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).

I. Über die Wirkung des Tyramins.

Es ist schon durch die Untersuchungen von Abelous, Ribaut, Soulié und Toujan[1] nachgewiesen worden, dass Fäulnisprodukte des Fleisches bei intravenöser Injektion Steigerung des arteriellen Blutdrucks hervorrufen. Später haben Dixson und Taylor[2] konstatiert, dass der Plazentaextrakt des Menschen ebenfalls Blutdrucksteigerung und auch Uteruskontraktion verursacht. Diese Wirkung wurden durch Barger und Walpole[3], denen es gelang, aus faulendem Fleisch Tyramin, Isoamylamin und Phenyläthylamin zu isolieren, auf die in diesen Stoffen befindlichen, aus verschiedenen Aminosäuren entstehenden Amine zurückgeführt. Nach ihnen wirkt das Tyramin unter diesen Aminen am stärksten. Andererseits wurde das Tyramin von Barger und Dale[4] als ein wirksamer Bestandteil im Mutterkorn gefunden und erregte das lebhafte Interesse vieler Experimentatoren.

1) Abelous, Ribaut, Soulié und Toujan: Compfes rendus Société de Biologie I. pp. 463, 530, 1906.
2) Dixon u. Taylor; Brit. Med. Journ. II, p. 1150, 1907.
3) Barger u. Walpole; Journ. of Physiol. Vol. 38, p. 343, 1909.
4) Barger u. Dale; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 61, S. 113, 1909.

Nach den Versuchen von Barger und Dale bewirkt das Tyramin eine erhebliche Blutdrucksteigerung sowie eine starke Uteruskontraktion. Daraus haben sie geschlossen, dass der wirksame Bestandteil in den wässerigen Auszügen des Mutterkorns diese wasserlösliche Base, das Tyramin, sei. Dass die Wirkung des Tyramins derjenigen des Adrenalins nahesteht, verdanken wir den eingehenden Untersuchungen von Dale und Dixon.[1] Nach ihnen ruft das Tyramin, wie das Adrenalin, generelle Erregung der sympathischen Nervenendigungen hervor und bewirkt dementsprechend nicht nur Blutdrucksteigerung und Uteruskontraktion, sondern auch Verengerung der peripheren Arterien, Zusammenziehung der Milz, Beschleunigung und Verstärkung der Herzschläge und Erweiterung der Pupille.

In neuerer Zeit wurde ferner von Kageyama[2] konstatiert, dass Tyramin bei Kaninchen eine beträchtliche Hyperglykämie sowie Glykosurie verursacht, ganz wie Adrenalin. Später wies er auch nach, dass Tyramin den sowohl durch Pilocarpin als auch den durch Sekretin hervorgerufenen Pankreasausfluss deutlich hemmt. Ausserdem kann Tyramin nach den Untersuchungen von Cloetta und Wünsch[3] am Kaninchen, wie Adrenalin und andere sympathikomimetische Amine, Temperatursteigerung erzeugen.

Im Gegensatz zu all diesen Resultaten ist jedoch auch nachgewiesen worden, dass die Wirkung des Tyramins in einzelnen Fällen mit derjenigen des Adrenalins nicht ganz übereinstimmt. So hat Tackson[4] nachgewiesen, dass Tyramin in kleinen Dosen an Tieren mit intakten Nebennieren eine kurz dauernde Dilatation der Bronchiolen erzeugen kann, wenn diese vorher leicht kontrahiert waren. Dagegen konstatierten Baeher und Pick,[5] dass Tyramin einen Krampf der Bronchialmuskulatur bedingt, der durch Adrenalin aufgehoben werden kann. Hier verhält sich also Tyramin durchaus verschieden von Adrenalin. Das Tyramin dürfte bei seiner Beeinflussung der Atmung an einem anderen Punkte des peripheren Nervensystems angreifen als das Adrenalin.

大二四

1) Dale u. Dixon; Journ. of Physiol. Vol. 39, p. 25, 1909.
2) Kageyàma; Acta Scholae Med. Univ. Imp. in Kioto Vol. 1, S. 215, 1915; ebenda S. 229.
3) Cloetta u. Wünsch; Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 96, S. 30, 1922.
4) Tackson; Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap. Vol. 5, p. 307, 1914.
5) Baeher u. Pick; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 74, S. 41, 1913.

Andererseits ist nach dem Versuche von Handovsky und Pick[1] bekannt, dass das Tyramin in Bezug auf das Froschgefäss nicht zu den verengernden, sondern zu den erweiternden Giften gehört, und dass es hier eine entgegengesetzte Wirkung wie das Adrenalin entfaltet.

Nach obiger Zusammenstellung schien es uns interessant, diesen noch nicht ganz bekannten Zusammenhängen nachzugehen und zu untersuchen, bis zu welchem Grade die Wirkungsweise des Tyramins und die des Adrenalins übereinstimme, und wo der Angriffspunkt des Tyramins in den Fällen liege, wo es eine andere Wirkung aufweist als das Adrenalin. Dies schien uns um so mehr Erfolg zu versprechen, als ja in der Literatur schon Berichte über einzelne Fälle von Nichtübereinstimmung der beiden Substanzen vorliegen. Die Wirkung des Tyramins müsste nicht nur in einigen, sondern in allen Versuchen mit verschiedenen Tieren übereinstimmen, wenn das Tyramin mit dem Adrenalin denselben Angriffspunkt hätte. Um dies klarzustellen, verglich ich in vorliegender Arbeit in erster Linie die Wirkung des Tyramins an verschiedenen Versuchsobjekten unter Kombination mit anderen Pharmaka mit der des Adrenalins, und zugleich bestrebte ich mich, den Angriffspunkt des Tyramins genau zu bestimmen.

