

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

II. Mitteilung.

Von

Isao Tominaga.

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

II. Über die Wirkung des Phenyläthylamins.

Das Phenyläthylamin, das wie das Tyramin ebenfalls zu den putriden Aminen gehört,¹⁾ weicht von diesem nur durch ein fehlendes Sauerstoffatom im Phenylkern ab. Die pharmakologische Wirkung des Phenyläthylamins ist nach Barger und Walpole²⁾ und nach Barger und Dale³⁾ der des Tyramins und des Adrenalins sehr ähnlich; es wirkt also auch sympathikomimetisch. Seine blutdrucksteigernde Wirkung gleicht der des Tyramins, nur ist sie viel schwächer. Barbour und Fränkel⁴⁾ dagegen sind der Meinung, dass die Blutdruckwirkung dieser Substanz im Wesentlichen auf seine Beeinflussung der Herztätigkeit zurückzuführen sei. Ihre Versuche am überlebenden Frosch-, Katzen- und Kaninchenherzen führten zu dem

1) Vergl. Nencki, Zeitschr. zum 40 jähr. Jubiläum des Prof. Valentin, 1876, Bern; zit. nach Guggenheim Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden I. Abt. Teil 7, S. 460; Emmerling, Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 30, 1897.

2) Barger u. Walpole, Journal of Physiol. Vol. 38, p. 343, 1909.

3) Barger u. Dale, Journal of Physiol. Vol. 41, p. 19, 1910.

4) Barbour u. Fränkel, Journal of Pharmakol. and Experim. Therapeut. Vol. 7, S. 511, 1915.

Schlusse, dass Phenyläthylamin ein Gift für den Herzmuskel ist, welches ihn in kleinen Mengen anregt, in grossen aber lähmt, und dass es in allen Dosierungen Verengerung der Kranzgefässe anzuregen scheint, dass nach grossen Dosen dieser Wirkung jedoch eine Erweiterung folgt.

Über die Uteruswirkung dieser Substanz hat Bry¹⁾ beobachtet, dass das Phenyläthylamin wie ihre Derivate am Katzen- und Hundeuterus eine Kontraktion hervorruft. Am nichtträchtigen Katzenuterus aber hat Barbour²⁾ konstatiert, dass es wie Adrenalin eine Hemmung verursacht. Weiterhin ist nach Bry für das Phenyläthylamin und seine Homologen eine kräftige, erregende Wirkung auf die Respiration charakteristisch.

Aus den bisherigen Resultaten scheint uns hervorzugehen, dass die Wirkung des Phenyläthylamins im grossen und ganzen der des Adrenalins sehr ähnlich ist. Der Befund des Herzens ist jedoch anders als bei Adrenalin. Er ähnelt vielmehr dem von mir beobachteten Befunde bei Tyramin. Da nun die Wirkung des Tyramins, wie in der ersten Mitteilung³⁾ bereits berichtet worden ist, bei verschiedenen Organen verschiedener Tierarten sehr oft anders ist als die des Adrenalins, was auf andere Angriffspunkte zurückgeführt wurde, so lag es nahe, anzunehmen, dass auch das Phenyläthylamin auf andere Punkte als das Adrenalin wirke. Um dies zu entscheiden, habe ich hier die Wirkung auf verschiedene Organe genauer untersucht, und zwar in derselben Weise wie früher beim Tyramin.

1. Die Wirkung auf den Blutdruck.

Von Barger und Dale⁴⁾ wurde die Wirkungsintensität des Phenyläthylamins auf den Blutdruck auf etwa $1/3$ — $1/5$ der des Tyramins geschätzt.

Ich habe auch ähnliche Resultate bekommen. Bei intravenöser Injektion von 0,05—0,1 mg Phenyläthylamin tritt eine vorübergehende Blutdrucksteigerung auf. Nach Applikation von noch höheren Dosen, wie 0,3—0,5 mg, kommt immer eine allmähliche Blutdrucksteigerung zustande, die

1) Bry, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 16, S. 189, 1914.

2) Barbour, Journ. of Pharm. and Exp. Therap. Vol. 8, S. 126, 1916.

3) Vergl. Tominaga, Diese Zeitschr. Nr. 404, S. 623, 1923.

4) Barger u. Dale, l. c.

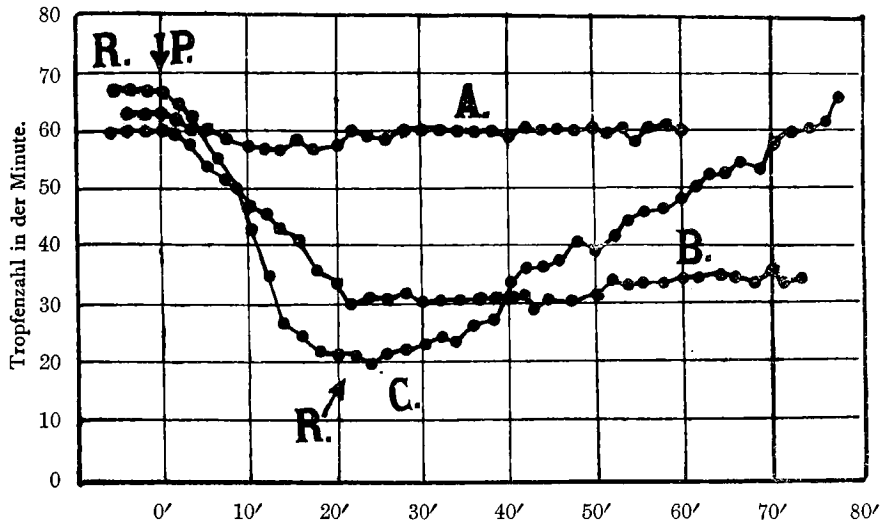
wieder langsam zur Norm sinkt. Der Verlauf der Blutdruckwirkung des Phenyläthylamins lässt sich von dem bei Tyramin kaum unterscheiden. Die Blutdrucksteigerung durch 0,3 – 0,5 mg Phenyläthylamin gleicht dem Grade nach der durch 0,1 mg Tyramin verursachten. Die Wirkungstärke des Phenyläthylamins ist also etwa 3–5 mal so klein wie die des Tyramins.

