a. erhielt, sowohl quantitativ wie qualitativ vollkommen überein, während ich die Kenntnisse über die Wirkung dieses Giftes noch viel erweitern konnte. Die Wirkung beim lebenden Tier ist aber etwas verschieden von dem Resultat, welches Hara[3] am lebenden Kaninchenuterus mit Yohimbin (Merck) erhielt. Nach ihm bedingte dieses Yohimbin in verschiedenen Dosen hier keine Wirkung.

Hinsichtlich der Gefässwirkung beobachtete Müller[1] hauptsächlich durch die onkometrische Prüfung des Organvolumens, dass das Yohimbin im allgemeinen auf die verschiedenen Gefässgebiete der Säugetiere, wie Hund und Katze, vasodilatatorisch

wirkt. Dieses Ergebnis wurde durch Messung der Strömungsgeschwindigkeit in dem betreffenden Organ und durch Durchblutungsversuche am überlebenden Objekt kontrolliert und ergänzt. Meyer[5] fand am lebenden, curarisierten Tier eine Erweiterung der Kranzarterie des Herzens. Stubell[6] sah das Hirnvolumen infolge Gefässerweiterung zunehmen, Löwy[7] auch nach Spaltung der Haut und Freilegung des Inguinalkanales der Katze eine starke Erweiterung der Gefässe des Nebenhodens und des Vas deferens. Jedoch an den Herzkranzgefässen fand Kakowski[8] mittels Langendorffscher Methode eine Abnahme der Durchflussmenge, Rabe[9] auch hier mittels derselben Methode teils eine geringe Verengerung, teils keine deutliche Wirkung, obwohl der letztere Forscher an den Gefässen des isolierten Katzen- und Kaninchenhinterteiles durch Durchströmungsversuche eine deutliche Vasodilatation beobachtete. Nach Gunn[10] bedingt das Yohimbin an den Froschgefässen in schwachen Lösungen keine Wirkung, in stärkeren Konzentrationen eine Vasokonstriktion. Während Müller, wie oben erwähnt, mitteilte, dass das Yohimbin im allgemeinen vasodilatatorisch wirke, beobachtete er doch in einzelnen Fällen ausser der Erweiterung auch eine Vasokonstriktion. An den Hautgefässen des Hinterteiles fand er nämlich vor der Erweiterung eine schwache Verengerung, an der Niere zuweilen eine Vasokonstriktion, weiter beobachtete er, dass das Volumen des Darmes bei lebenden Tieren anfangs passiv dem Blutdruck folgte, also abnahm, wenn der Druck fiel. An der Milz schliesslich wurde durchaus eine Gefässverengerung beobachtet.

Für die Gefässwirkung des Yohimbins sind bisher also zwei Wirkungen festgestellt, eine vasodilatatorische, welche durch viele bisherige Autoren hauptsächlich an Organen in situ und nur zum Teil bei Durchströmungsversuchen beobachtet wurde, und eine vasokonstriktorische, welche bei Durchströmungsversuchen sehr oft und bei Organen in situ nur an einigen Orten nachgewiesen wurde. Mein Befund an überlebenden Kaninchenohrgefässen stimmt mit der letzteren Wirkung überein.

Diese Verschiedenheit in der Gefässwirkung bei früheren Autoren und bei mir mag von der Versuchsmethode (am lebenden Tier oder am ausgeschnittenen Objekt etc.), den Arten des Tieres und Organs, den Gefässgebieten und der Dosierung abhängig sein. Es ist leicht begreiflich, dass am lebenden Tier die Gefässe gewisser Organe sich verengern, trotzdem die der anderen Organe erweitert werden, da das Blut sich in den Organen, wo die Gefässe erweitert werden, sammelt, und die anderen weniger empfindlichen Gefasse kompensatorisch kontrahieren können. Dass ferner die ausgeschnittenen Organe durch Yohimbin eine Gefässverengerung zeigen, während die Gefässe am lebenden Tier, wie Müller u. a. behaupteten, dadurch erweitert werden, dürfte aus meinem Versuchsergebnisse in folgender Weise erklärt werden: Am lebenden Tier erhalten die Gefässe stets einen gewissen Tonus durch die Wirkung des Adrenalins, welches von der Nebenniere aus innen abgesondert wird, d. h. sie liegen in einem durch das Adrenalin verengerten Zustand. Die so tonisierten Gefässe werden jetzt durch die Einwirkung des Yohimbins dilatiert, indem der eine Hauptangriffsort des Adrenalins, die Vasokonstriktoren, durch

das Yohimbin gelähmt wird, während der andere, die Vasodilatatoren, unbeeinflusst bleibt.

Auch ist als eine wesentliche Ursache der Vasodilatation am lebenden Tiere der Umstand anzunehmen, dass das Yohimbin direkt auf die Gefässzentren wirkt.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.

1. Eine verhältnissmässig kleine Dosis Yohimbin wirkt im allgemeinen an isolierten, überlebenden Organen des Kaninchens, wie Uterus, Tuba, Lig. rotundum, Vagina, Harnblase und Ohrgefäss, erregend bzw. vasokonstriktorisch. Der Hauptsitz dieser Wirkung scheint die glatte Muskulatur zu sein.

2. Weiter wirken Yohimbin und Adrenalin in einem gewissen Mengenverhältnisse auf einander antagonistisch und zwar in folgender Weise: Die erregende bzw. vasokonstriktorische Wirkung des Yohimbins wird durch das sonst erregend oder vasokonstrikrisch wirkende Adrenalin gehemmt oder beseitigt, d. h. die Adrenalinwirkung umgekehrt, und diejenige des Adrenalins wird auch durch Yohimbin in normaler Weise erregenden Dosen aufgehoben.