Zu diesem Zwecke benutzte ich beim Blutdruckversuche das Kaninchen und als herausgeschnittene überlebende Organe die Gefässpräparate vom Kaninchenohr und vom Froschschenkel, den Uterus des Kaninchens, des Meerschweinchens und der Maus, das Herz des Frosches und den Dünndarm des Kaninchens.

1. Die Wirkung auf den Blutdruck.

Die vergleichenden Untersuchungen der Wirkungen auf den Blutdruck von Dale, Dixon und Barger[2] haben ergeben, dass sich das Tyramin fast wie das Adrenalin verhält, wobei aber zu bemerken ist, dass die Wirkungsintensität des Tyramins viel schwächer ist als die des Adrenalins, während der Verlauf der Blutdrucksteigerung etwas langsamer ist, dafür aber etwas länger anhält.

1) Handovsky u. Pick; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 71, S. 99, 1913.
2) Dale u. Dixon, l. c.; Barger u. Dale, l. c.; Journ. of Physiol. Vol. 41, p. 19, 1910.

Meine Versuche am Kaninchen haben auch ähnliche Resultate ergeben. Bei der intravenösen Injektion von so kleinen Dosen Tyramin wie 0,01 mg sieht man nur eine kurz dauernde Blutdrucksteigerung. Nach Gaben von höheren Dosen, wie 0,1—8 mg, tritt eine immer stärkere Blutdrucksteigerung ein, die 2—3 Minuten andauert und dann allmählich zur Norm sinkt. Diese Blutdrucksteigerung hält um so länger an, je grösser die Dosis ist. Vergleicht man die blutdrucksteigernde Wirkung des Tyramins mit der des Adrenalins, so ist die Wirkungstärke des Tyramins etwa 15—20 mal so klein wie die des Adrenalins, d. h. der Effekt von 0,01 mg Tyramin gleicht ungefähr dem von 0,0005—0,0007 mg Adrenalin. Der Verlauf der Blutdrucksteigerung aber ist bei Tyramin viel langsamer und anhaltender als bei Adrenalin. Es sei auch hervorgehoben, dass das Tyramin bei subkutaner Injektion viel wirksamer ist als das Adrenalin.

Der Grund der genannten Verschiedenheit im Verlaufe der Blutdruckwirkung des Tyramins und des Adrenalins kann mit diesen Versuchen allein nicht aufgeklärt werden. Dazu muss man auch die Resultate an anderen Versuchsobjekten berücksichtigen.

2. Die Wirkung auf die peripheren Gefässe.

Nach den Versuchen von Dale und Dixon[1] ruft das Tyramin an den peripheren Gefässpräparaten verschiedener Gebiete eine starke Verengerung hervor, die sie auf einen Angriff auf den Vasokonstriktor zurückführen.

Dagegen haben Handovsky und Pick[2] am Läwen-Trendelenburgschen Froschschenkelpräparat konstatiert, dass Tyramin bei dem mit anderen Substanzen nicht vorbehandelten Gefässpraparate keinerlei nennenswerten Effekt hervorruft, während es, nach konstringierenden Substanzen (Adrenalin) angewendet, stark dilatierend wirkt. Daraus haben sie geschlossen, dass das Tyramin auf das periphere Nervenelement der Gefässwand wirke. Sie haben ferner nachgewiesen, dass die vasokonstriktorische Wirkung des Nikotins durch Vorbehandelung mit Tyramin beträchtlich abgeschwächt

1) Dale u. Dixon, l. c.
2) Handovsky u. Pick, l. c.

werden kann. Ob dieser mangelnde Effekt des Nikotins nach vorheriger Tyramindurchströmung darauf zurückzuführen ist, dass der Angriffspunkt des Tyramins mit dem des Nikotins identisch ist, das konnten sie aber seinerzeit nicht entscheiden.

Barbour[1] hat nachgewiesen, dass Tyramin und Histamin auf die isolierten peripheren Gefässe von Katzen, Hunden und Kaninchen ebenfalls konstriktorisch wirken wie Adrenalin, dass aber diese beiden Substanzen eine Verengerung der Kranzgefässe des Ochsen hervorrufen, während hier bekanntlich Adrenalin erweiternd wirkt.

Meine Versuche hatten nun den Zweck, die Gefässwirkung dieser Substanz sowohl beim Warmblüter als auch beim Froschmaterial noch genauer zu untersuchen, um die Natur ihrer Wirkung klarzustellen, die von der des Adrenalins etwas abweicht.

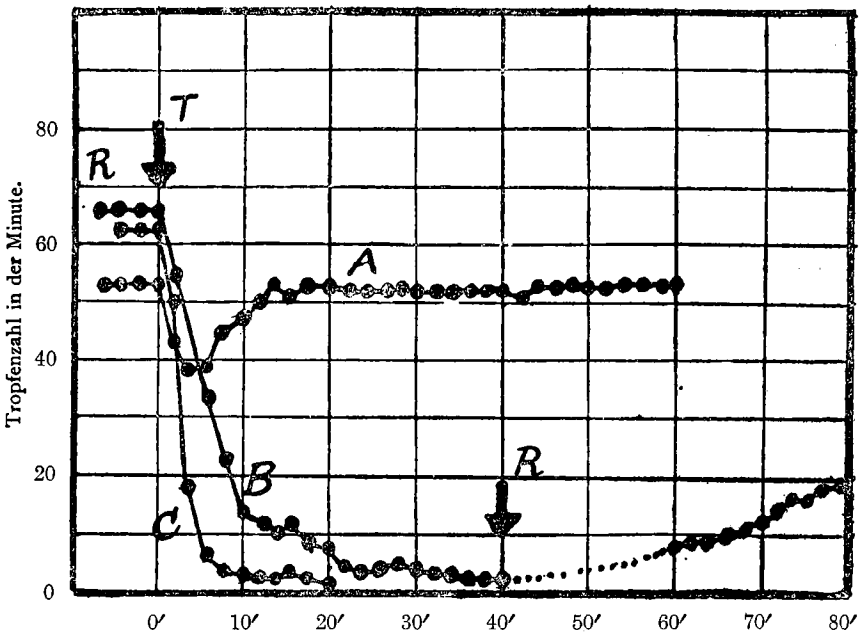
A. Versuche am Kaninchenohr.