2. Die Wirkung auf die peripheren Gefäße.

A. Versuche am Kaninchenohrgefäss.

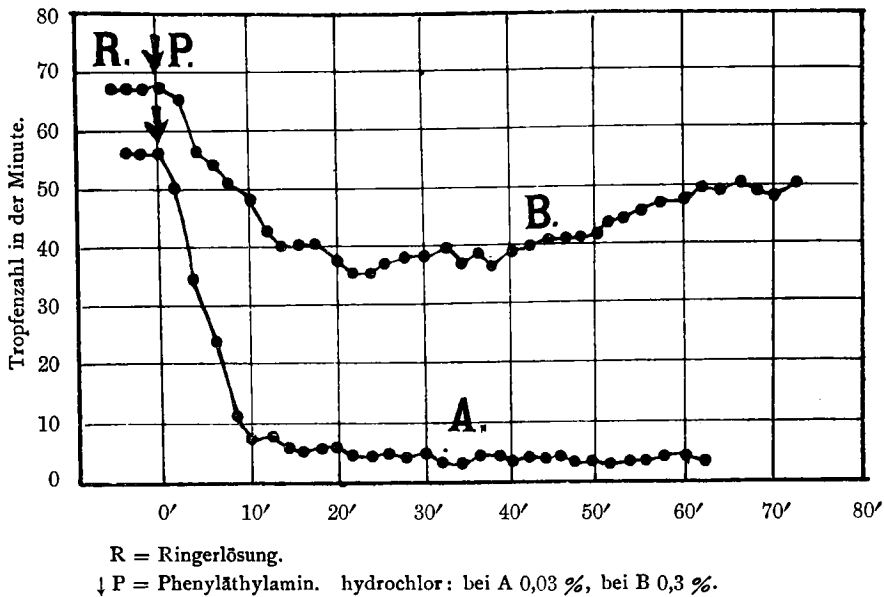
Schon bei Applikation einer so schwachen Konzentration von Phenyläthylamin wie 0,0003 % tritt eine schwache Verengung der Gefäße ein, die nach einigen Minuten von selbst verschwindet (Fig. 1, A). Eine Lösung von 0,001–0,01 % bewirkt schon eine deutlichere Verengung der Gefäße, die aber durch Auswaschung mit frischer Ringerlösung allmählich vollständig aufgehoben werden kann (Fig. 1, B. C). Steigert man die Giftkonzentration auf 0,03–0,05 %, so ist die Verengung schon ziemlich beträchtlich. Die Tropfenzahl der ausströmenden Flüssigkeit nimmt dann plötzlich

Fig. 1.



R = Ringerlösung.
↓ P = Phenyläthylamin. hydrochlor: bei A 0,0003 %, bei B 0,001 %, bei C 0,003 %.
R ↑ = Ringerlösung.

Fig. 2.



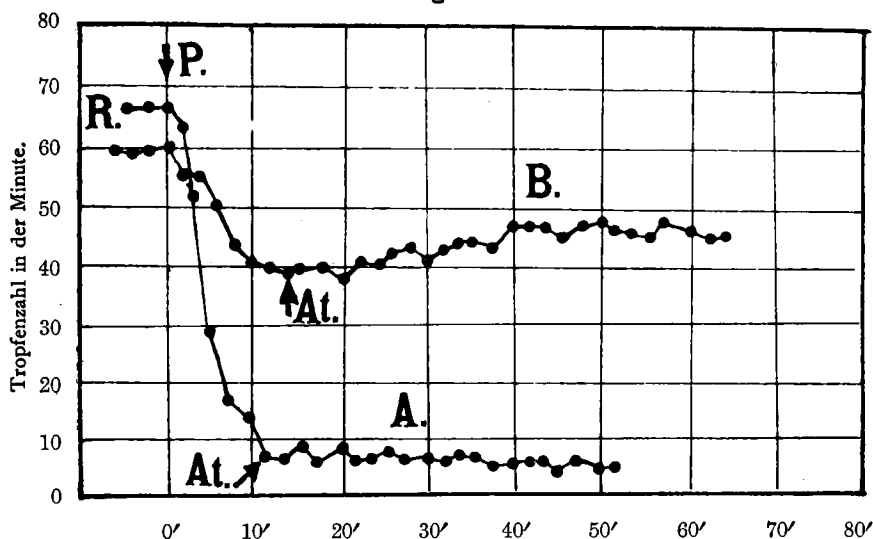
ab und bleibt lange Zeit unverändert (Fig. 2, A). Bei noch höheren Konzentrationen wie 0,1—0,5 % ist dagegen die gefässverengernde Wirkung des Phenyläthylamins viel schwächer als bei niedrigeren Konzentrationen. Einer mässigen Verengung folgt sogar eine langsame Erweiterung (Fig. 2, B).

Nach obigen Resultaten wirkt das Phenyläthylamin wie das Tyramin auf die Kaninchengefässe kontrahierend, bei sehr hoher Konzentration aber wird diese Gefässwirkung schwächer und geht später in eine leichte Erweiterung über.

Um das Wesen dieser vasokonstriktorischen Wirkung klarzustellen, habe ich sie in den folgenden Versuchen mit derselben Methode, die beim Tyramin gebraucht wurde, analysiert.

Lässt man auf die durch 0,03—0,05 %iges Phenyläthylamin stark kontrahierten Gefässe 0,05 %iges Atropin wirken, so erfährt die erste Wirkung dadurch keine Veränderung (Fig. 3, A). Das Phenyläthylamin kann demnach auch noch bei Lähmung der Vasokonstriktoren durch Atropin eine Gefässverengung auslösen. Aber die Beziehung zwischen den niedrigen Konzentrationen von Phenyläthylamin und Atropin ist etwas anders. Die nach 0,001—0,01 %igem Phenyläthylamin eingetretene Gefässverengung

Fig. 3.



R = Ringerlösung.

↓ P = Phenyläthylamin. hydrochlor: bei A 0,03 %, bei B 0,001 %.

At = Phenyläthylamin. hydrochlor. + Atropin. sulfur.: bei A 0,03 % Phenyläthylamin + 0,05 % Atropin, bei B 0,001 % Phenyläthylamin + 0,05 % Atropin.

wird durch 0,05 %iges Atropin bis zu einem gewissen Grade gehemmt, wobei die Senkung der Tropfenzahl sofort aufgehoben wird. Nach einigen Minuten steigt die Tropfenzahl sogar langsam ein wenig (Fig. 3, B). Eine so plötzliche und so vollständige Erweiterung der Gefäße, wie man sie an den durch Adrenalin kontrahierten Gefäßen beobachten kann, ist jedoch hier bei weitem nicht zu erzielen.

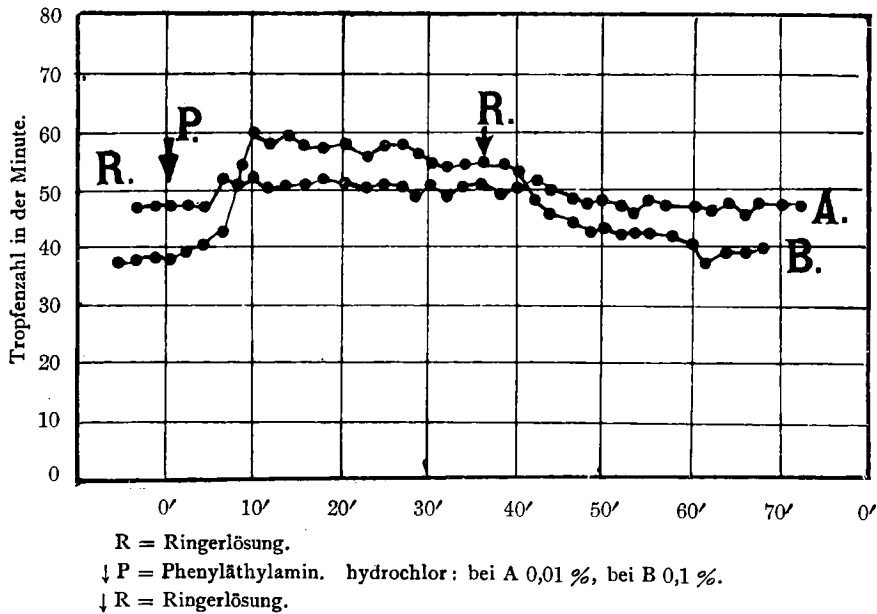
Diese Resultate stimmen prinzipiell mit denjenigen beim Tyramin überein. Daraus kann man mit Recht schliessen, dass die vasokonstriktorische Wirkung dieses Giftes hauptsächlich in der Erregung des Gefäßmuskels selbst ihre Ursache findet. Da sie aber bei niedrigeren Giftkonzentrationen durch Lähmung der Vasokonstriktoren bis zu einem gewissen Grade gehemmt wird, so geht hervor, dass die Erregung derselben dabei auch eine gewisse Rolle spielt. Von dieser Annahme ausgehend ist es auch leicht zu verstehen, dass bei sehr hoher Giftkonzentration der Erregung eine Lähmung des Gefäßmuskels folgt.