Diese eigentümlichen Erscheinungen lassen sich daraus erklären, dass das Yohimbin die fördernden (vasokonstriktorischen) Fasern des Sympathicus (myoneurale Verbindung) elektiv zu lähmen vermag, während die hemmenden (Vasodilatator) von der lähmenden Wirkung des Yohimbins verschont bleiben.

3. Der glatte Muskel und der Parasympathicus werden durch jene Dosen Yohimbin nicht gelähmt, weil die erregende Wirkung des Pilocarpins und Bariums durch Yohimbin nicht gehemmt wird, und diese auch nach Yohimbin wie gewöhnlich wirksam sind.

4. Das Yohimbin ist also hinsichtlich der sympathikotropen Wirkung dem Atropin, Chinin und Ergotoxin ähnlich. Diese Wirkung tritt beim Yohimbin viel reiner auf als beim Chinin und Atropin, weil die lähmende Wirkung auf den Muskel viel schwächer als die des Chinins ist und das Yohimbin im Gegensatz zum Atropin keine Wirkung auf den Parasympathicus hat.

Man sieht also, dass das Yohimbin sowohl bei der pharmakologischen als auch bei der physiologischen Forschung ein wichtiges Mittel darstellt, da es einerseits die Sympathicuswirkung irgendeines Giftes von anderen leicht unterscdeiden lässt, und andererseits es ermöglicht, die Wirkung der sympathischen fördernden Fasern auszuschliessen.

Literatur.

1) Müller, Arch. intern. de Pharmakodyn. Bd. 17, S. 81 (1907); Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1906. Suppl. P. 391; auch, Heffters Pharmakol. Bd. II, S. 173. 2) Löwy u. Rosenberg, Arch. f. exp. Path.

u. Pharm. Bd. 78, S. 108, 1915. 3) Hara, Kinki Fujinkwa Gakkwai Zassi Vol. III, S. 188, 1918. 4) Yamauchi, Diese Zeitschr. Nr. 432, S. 1, 1926. 5) Meyer, Arch. f. Anat. u. Physiol. Abt. 1912, 223. 6) Stubell, Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 1105. 7) Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 927. 8) Kakowski, Arch. intern. de pharm. et de ther. 1905, Vol. 15, P. 21. 9) Rabe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 11, S. 175 (1912). 10) Gunn, Arch. int. de Pharmacodyn. Bd. 19, S. 319 (1909).

内 容 大 意

『ヨヒンビン』ノ末梢性作用ニ就テ

岡山醫科大學藥物學敎室（主任奥島敎授）

山 内 正

余ハ家兎ノ摘出子宮，喇叭管，圓靱帶，膣，膀胱及ビ耳殻血管ニ於テ，「ヨヒンビン」ノ末梢性作用ヲ精査シ，大略次ノ如キ成績ヲ得タリ．

之等諸種ノ臟器ニ於テ，「ヨヒンビン」ノ比較的少量ハ，一般ニ興奮的（血管ノ場合ハ收縮的）ニ作用ス．此興奮又ハ收縮ハ大小種々ノ量ノ「アトロピン」（血管ノ場合ハ0.05%）ノ前後處置ニヨリテ，影響セラルルコト無キヨリ，是ハ筋自己ノ刺戟ニ因スルモノナラント思考セラル．

又「ヨヒンビン」ハ「アドレナリン」ニ對シ，一定ノ量的關係ノ下ニ於テ，次ノ如キ特殊ノ拮抗作用ヲ營ム．卽チ「アドレナリン」ニヨル興奮又ハ收縮ハ「ヨヒンビン」ニヨリテ除去セラレ，反對ニ「ヨヒンビン」ニヨル興奮又ハ收縮ハ「アドレナリン」（何等前處置無キ場合興奮又ハ收縮ヲ起スベキ）ニヨリテ，抑制又ハ緩解セラル，卽チ「アドレナリン」ノ逆作用ヲ呈ス．是ハ之等臟器ニ交感神經ノ催進，抑制（血管ノ場合ハ收縮，擴張）ノ兩纖維存在シ，「ヨヒンビン」ニヨリ前者ハ選擇的ニ麻痺セラレ，後者ハ其麻痺作用ヲ蒙ラザル爲メ起ル現象ナラント解說セラル．

尙ホ「ヨヒンビン」ハ「ピロカルピン」及ビ「バリウム」ノ興奮ヲ抑制スルコト無ク，「ヨヒンビン」後ニモ之等兩物質ハ其ノ作用ヲ示ス．卽チ「ヨヒンビン」ハ少クトモ檢セラレタルガ如キ分量ニ於テ副交感神經及ビ筋ヲ麻痺セシムルコトナシ．

而シテ「ヨヒンビン」ハ，上述ノ如キ交感神經性作用ニ關シテハ，「アトロピン」「ヒニーン」又ハ「エルゴトキシン」ニ酷似スレドモ，該作用ノ發現ハ「ヒニーン」又ハ「アトロピン」ヨリ純ナリ．何トナレバ「ヨヒンビン」ノ筋ニ對スル麻痺作用ハ，「ヒニーン」ノ夫レヨリ遙ニ弱ク，且ツ「ヨヒンビン」ハ「アトロピン」ニ反シ副交感神經ニ對スル作用ヲ有セザレバナリ．

以上ノ如キ實驗事實ヨリ，「ヨヒンビン」ハ或物質ノ交感神經作用ヲ他ノ神經，筋作用ヨリ容易ニ分析證明シ得ルコト，竝ニ交感神經催進纖維ノ官能ヲ除外シ得ルコトトニヨリ，種々ノ藥物學的又ハ生理學的研究ヲ行フニ當リ頗ル緊要ナル物質ナルヲ知ル．