Das Kaninchenohr, nach Krawkow-Pissemski präpariert, wurde bei Zimmertemperatur mit Ringer-Locke-Lösung gespeist. Die Durchströmungsflüssigkeiten, eine normale und eine tyraminhaltige Lösung, wurden in 2 Mariotteschen Flaschen, die auf gleiches Niveau eingestellt wurden, gefüllt. Je eine von diesen Flüssigkeiten konnte durch Umschaltung der 2 Hähne, die sich in den beiden Ausflussröhren befanden, in die Gefässe strömen. Zur Bestimmung der jederzeitigen Ausflussmenge, d. h. der Gefässweite eines jeden Moments, registrierte ich die Tropfenzahl, und in einigen Versuchen beobachtete ich gleichzeitig die Ausflussmenge in der Minute.

Nach meinen Versuchen wirkt das Tyramin auf die Gefässe der Kaninchenohrmuschel konstriktorisch. Selbst eine so verdünnte Lösung wie von 0,000001 % ruft schon eine geringe Verminderung der Ausflussmenge hervor. Bei so niedrigeren Konzentrationen wie 0,00001—0,0001 % pflegt der Kontraktion eine Erholung zu folgen (Fig. 1. A). Eine Lösung von 0,001 % aber bewirkt eine starke Kontraktion der Gefässe, auf die erst

1) Barbour; Journ. of Pharm. and Exp. Therap. Vol. 4, p. 245, 1913.

Fig. 1.



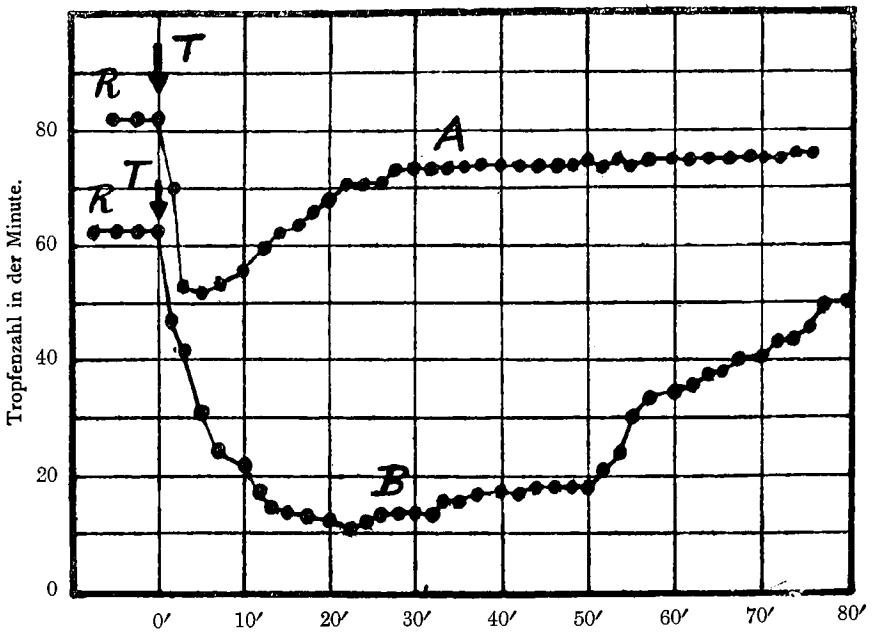
R = Ringerlösung.
↓ T = Tyramin. hydrochlor: Bei A 0,00001 %, bei B 0,001 %, bei C 0,01 %.
↓ R = Ringerlösung.

nach Durchspülung mit frischer Ringerlösung eine Erholung folgt (Fig. 1. B). Bei konzentrierterer Tyraminlösung, wie 0,01—0,05 %, zeigen die Gefässe eine intensive Konstriktion, die in etwa 10—20 Minuten zu einem vollständigen Gefässkrampf anwächst (Fig. 1. C). Diese Wirkung kann selbst durch Ausspülung mit frischer Ringerlösung nicht mehr aufgehoben werden.

Nach obigen Versuchen steigt die vasokonstriktorische Wirkung des Tyramins mit der Konzentration, solange die Giftkonzentration einen bestimmten Grad nicht überschreitet. Bei den noch höheren Konzentrationen dagegen, wie 0,07—0,1 %, wirkt das Tyramin zuerst konstriktorisch, dann aber dilatierend, d. h. zuerst nimmt die Menge der ausströmenden Flüssigkeit ab, nach einiger Zeit aber wieder langsam zu (Fig. 2).

Um das Wesen dieser vasokonstriktorischen Wirkung des Tyramins klarzustellen, machte ich folgende Versuche.

Fig. 2.



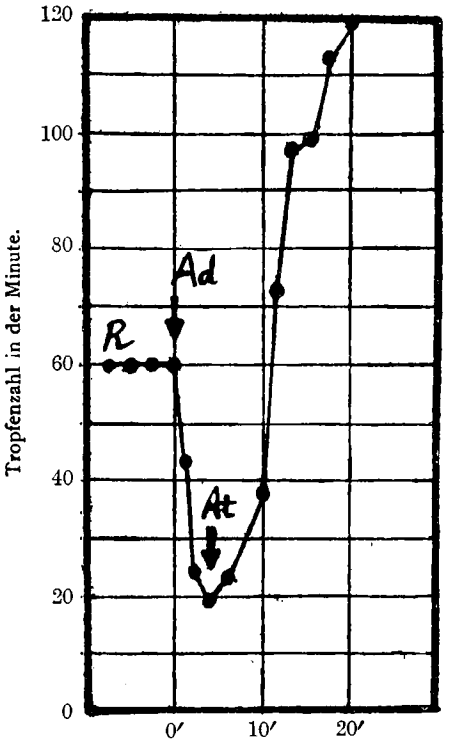
R = Ringerlösung.
↓T = Tyramin. hydrochlor: Bei A 0,1 %, bei B 0,07 %.