Betreffs der Stärke der Wirkung auf die Gefäße ist das Phenyläthylamin bedeutend schwächer als das Tyramin (unter $\frac{1}{10}$ der Tyraminwirkung).

B. Versuche am Froschgefäß.

Die Wirkung des Phenyläthylamins auf die Läden-Trendelenburgschen Froschgefäßspräparate ist im Gegensatz zu der auf die Warmblütergefäße eine dilatierende, wirkt also auch hier wie das Tyramin. Seine Wirkungsstärke bleibt aber wiederum weit hinter der des Tyramins zurück. Die Gefäßwirkung des Phenyläthylamins ist erst bei der Konzentration von 0,01 % nachweisbar. Die Gefäße erweitern sich dabei in leichtem Grade, so dass die Tropfenzahl um etwa 5—6 Tropfen in der Minute zunimmt. Die Gefäße halten sich lange in diesem Zustand, bis sie endlich wieder zur Norm zurückkehren (Fig. 4, A). Wird die Giftkonzentration auf 0,1 % gesteigert, so tritt die Dilatation in ausgeprägtem Masse ein. Diese Gefäßweiterung kann aber durch Durchspülung mit frischer Ringerlösung allmählich beseitigt werden (Fig. 4, B).

Fig. 4.

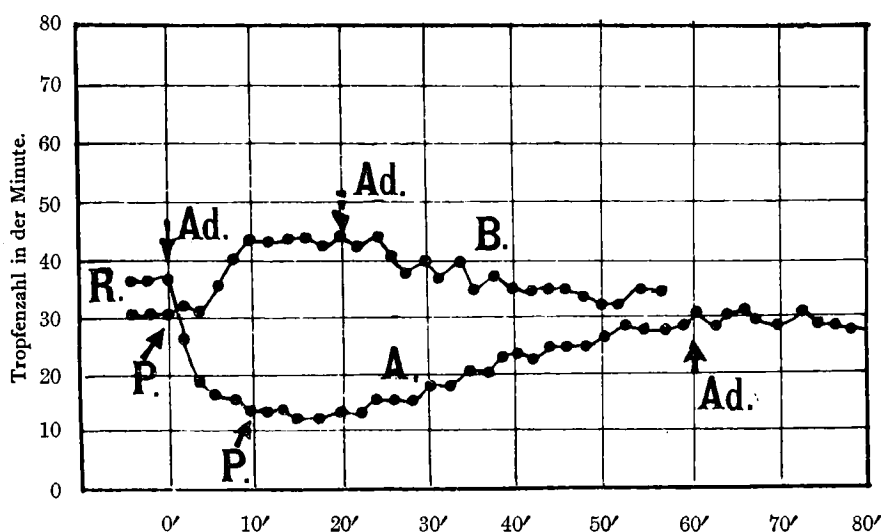


An den durch Vorbehandlung mit Adrenalin von 0,00001 % leicht kontrahierten Gefäßen ist die vasodilatatorische Wirkung dieser Substanz viel deutlicher zu erkennen. An solchen Gefäßen tritt die Wirkung schon bei 0,001 %iger Lösung, die an den normalen Gefäßen noch keine Wirkung

hervorrief, stets deutlich auf.

Die gefässerweiternde Wirkung des Phenyläthylamins zeigt einen deutlichen Antagonismus gegen die Wirkung des Adrenalins. Wenn man die Gefäße nach Einwirkung einer starken Adrenalinlösung (0,0001 %) mit einer Lösung von 0,01 % igem Phenyläthylamin durchspült, so sieht man, dass das Phenyläthylamin die Wirkung des Adrenalins sofort aufheben kann, ja dass es sogar die Gefäße zu einer langsamen, aber deutlichen Erweiterung bringt, wobei eine erneute Durchspülung mit Adrenalin keinen Erfolg mehr erzielt (Fig. 5, A).

Fig. 5.



R = Ringerlösung.

A. ↓ Ad = 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor. P ↑ = 0,0001 % Adrenalin. + 0,01 % Phenyläthylamin. ↑ Ad = 0,0001 % Adrenalin.

B. P ↑ = 0,1 % Phenyläthylamin. ↓ Ad = 0,1 % Phenyläthylamin. + 0,0001 % Adrenalin.

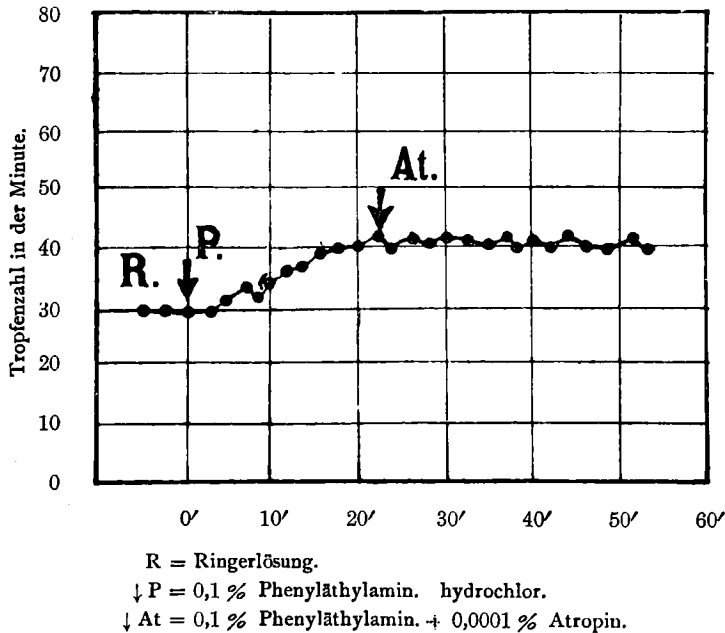
Nach Vorbehandlung mit Phenyläthylamin von 0,01—0,1 % wird die gefässverengernde Wirkung des Adrenalins stark gehemmt. An solchen Gefäßen kann zwar 0,0001 % iges Adrenalin eine noch mehr oder weniger bemerkbare Gefässkonstriktion hervorrufen, aber 0,00001 % iges hat fast gar keine Wirkung mehr (Fig. 5, B).

Auf Baryumchlorid dagegen reagieren die durch Phenyläthylamin vorbehandelten Gefäße ganz wie normale.

Da die durch Phenyläthylamin vergifteten Gefäße ihre Empfindlichkeit gegen Baryum nicht ändern, so ist es klar, dass das Phenyläthylamin den Gefäßmuskel selbst nicht lähmt. Die Ursache der Gefäßverengerung durch Phenyläthylamin ist also an anderen Punkten zu suchen.