Hildebrandt[1] hat am Froschgefäss nachgewiesen, dass die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins durch Atropin von 0,05 % beträchtlich gehemmt werden kann, während das bei der Gefässverengerung des Baryumchlorids nicht möglich ist. Daraus hat er geschlossen, dass das Atropin den Angriffspunkt des Adrenalins lähmt. In neuerer Zeit wurde diese Tatsache durch die Versuche von Kondo[2] und Yamaguchi[3] auch am Kaninchengefäss bestätigt.

Bei meiner Nachprüfung dieser Beziehung wurde ebenfalls beobachtet, dass eine Atropinlösung von 0,05 % die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins sofort aufheben kann. Die Kurve der Tropfenzahl der Ausströmungsflüssigkeit steigt plötzlich bis über den normalen Wert an (Fig.

1) Hildebrandt; Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 225, 1920.
2) Kondo; Act. Schol. Med. Univ. Imp. in Kioto. Vol. 3, S. 19, 1919.
3) Yamaguchi; Nissin-Igaku, 11. Jahrgang Nr. 7, 1921.

Fig. 3.

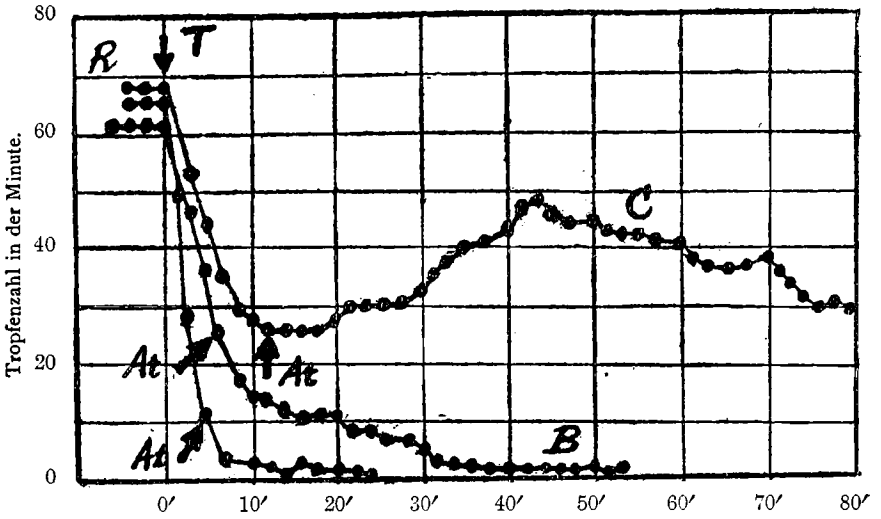


R = Ringerlösung.
Ad = 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor.
At = 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor. + 0,05 % Atropin. sulfur.

3). Die Wirkung des Baryumchlorids dagegen bleibt durch Atropin unbeeinflusst.

Nach meinen Versuchen aber beeinflusst Atropin die vasokonstriktorische Wirkung des Tyramins anders, als es die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins beeinflusst. Die durch höhere Konzentration von Tyramin, wie 0,001—0,01 %, verursachte Verengerung der Gefässe erfährt durch nachherige Durchstömung mit 0,05 %igem Atropin niemals eine Veränderung, wie die Abbildung zeigt (Fig. 4 A, B). Auch bei vorheriger Atropinisierung hat Tyramin von diesen Konzentrationen ganz denselben Effekt wie an den normalen Gefässen. Bei niedrigeren Konzentrationen von Tyramin, wie 0,0001 %, wird dagegen seine Wirkung durch nachfolgende Einwirkung von 0,05 %igem Atropin im ersten Stadium etwas

Fig. 4.



R = Ringerlösung.
↓ T = Tyramin. hydrochlor: Bei A 0,01 %, bei B 0,001 %, bei C 0,0001 %.
↑ At = Tyramin. hydrochlor. + Atropin. sulfur: Bei A 0,01 % Tyramin + 0,05 % Atropin, bei B 0,001 % Tyramin + 0,05 % Atropin, bei C 0,0001 % Tyramin + 0,05 % Atropin.

gehemmt. Dadurch nimmt die Tropfenzahl, die nach Tyramin stark vermindert war, durch Zuführung des Atropin zuerst zu, wenn auch nicht so schnell und nicht in so hohem Masse wie bei Adrenalin, und dann nimmt sie wieder allmählich ab, so dass nach einigen Minuten das Tyramin erneut seine eigene Gefässwirkung entfaltet (Fig. 4. C).

Dieser Vergleich der vasokonstriktorischen Wirkung des Tyramins und des Adrenalins bezüglich des Verhaltens gegen Atropin zeigt also, dass die Wirkung dieser beiden Substanzen dem Wesen nach ganz verschieden ist. Man kann deshalb die Wirkung des Tyramins nicht auschliesslich auf die Erregung der vasomotorischen Fasern legen, da es auch noch dann stark gefässverengernd wirkt, nachdem diese Fasern durch eine genügende Menge Atropin gelähmt worden sind. Dass aber dabei auch eine Erregung der Vasokonstriktoren mitspricht, ist nicht auszuschliessen, da bei Gefässkontraktion durch niedrigere Tyraminkonzentrationen das Atropin einen gewissen hemmenden Einfluss ausüben kann. Aus diesem Grunde ist die Hauptlokalisation der Gefässwirkung dieser Substanz an anderen Elementen zu

suchen.

Müller[1] hat beobachtet, dass das Cholin an den überlebenden Gefässen nach vorheriger Atropinwirkung eine Kontraktion bewirkt, während es als solches immer eine Dilatation hervorruft. Später hat Ozaki[2] an den mit einer schwachen Atropinlösung (0,00001 %) vorbehandelten Kaninchenohrgefässen dieselbe Erscheinung konstatiert und daraus geschlossen, dass die reizende Wirkung des Cholins auf dilatatorische (resp. hemmende) Gefässnerven in diesem Fall wie bei allen parasympathischen Nervenelementen durch Atropin antagonistisch beeinflusst wird. Neuerdings hat Yamaguchi[3] auch gefunden, dass die vasodilatatorische Wirkung des Pituglandols durch eine 0,0001 %ige Atropinlösung ebenfalls beeinflusst wird.

Nach diesen Tatsachen unterliegt es keinem Zweifel mehr, dass das Atropin in den erwähnten Konzentrationen die vasodilatatorischen Fasern lähmt.

Da bei den Versuchen der oben genannten Autoren und bei meiner Untersuchung eine 0,00001—0,0001 %ige Atropinlösung, die Vasodilatatoren zu lähmen vermochte, an den normalen Gefässen keine nennenswerte Veränderung bedingte, so ist klar, dass die Lähmung der Vasodilatatoren allein keine starke Gefässkonstriktion verursachen kann.

Aus all diesen Tatsachen scheint mir zweifellos hervorzugehen, dass Tyramin hauptsächtlich durch die Erregung der glatten Gefässmuskel die Gefässkontraktion bewirkt, dass aber dabei auch eine Erregung des vasomotorischen Endapparates in gewissem Grade teilnimmt.

Diese Erklärung erlaubt auch anzunehmen, dass die bei sehr starken Tyraminkonzentrationen nach anfänglicher Verengerung eintretende Erweiterung auf eine der Erregung anschliessende Parese der Gefässmuskulatur zurückzuführen ist.

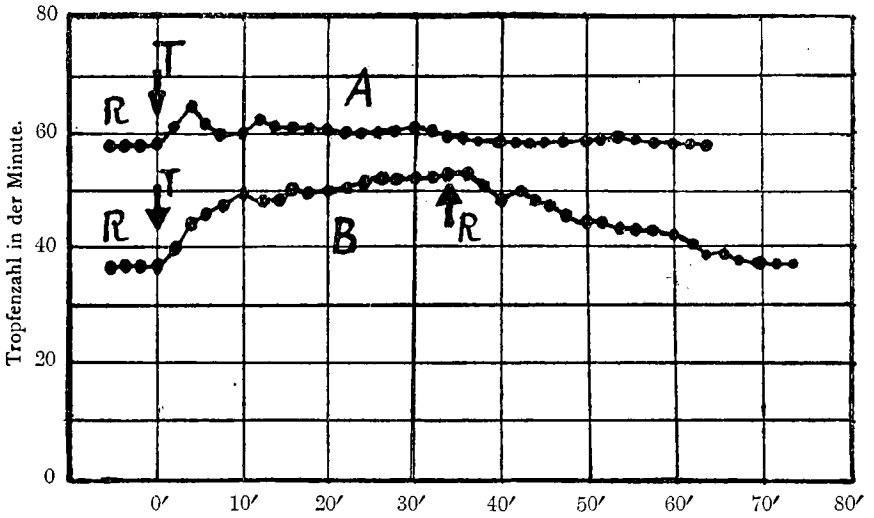
B. Versuche an Froschgefässen.

In diesen Versuchen benutzte ich die Läwen-Trendelenburgschen Ge-

1) Müller, Pflügers Archiv. Bd. 134, S. 289, 1910.
2) Ozaki, Act. Schol. Med. Univ. Imp. in Kioto. Vol. 2, S. 113, 1918.
3) Yamaguchi, l. c.

fässpräparate von Rena esculenta. Der Durchströmungsapparat war, wie bei den Versuchen am Kaninchenohr, mit 2 Mariotteschen Flaschen versehen, die eine mit normaler Ringer-Lösung, die andere mit Giftlösung in angegebener Konzentration.

Fig. 5.

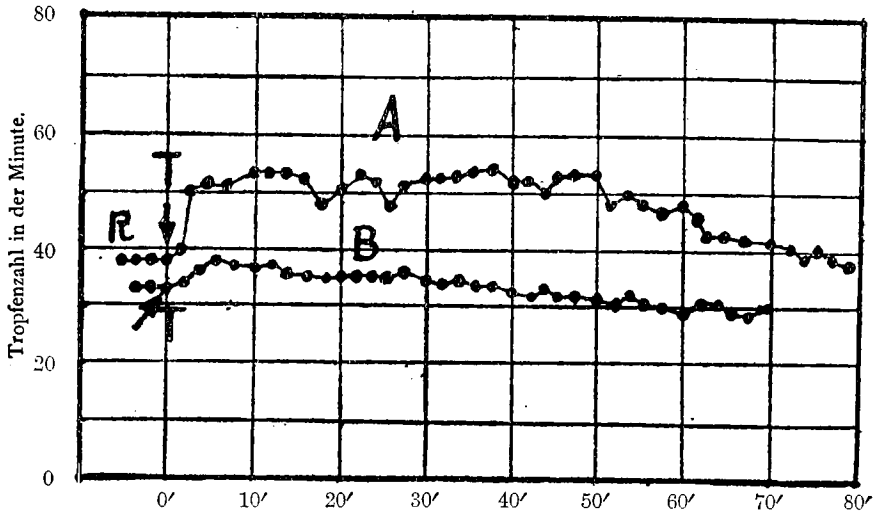


R = Ringerlösung.
↓ T = Tyramin. hydrochlor: Bei A 0,001 %, bei B 0,01 %.
↑ R = Ringerlösung.