Wie bei der Wirkung des Tyramins erwähnt worden ist, kann die Gefässerweiterung, die durch Reizung der vasodilatatorischen Fasern verursacht wird, durch stark verdünntes Atropin aufgehoben werden. Lässt man nun eine Lösung von 0,0001 %igem Atropin auf die durch 0,01—0,1 %iges Phenyläthylamin dilatierten Gefäße wirken, so erfahren die Gefäße im Gegensatz zum Tyramin keine Veränderung (Fig. 6). Die Kurve der Tropfenzahl verläuft genau so wie ohne Atropin. Aus diesem Versuche ergibt sich also, dass es sich hier nicht um eine Erregung der vasodilatatorischen Fasern handelt. Somit bleibt jetzt nur die dritte Möglichkeit übrig, dass die Wirkung des Phenyläthylamins auf der Lähmung der Vasokonstriktoren beruht.

Fig. 6.



3. Die Wirkung auf das Herz.

Auf das isolierte, nach Straub ernährte Eskulentenherz bewirkt das Phenyläthylamin schon in einer 0,0005 %igen Lösung in vielen Fällen eine geringe systolische Verstärkung. Steigert man aber die Giftkonzentration auf 0,001—0,01 %, so kommt eine systolische Abschwächung zustande, die mit der Zeit deutlicher wird. Bei 0,1 %iger Lösung ruft das Phenyläthylamin eine noch stärkere Schädigung der Herzaktion hervor. Sie besteht zunächst in Abschwächung der Systole, der sich später Verminderung der Frequenz zugesellt. Diese Veränderung geht niemals von selbst zurück; mit frischer Ringerlösung ausgespült, erfolgt aber eine gewisse Erholung der Herzfähigkeit. Das Herz fängt sehr langsam an zu schlagen, aber die Herzfähigkeit kehrt nicht mehr zur Norm zurück. Eine 1 %ige Lösung bewirkt einen plötzlichen diastolischen Herzstillstand, wobei mechanische Reize und das Auswaschen mit frischer Ringerlösung keinerlei Effekt erzielen.

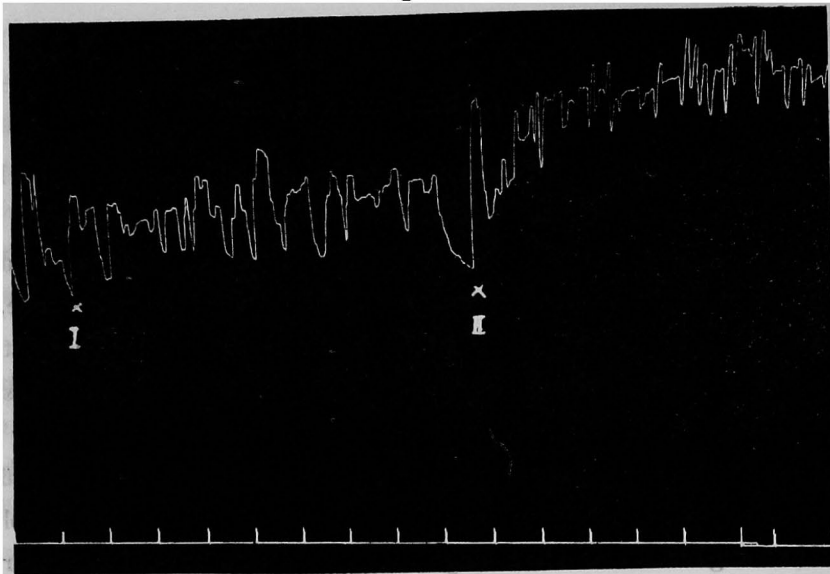
Nach diesen Resultaten ist es sehr wahrscheinlich, dass das Phenyläthylamin ein Herzmuskelgift ist. Die Wirkung besteht zwar wie beim Tyramin bei geringerer Giftkonzentration in Erregung, bei höherer in Lähmung. Die erregende Wirkung aber ist bei diesem Gifte nur schwach und nur in engen Grenzen konstatierbar, umgekehrt ist es bei der lähmenden Wirkung. Dem Phenyläthylamin kommt also nicht eine so starke erregende Wirkung auf den Herzmuskel zu wie dem Tyramin. Allerdings sei bemerkt, dass die Wirkung dieser beiden Substanzen prinzipiell übereinstimmt.

4. Die Wirkung auf den Uterus.

A. Versuche am Kaninchenuterus.

Vergiftet man ein Uteruspräparat vom Kaninchen mit 0,0005 g Phenyläthylamin (in 100 ccm Ringer-Locke-Lösung), so tritt eine schwache Uteruskontraktion ein. In Gaben von 0,001—0,005 g lässt sich am Uterus eine

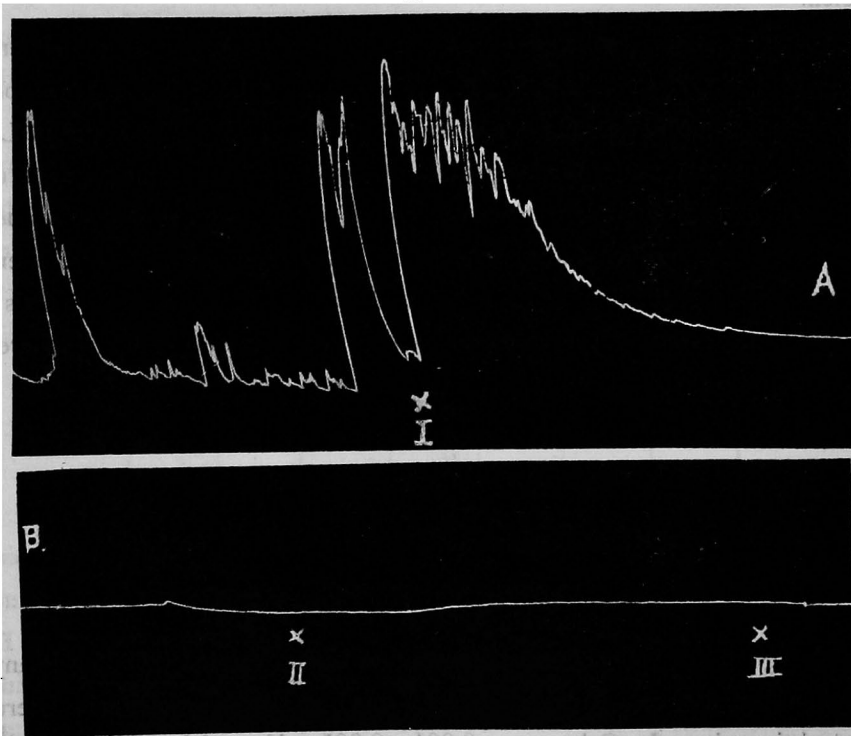
Fig. 7.



Kaninchenuterus.

I = 0,0005 g Phenyläthylamin. hydrochlor.
II = 0,001 g " " "

Fig. 8.



Kaninchennuterus.

I = 0,1 g Phenyläthylamin. hydrochlor. II = 0,02 g Baryum chloratum.
III = 0,02 g Pilocarpin. hydrochlor.

starke Kontraktion konstatieren; der Tonus steigt dabei stufenweise und hält lange an. Die Pendelbewegungen werden dagegen mit der Zeit verkleinert (Fig. 7). Diese Uteruskontraktion tritt um so stärker auf, je grösser die Dosis ist. Steigert man aber die Dosis bis auf 0,1 g, so folgt der Tonussteigerung eine sekundäre Senkung desselben. Bei dieser Tonussenkung ist weder das muskelreizende Baryumchlorid (0,02 g) noch das parasympathikuserregende Pilocarpin (0,02 g) mehr imstande, den Tonus wiederherzustellen (Fig. 8).