Die Gefässwirkung des Tyramins ist bei so niedriger Konzentration wie 0,0001 % nicht immer nachweisbar. Eine Lösung von 0,001 % aber bewirkt schon eine schwache Dilatation der Gefässe, die mit der Zeit wieder von selbst nachlässt (Fig. 5. A). Bei 0,01 %iger Lösung zeigen die Gefässe eine starke Dilatation, die jedoch durch Ausspülung mit frischer Ringerlösung noch beseitigt werden kann (Fig. 5. B). Wenn man noch höher konzentrierte Tyraminlösung, etwa 0,05 %, benutzt, so zeigen die Gefässe eine starke Erweiterung, und die Tropfenzahl der ausströmenden Flüssigkeit schwankt, bis sie allmählich auf den normalen Wert gelangt (Fig. 6. A). Steigt die Giftkonzentration auf 0,1 %, so ruft das Tyramin zuerst eine schwache Dilatation hervor, dann aber eine sehr schwache Konstriktion. Die Tropfenzahl vermehrt sich im ersten Stadium um 3—5 Tropfen in der Minute über normal, um in einigen Minuten wieder langsam

abzunehmen, bis sie endlich zu einem Wert unter normal gelangt (Fig. 6. B).

Fig. 6.



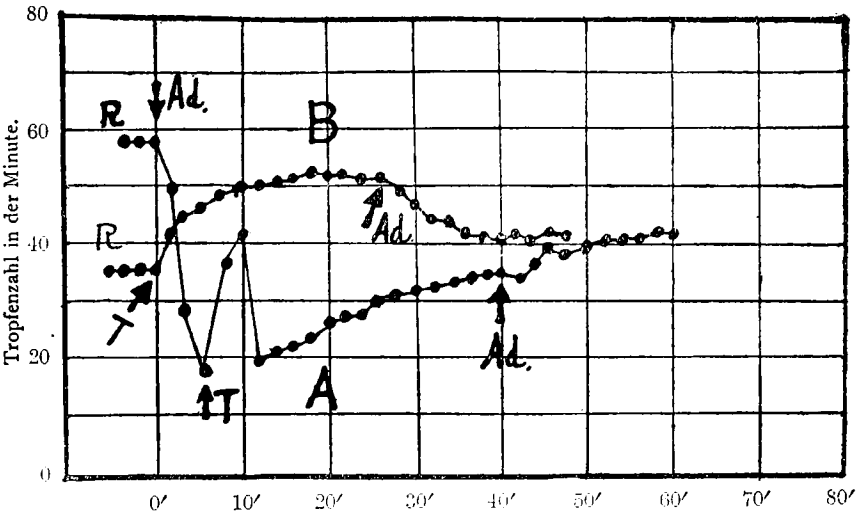
R = Ringerlösung.
↗T = Tyramin. hydrochlor: Bei A 0,05 %, bei B 0,1 %.
↓

Diese Versuche zeigen, dass das Tyramin auch die ihrer nevösen Verbindungen mit dem Rückenmark beraubten Froschschenkelgefässe erweitert, was Handovsky und Pick nicht festzustellen vermocht haben. Indessen kann man in der Tat die vasodilatatorische Wirkung des Giftes an solchen tonusarmen Froschgefässen nicht gut beobachten.

An den durch sehr verdünntes Adrenalin, wie 0,0001—0,00001 %, vorher einen gewissen Tonus verliehenen Gefässen ist die vasodilatatorische Wirkung des Tyramins viel deutlicher zu erkennen als bei den vorherigen. An diesen Gefässen ist die Wirkung dieser Substanz schon bei 0,0001 % stets deutlich nachweisbar.

Wenn man die Gefässe, die durch 0,0001 %iges Adrenalin stark kontrahiert waren, mit 0,001 %iger Tyraminlösung durchspült, so tritt eine plötzliche Zunahme der ausströmenden Flüssigkeit ein, die nach wenigen Minuten einmal abklingt, bald aber wieder zunimmt. Die Gefässe kommen in einen Zustand, wo eine sonst stark wirksame Adrenalinlösung nicht

Fig. 7.



A: R = Ringerlösung.
↓ Ad = 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor.
↑ T = 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor. + 0,001 % Tyramin. hydrochlor.
↑ Ad = 0,0001 % Adrenalin hydrochlor.
B: R = Ringerlösung.
↗ T = 0,01 % Tyramin. hydrochlor.
↗ Ad = 0,01 % Tyramin. hydrochlor + 0,0001 % Adrenalin. hydrochlor.

mehr imstande ist, sie zur Konstriktion zu bringen (Fig. 7. A).

Andererseits wird die vasokonstriktorische Wirkung des 0,00001—0,0001 %igen Adrenalins durch Vorbehandlung mit 0,001—0,01 %igem Tyramin deutlich beeinträchtigt (Fig. 7. B). Sie kommt dabei nur in sehr geringem Masse zum Ausdruck.

Das Tyramin übt ferner keinen Einfluss auf die Erregbarkeit der Gefässe für das Baryum aus. So erzielt das Baryumchlorid bei Konzentrationen von 0,001—0,01 % an den mit 0,01 %igem Tyramin vorbehandelten Gefässen ganz denselben Effekt wie an den normalen Gefässen.