Aus obigen Resultaten ergibt sich, dass das Phenyläthylamin ebenso wie Tyramin auf den Uterus in kleineren und grösseren Dosen erregend und bei sehr hohen Dosen nach vorheriger Erregung lähmend wirkt. Diese Lähmung muss muskulärer Natur sein, da dabei weder Baryum noch Pilocarpin mehr lösend wirkt. Man sieht ferner, dass beim Phenyläthylamin diese Muskellähmung etwas schneller eintritt als beim Tyramin.

Ich liess nun auf den Uterus, der durch 0,001—0,01 g Phenyläthylamin stark kontrahiert war, verschiedene Mengen von Atropin wirken, um den Ort der erregender Wirkung festzusetzen. Bei allen Dosen von 0,0001—0,01 g übt das Atropin auf die Wirkung des Phenyläthylamins keinen Einfluss aus, bei grösseren Gaben von Atropin aber nimmt die Kontraktion an Stärke sogar etwas zu.

Das Atropin, das die von der Nervenendigung aus ausgeübte Erregung, sei diese sympathischer oder parasympathischer Natur, aufzuheben vermag, wirkt also nach diesen Versuchen gegen die erregende Wirkung des Phenyläthylamins durchaus nicht antagonistisch. Diese Tatsache bietet in Analogie zum Tyramin den Beweis dafür, dass es sich auch hier um eine erregende Wirkung direkt auf den Uterusmuskel handelt.

B. Versuche am Meerschweinchenuterus.

Die Uteruswirkung des Phenyläthylamins am Meerschweinchen ist erst bei Applikation von 0,0005 g nachweisbar. Dabei tritt eine Verstärkung der Pendelbewegungen ein, während der Tonus unbeeinflusst bleibt. Bei 0,001—0,01 g zeigt der Uterus eine starke, anhaltende Tonussteigerung, wobei die Pendelbewegungen allmählich verkleinert werden. Die Wirkung

ist demnach ganz dieselbe wie beim Kaninchenuterus.

Diese erregende Wirkung wird wie beim Tyramin durch Adrenalin antagonistisch beeinflusst. Die durch 0,001—0,01 g Phenyläthylamin hervorgerufene Tonussteigerung kann durch 0,0001 g Adrenalin vollständig beseitigt werden. Dabei erscheinen eine plötzliche Tonussenkung und eine Verkleinerung der Pendelbewegungen. Diese Hemmung geht aber in einigen Minuten vorüber.

Weiterhin wird die erregende Wirkung des Phenyläthylamins auch bei dieser Unterarten durch Atropin nicht aufgehoben.

Es zeigt sich daraus, dass das Phenyläthylamin auch am Meer-schweinchenuterus genau wie Tyramin wirkt, dass es also auch hier im Muskel selbst seinen Angriffspunkt hat.

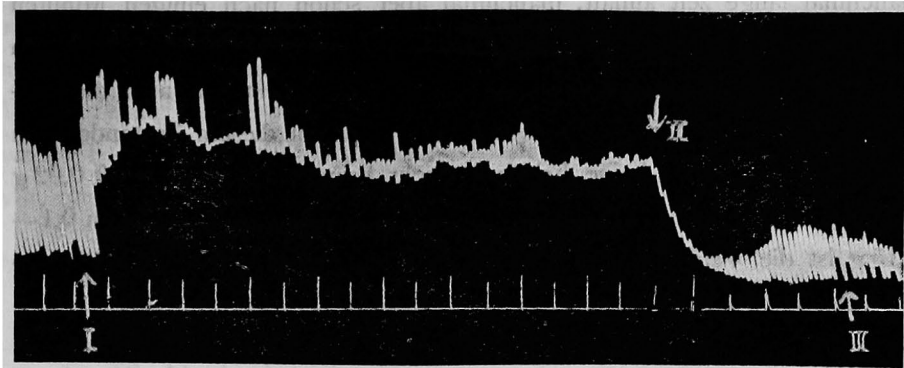
5. Die Wirkung auf den Darm.

Zu diesen Versuchen wurde der ausgeschnittene Dünndarm des Kaninchens benutzt. Bei Anwendung von 0,001—0,002 g erfolgt nur eine schwache Tonussenkung. Die Pendelbewegung und ihre Frequenz bleiben unbeeinflusst. Wenn man auf einen Darm 0,005 g Phenyläthylamin wirken lässt, so tritt sofort eine beträchtliche Tonussenkung ein, die lange Zeit anhält. Dabei werden die Pendelbewegungen etwas verkleinert. Bei dieser Vergiftung kann auch noch etwa 0,01 g Pilocarpin ungestört seine reizende Wirkung entfalten.

Steigt die Giftmenge auf 0,01 g, so zeigt sich in den meisten Fällen ein sofortiger Tonusanstieg mit verkleinerten Pendelbewegungen. Der so gesteigerte Tonus hält entweder lange Zeit an oder sinkt allmählich bis auf seine normale Höhe. Lässt man bei diesem Tonusanstieg 0,002 g Atropin wirken, so erfährt der Darm dadurch eine merkwürdige Veränderung, nämlich eine beträchtliche Tonussenkung. Nach Atropin kann das Phenyläthylamin in diesen Dosen keinen nennenswerten Effekt mehr erzielen (Fig. 9). Andererseits zeigt das Adrenalin bei diesem Tonusanstieg noch eine deutliche inhibitorische Wirkung.

Nach diesen Gift Dosen tritt aber zuweilen eine schwache Tonussenkung ein, die nach einiger Zeit wieder verschwindet. Nach Gaben von 0,02—

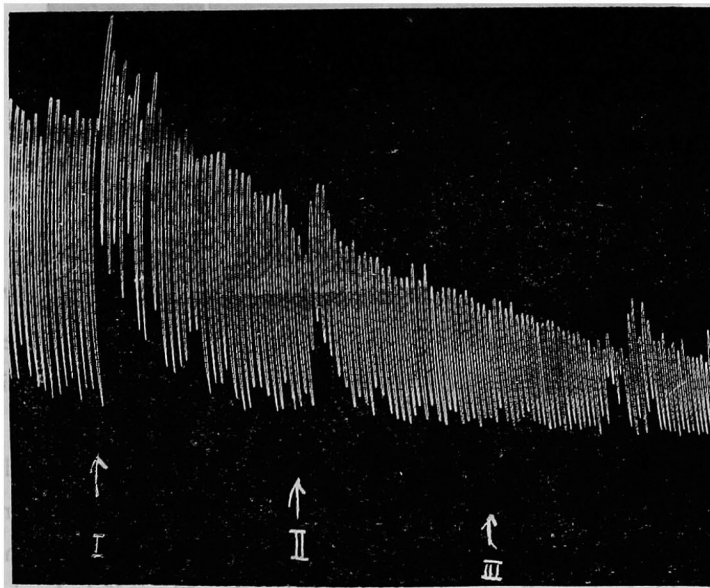
Fig. 9.



Kaninchendarm.

I = 0,01 g Phenyläthylamin. hydrochlor.
II = 0,002 g Atropin. sulfur.
III = 0,01 g Phenyläthylamin.
Zeitmarken je 1 Minute.

Fig. 10.

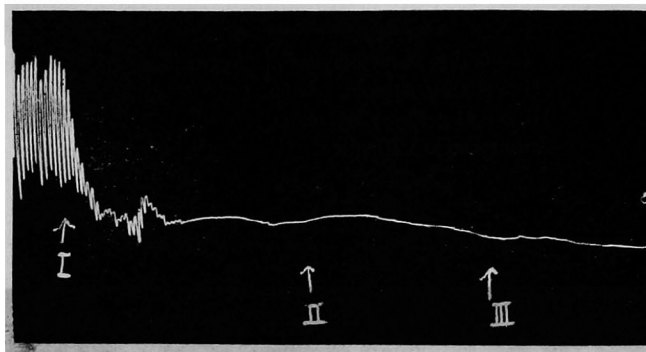


Kaninchendarm.

I = 0,01 g Phenyläthylamin. hydrochlor.
II = " " " "
III = 0,02 g " " "

0,04 g Phenyläthylamin tritt stets eine deutliche Tonussenkung ein, die manchmal lange Zeit anhält, manchmal aber schon nach einigen Minuten wieder verschwindet (Fig. 10). Bei Einwirkung von noch höheren Dosen (0,05—0,08 g) tritt die Tonusabnahme noch stärker ein, und auch die Pendelbewegungen werden abgeschwächt (Fig. 11). In diesem Zustande kann 0,02 g Baryumchlorid keine Erholung mehr bringen, wohl aber ruft 0,02 g Pilocarpin noch eine schwache Kontraktion hervor. Nach Gaben von 0,1—0,15 g ist die Veränderung noch ausgesprochener. Dann hat auch Pilocarpin keinen Erfolg mehr.

Fig. 11.



Kaninchendarm.

I = 0,05 g Phenyläthylamin. hydrochlor.
II = 0,02 g Baryum chloratum.
III = " " " "

Aus obigen Resultaten ergibt sich, dass Phenyläthylamin auf den Kaninchendarm in kleinen und mittleren Dosen fast in gleicher Weise wie Tyramin wirkt. Es ruft nämlich in kleinen Dosen eine Hemmung des Tonus hervor, die wohl aus demselben Grunde wie beim Tyramin auf die Erregung der sympathischen Nervenendigungen zurückzuführen ist. Dann kommt in etwas höheren Dosen eine erregende Wirkung zutage, die durch Atropin prompt beseitigt werden kann. Sie muss deshalb als eine erregende Wirkung auf den Parasympathikus angenommen werden. Es besteht jedoch der Unterschied, dass die erregende Wirkung des Phenyläthylamins nur in ganz engen Grenzen bei etwa 0,01 g zu konstatieren ist, und dass sie auch dann noch nicht konstant ist, während die des Tyramins in breiterem Wirkungsgebiete konstant nachzuweisen ist.

Bei grösseren Dosen dagegen weicht die Wirkung des Phenyläthylamins von der des Tyramins ab. Phenyläthylamin führt zuweilen schon bei mittleren und stets bei grösseren Dosen zu Hemmung des Tonus und zu Verminderung der Pendelbewegungen des Darmes. Da bei dieser Hemmung weder Baryum noch Pilocarpin mehr deutlich entgegenwirken, so geht hervor, dass dabei die Darmmuskulatur selbst gelähmt ist.

Zusammenfassung.

1) Die blutdrucksteigernde Wirkung des Phenyläthylamins steht der des Tyramins sehr nahe; seine Wirkungstärke ist aber etwa 3—5 mal so klein wie die des Tyramins.

2) Am Kaninchenohr ruft das Phenyläthylamin auch eine starke Gefässverengerung hervor, die aber an Intensität auch der des Tyramins weit nachsteht (unter $\frac{1}{10}$). Der Sitz dieser Gefässwirkung kann wie beim Tyramin hauptsächlich in der Gefässmuskulatur selbst nachgewiesen werden. Bei kleinen Dosen spielt auch eine Erregung der Vasokonstriktoren mit.

Auf die Froschschenkelgefässe wirkt Phenyläthylamin wie Tyramin dilatierend. Es hemmt ebenfalls die Wirkung des Adrenalins energisch. Dagegen unterscheidet es sich vom Tyramin dadurch, dass seine Wirkung durch Atropin gar nicht beeinflusst wird, es muss daher diese Wirkung auf die Lähmung der vasokonstriktorischen Nervenendigungen zurückgeführt werden.

3) Am Froschherzen wirkt Phenyläthylamin in geringen Konzentrationen auf die Herztätigkeit—wenn auch nicht konstant—etwa verstärkend. Bei geringer Steigerung der Konzentration führt es zur Abschwächung derselben und bei starker Vergiftung zu Stillstand, der selbst durch mechanische Muskelreize nicht beeinflusst werden kann. Es ergibt sich also, dass Phenyläthylamin viel früher als Tyramin auf das Herz lähmend wirkt, und dass diese Wirkung muskulärer Natur ist.

4) Auf den Kaninchen- und auf den Meerschweinchenuterus wirkt Phenyläthylamin in ganz gleicher Weise wie Tyramin erregend, wenn auch schwächer. Diese Uteruskontraktion wird im gegensatz zu den Versuchen mit Adrenalin von Atropin in keiner Weise antagonistisch beeinflusst. Am

Meeschweinchenuterus wird sie dagegen durch Adrenalin deutlich gehemmt. Dieser Erregung folgt bei starker Vergiftung eine so starke Lähmung, dass Baryumchlorid keine Kontraktion mehr auslöst. Daraus ist zu schliessen, dass auch Phenyläthylamin im Uterusmuskel selbst seinen Angriffspunkt hat. Es ist dabei zu bemerken, dass bei Phenyläthylamin die Muskellähmung früher auftritt als bei Tyramin.

5) Das Phenyläthylamin zeigt am Darm hauptsächlich eine inhibitorische Wirkung. Die hemmende Wirkung bei kleineren Dosen kommt von der Reizung der hemmenden Fasern des Sympathikus. Bei stärkeren Konzentrationen kommt sie von der Lähmung des Darmmuskels selbst. Bei gewissen mittleren Konzentrationen aber tritt eine erregende Wirkung auf, die durch Reizung der parasympathischen Nervenendigungen verursacht wird, da sie durch Atropin vollständig aufgehoben werden kann.

6) Aus obigen Tatsachen ergibt sich, dass das Phenyläthylamin hinsichtlich der physiologischen Wirkung eine dem Tyramin näher verwandte Substanz ist als dem Adrenalin. Seine Wirkung stimmt dementsprechend im allgemeinen mit der des Tyramins überein. Es ist dabei jedoch auffallend, dass vor allem die muskellähmende Wirkung dieser Substanz viel früher auftritt als bei Tyramin.

III. Über den Synergismus des Tyramins und des Phenyläthylamins.

Aus den bisherigen Versuchen haben wir ersehen, dass das Tyramin und das Phenyläthylamin im Wesen der Wirkung einander sehr verwandt sind, indem sie beide dem Adrenalin Trotz bieten. Unsere nächste Aufgabe war nun festzustellen, mit welcher Substanz das Tyramin einen besseren Synergismus zeigt, mit Phenyläthylamin oder mit Adrenalin.