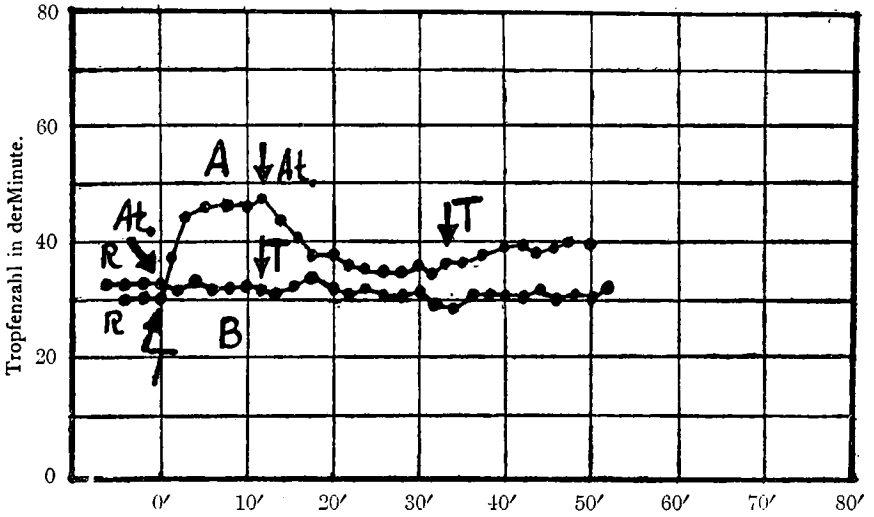
Das letzte Ergebnis beweist, dass das Tyramin den Gefässmuskel selbst nicht lähmt. Die Ursache seiner gefässerweiternden Wirkung an den Froschgefässen muss also wo anders gesucht werden. Aus der antagonistischen Wirkung mit Adrenalin allein ist schwer zu entscheiden, ob die Gefässerweiterung von einer Lähmung der Vasokonstriktoren oder von einer

Reizung der Vasodilatatoren kommt, zumal da das Adrenalin bekanntlich nicht nur die Vasokonstriktoren, sondern gleichzeitig auch die Vasodilatatoren erregt.

Nach Müller[1] und Ozaki[2] kann das Atropin in sehr verdünnter Lösung die vasodilatatorische Wirkung, die durch Reizung der vasodilatatorischen Fasern verursacht wird, aufheben.

Die gefässerweiternde Wirkung des Tyramins wird nach meinen Versuchen durch vor- oder nachherige Behandlung mit Atropin stets deutlich antagonistisch beeinflusst. Wenn man die mit 0,001—0,01 %igem Tyramin dilatierten Gefässe mit einer Lösung von 0,0001 %igem Atropin durchspült, so zeigen die Gefässe eine starke Verengerung. Die ausfliessende Flüssigkeit nimmt allmählich bis zur Norm oder darunter ab. Wenn man dann dieselbe Konzentration von Tyramin ohne Atropin wirken lässt, so kommt es wieder zu einer schwachen Erweiterung der Gefässe (Fig. 8. A).

Fig. 8.



A: R = Ringerlösung.
↗T = 0.01 % Tyramin. hydrochlor.
↓At = 0,01 % Tyramin. hydrochlor. + 0,0001 % Atropin. sulfur.
↓T = 0,01 % Tyramin. hydrochlor.
B: R = Ringerlösung.
↘At = 0,0001 % Atropin. sulfur.
↓T = 0,0001 % Atropin. sulfur. + 0,01 % Tyramin. hydrochlor.

1) Müller; l. c. 2) Ozaki; l. c.

Auch durch Vorbehandlung mit Atropin wird die gefässerweiterunde Wirkung des Tyramins vollständig gehemmt. Nach 0,0001 %igem Atropin zeigt Tyramin von 0,01 % keine eigene Wirkung. Dabei sieht man bald eine geringe Erweiterung, bald eine geringe Verengerung der Gefässweite (Fig. 8. B).

Aus diesen Tatsachen ergibt sich, dass es sich hier nicht um eine Dilatation durch Lähmung der Vasokonstriktoren, sondern um eine aktive Dilatation durch Erregung der Vasodilatatoren handelt. Dafür spricht auch die Tatsache, dass diese gefässerweiternde Wirkung bei Steigerung der Konzentration über eine bestimmte Grenze hinaus schwächer und von kürzerer Dauer ist, was höchstwahrscheinlich auf eine Ermüdung, resp. Lähmung der Vasodilatatoren zurückzuführen ist.

3. Die Wirkung auf das Herz.

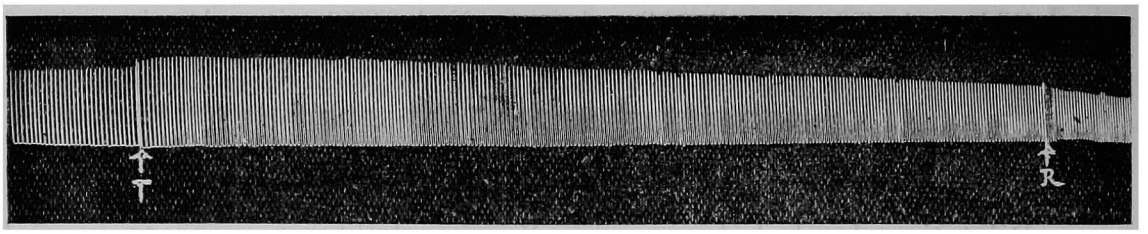
Nach Dale und Dixon[1] ruft das Tyramin an der Katze und am überlebenden Kaninchenherzen Beschleunigung und Verstärkung der Herzschläge hervor. Diese Wirkung ist nach den Versuchen von Barbour[2] an Katzen selbst nach intravenöser Applikation von so grossen Dosen wie 60 mg noch zu konstatieren. Deshalb wurde die Wirkung des Tyramins auch an diesem Organ derjenigen des Adrenalins nahegelegt. Immerhin scheint mir aber die Herzwirkung dieser Substanz noch nicht sicher festgestellt zu sein. Ich untersuchte deshalb die Herzwirkung dieser Substanz noch genauer, indem ich ihre Wirkung mit der des Adrenalins verglich. Als Versuchsobjekte dienten ausgeschnittene Herzen von Eskulenten, welche mittels Straubscher Kanüle genährt wurden. Das Gift wurde in Ringerlösung in verschiedenen Konzentrationen aufgelöst und immer 1 ccm davon in die Kanüle eingeführt.