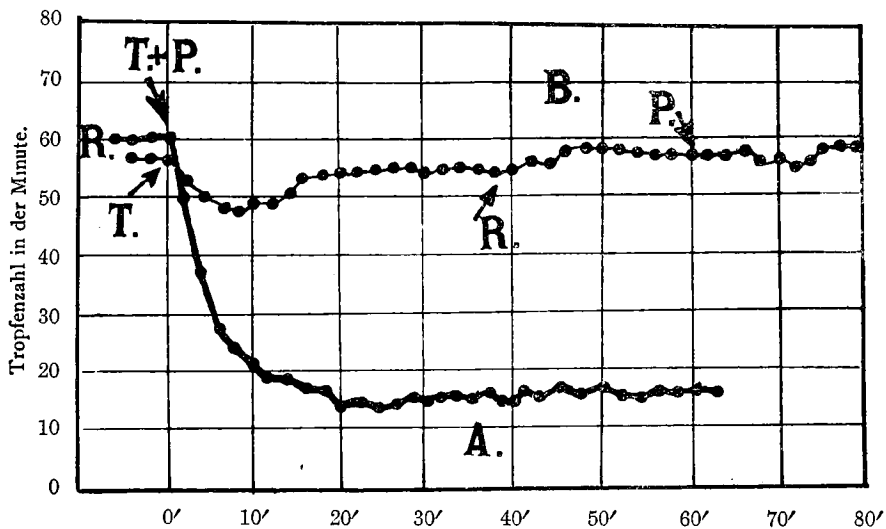
Um dies zu untersuchen habe ich die Wirkung auf das Kaninchenohrgefäss und die auf den Kaninchenuterus gewählt, da ich diese Organe zum Vergleich der Wirkungsstärke am passendsten gefunden habe.

Versuche am Kaninchenohrgefäß.

Wie schon vorher erwähnt, ruft das Tyramin an diesen Gefäßen in einer Verdünnung von 0,00001 % nur eine schwache, kurz dauernde Kontraktion hervor und das Phenyläthylamin in einer Verdünnung von 0,0003 % auch nur eine sehr schwache Kontraktion, die gleichfalls bald wieder zur Norm zurückkehrt. Durchspült man nun die Gefäße mit einer Nährlösung, die 0,00001 % Tyramin und nur 0,0001 % Phenyläthylamin also 1/3 der minimal wirksamen Konzentration gleichzeitig enthält, so tritt eine erhebliche Gefäßverengerung ein, die lange Zeit andauert und niemehr von selbst abklingt. Erst durch Ausspülung mit Ringerlösung folgt eine allmähliche Erholung (Fig. 12. u. 13). Dieser Effekt ist entschieden stärker als der bei 0,00005 % Tyramin.

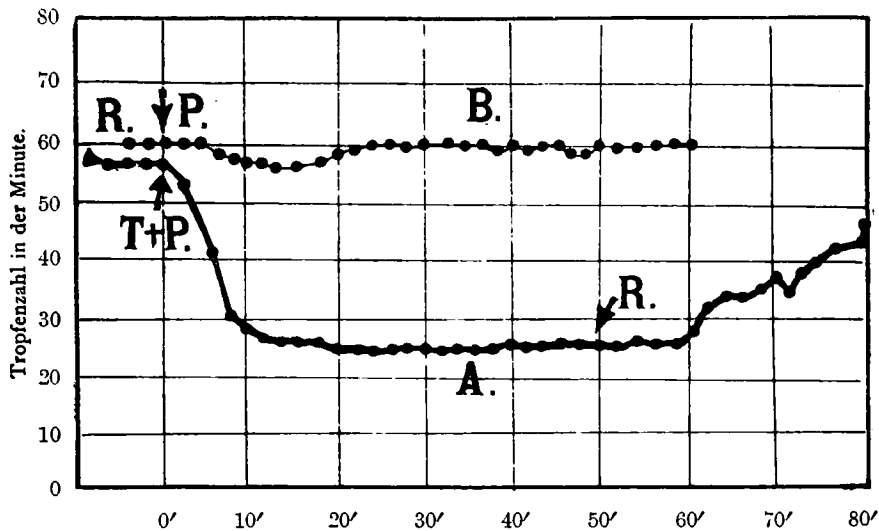
Man sieht somit, dass die gefäßverengernde Wirkung des Tyramins bei gleichzeitiger Einwirkung einer sehr verdünnten Phenyläthylaminlösung sehr viel stärker ist als bei Durchspülung mit den einzelnen Substanzen allein in Ringerlösung. Durch eine einfache Summation der Wirkungen

Fig. 12.



- R = Ringerlösung.
 A. T + P = 0,00001 % Tyramin. hydrochlor. + 0,0001 % Phenyläthylamin. hydrochlor.
 B. T = 0,00001 % Tyramin. hydrochlor. / R = Ringerlösung.
 P = 0,0003 % Phenyläthylamin. hydrochlor.

Fig. 13.



R = Ringerlösung.

A. T + P = 0,00001 % Tyramin. hydrochlor. + 0,0001 % Phenyläthylamin. hydrochlor. ↙ R = Ringerlösung.

B. ↓ P = 0,0003 % Phenyläthylamin. hydrochlor.

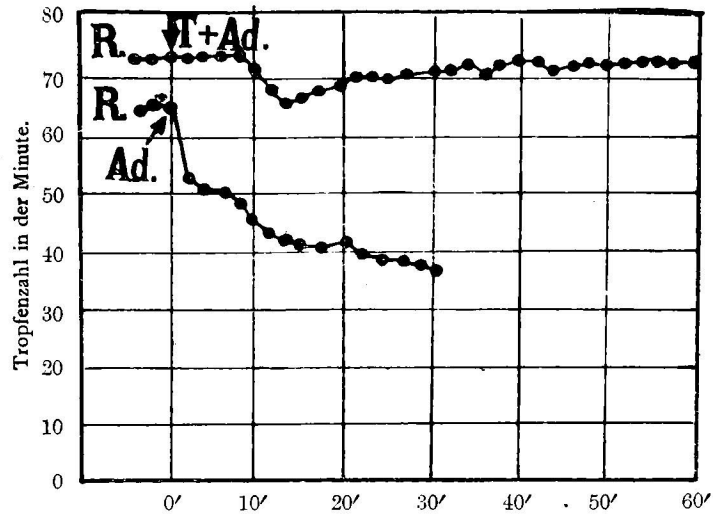
lässt sich diese Steigerung des Effektes nicht erklären, denn der Zusatz von einem Gifte war so gewählt, dass es fast keine nachweisbare Verengung der Gefäße bedingte. Es handelt sich also bei ihrem Zusammenwirken um eine potenzierte Wirkung.

Bei Kombination von Tyramin und Adrenalin dagegen wurde ein anderes Verhältnis konstatiert, obwohl diese beiden Substanzen einzeln gleich gerichtete Wirkung zeigen. Das Adrenalin wirkt in einer Konzentration von 0,000005 % noch deutlich gefässverengernd. Mit 0,00001 % igem Tyramin zusammen aber zeigt es merkwürdiger Weise keine Summierung, sondern eine deutliche Abschwächung der Wirkung. Der Effekt ist nicht nur kleiner als der des Adrenalins allein, sondern auch als der des Tyramins allein (Fig. 14).

Versuche am Kaninchenuterus.

Auch am Kaninchenuterus lassen Tyramin wie Phenyläthylamin bei einer Gabe von 0,0005 g eine schwache Erregung nachweisen (Vergl. Fig. 7). Wenn man aber diese beiden Gifte zusammenwirken lässt, so beo-

Fig. 14.

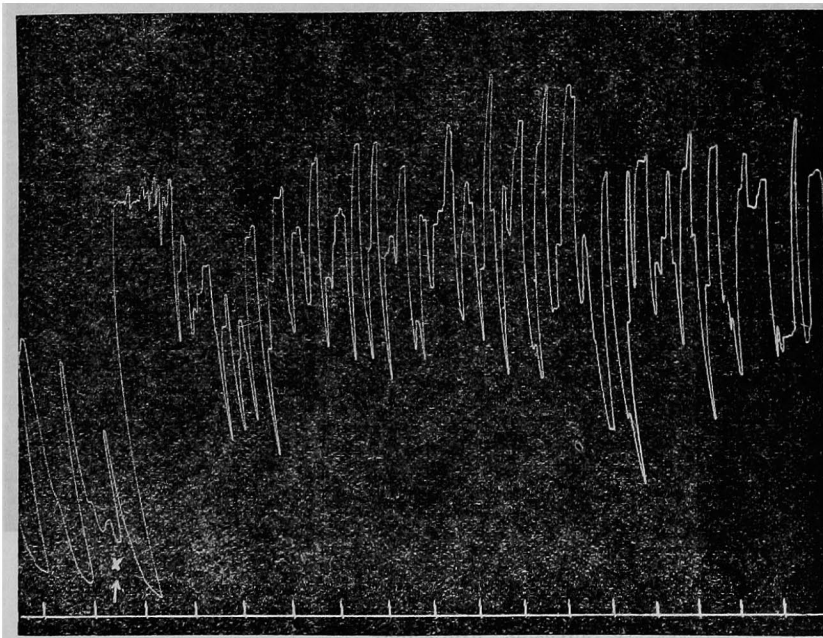


R = Ringerlösung.

↓ T + Ad = 0,00001 % Tyramin. hydrochlor. + 0,000005 % Adrenalin. hydrochlor.

Ad ↑ = 0,000005 % Adrenalin. hydrochlor.

Fig. 15.



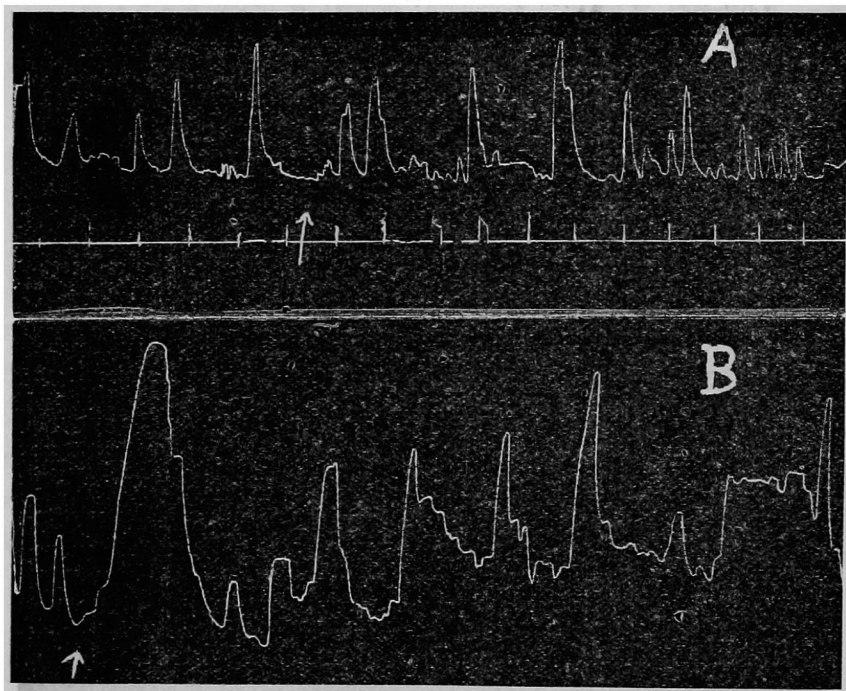
Kaninchenuterus.

↑ 0,0001 g Tyramin. hydrochlor. + 0,0001 g Phenyläthylamin. hydrochlor.
Zeitmarken je 1 Minute.

bachtet man schon bei viel kleineren Mengen eine starke Wirkung. So verursachen schon je 0,0001 g der beiden Präparate zusammen eine beträchtliche Tonussteigerung, die lange Zeit andauert. Die Pendelbewegungen werden dabei verkleinert (Fig. 15). Selbst bei je 0,00005 g Tyramin und Phenyläthylamin kommt noch eine deutliche Tonussteigerung mit lebhaften Pendelbewegungen, die sich mit der Zeit verkleinern, zum Vorschein.

Diese Resultate zeigen, dass die Wirkung dieser beiden Gifte auf den Uterus beim Zusammenwirken viel stärker wird. Da in diesen Versuchen nur ein kleiner Bruchteil des gewöhnlichen Schwellenwertes eines jeden Giftes angewandt wurde, wobei eine stärkere Wirkung erzielt wurde als bei Anwendung je eines vollen Schwellenwertes, so ist ohne weiteres klar, dass das Tyramin und das Phenyläthylamin auch hier eine Potenzierung der Wirkung zeigen.

Fig. 16.



Kaninchenuterus.

A. ↑ = 0,000005 g Adrenalin. hydrochlor. + 0,0005 g Tyramin. hydrochlor.

B. ↑ = 0,000005 g Adrenalin. hydrochlor.

Zeitmarken je 30 Sekunde.

Im Gegensatz hierzu wird die Wirkung des Tyramins und des Adrenalins durch kombinierte Anwendung nicht verstärkt. Die Wirkung von 0,0005 g Tyramin wird nach meinen Versuchen beim Zusammenwirken mit einer unterschwelligen Dose Adrenalin (unter 0,000005 g) nie stärker konstatiert, als wenn es allein wirkt. Bei Kombination mit einer erregend wirksamen Dose Adrenalin (über 0,000005 g) ist der Gesamteffekt sogar kleiner als der Einzeleffekt. Bei diesen Giften ist also wie bei den Resultaten am Gefäß, keine Summation der Wirkung zu beobachten, sondern auffälligerweise eine Verminderung der Wirkungsstärke (Vergl. Fig. 16 A. u. B).

Zusammenfassung.

Am Kaninchenohrgefäß und am ausgeschnittenen Kaninchenuterus lässt sich deutlich der Synergismus der Wirkung des Tyramins und des Phenyläthylamins nachweisen, d. h. die Gefäßverengerung, resp. die Uteruskontraktion fällt bedeutend stärker aus, als es der Summe der Einzeleffekte entsprechen würde. Es handelt sich also um eine Potenzierung der Wirkung.

Das Tyramin und das Adrenalin dagegen zeigen bei kombinierter Anwendung keinen Synergismus, sondern eine Abschwächung der Wirkung. Hier ist also der Gesamteffekt kleiner als die Einzeleffekte.