Die Herzwirkung des Tyramins ist erst bei 0,01 % nachweisbar. Es tritt eine lang andauernde Beschleunigung der Herzpulsation ein. Bei Einwirkung von 0,1 %igem Tyramin kommt eine Beschleunigung der Herz-

1) Dale u Dixon; l. c.

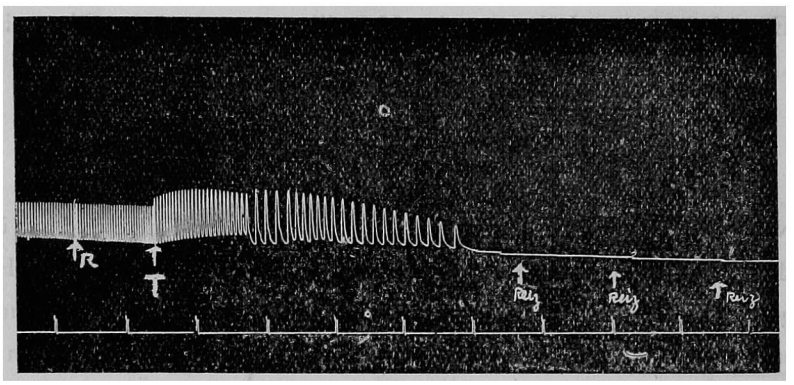
2) Barbour; Journ. of Pharm. and Exp. Therap. Vol. 8, p. 126, 1916.

Fig. 9.



Froschherz.
T = 0.1 % Tyramin. hydrochlor.
R = Ringerlösung.

Fig. 10.



Froschherz.
R = Ringerlösung. T = 1 % Tyramin. hydrochlor.
Reiz = Mechnischer Reiz.
Zeitmarken je 1 Minute.

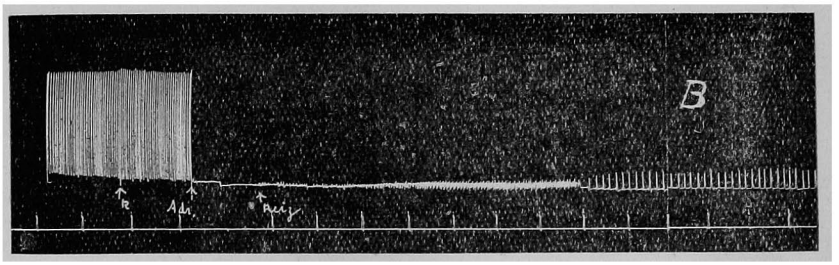
schläge und Verstärkung der Systole zustande, die lange anhält (Fig. 9). Bei so hoher Giftkonzentration wie 1 % ruft das Tyramin zunächst eine plötzliche Verstärkung der Systole und dementsprechend eine Abschwächung der Diastole hervor. Diese positiv inotrope Wirkung dauert jedoch nicht lange. Bald darauf folgt eine Abschwächung oder eine starke Verlangsamung der Herzschläge, bis das Herz schliesslich einen diastolischen Stillstand erreicht (Fig. 10).

Bei dieser hochgradigen systolischen Herzschwäche oder bei Stillstand haben mechanische Reize auf den Herzmuskel keinen Erfolg mehr (Fig. 10). Wenn man bei diesem Herzstillstand mit frischer Ringerlösung aus-

spült, so sieht man eine gewisse Erholung der Herztätigkeit. Das Herz fängt sehr langsam an zu schlagen, mit der Zeit aber werden die Kontraktionen wieder schwächer und zuletzt steht das Herz wieder in Diastole.

Zum Vergleich stellte ich Versuche mit Adrenalin in derselben Weise an. Eine Lösung von 0,001 %igem Adrenalin bewirkt Beschleunigung der Herzschläge, die lange andauert. Wenn man 0,01 %iges Adrenalin auf das Herz wirken lässt, so tritt eine starke Abschwächung der Systole ein, die sich mit der Zeit allmählich von selbst bis zu einem gewissen Grade erholen kann. Bei 0,02 % ruft das Adrenalin einen plötzlichen diastolischen Stillstand hervor. Durch nur einmaligen Reiz kann das Herz veranlasst werden, sich von diesem Stillstand allmählich wieder zu erholen (Fig. 11). Wird das in Diastole stehen gebliebene Herz mit frischer Ringerlösung ausgespült, so erholt sich die Herztätigkeit sofort zur Norm.

Fig. 11.



Froschherz.

R = Ringerlösung.
Reiz = Mechnischer Reiz.
Zeitmarken je 1 Minute.

Adr. = 0,02 % Adrenalin. hydrochlor.
B = nach 12 Minuten.

Die Beschleunigung der Herztätigkeit bei 0,01 %igem Tyramin war der bei 0,001 %igem Adrenalin sehr ähnlich. Bei höheren Tyraminkonzentrationen wurde überdies immer eine Verstärkung der Systole konstatiert, die beim Adrenalin nicht oder doch in viel schwächerem Grade wahrzunehmen war. Der Unterschied nahm mit der Giftkonzentration zu, so dass der Herzstillstand beim Tyramin nach anfänglicher Steigerung der Herzkontraktionen durch die Lähmung des Herzmuskels selbst eintrat, während er beim Adrenalin bei einer nur gerade genügenden Giftkonzentration direkt nach der Gifteinwirkung einsetzte, wo der Herzmuskel selbst

六三九

noch ziemlich intakt war.

Daraus ersieht man, dass das Tyramin auch am Herzen viel früher den Muskel angreift als das Adrenalin. Die Wirkung besteht in anfänglicher Erregung und späterer Lähmung. Ob diese direkte Muskelwirkung des Tyramins auch bei niedrigen Konzentrationen irgendeine Rolle spielt, ist jedoch dadurch noch nicht zu entscheiden. Nur scheint schon bei mittleren Konzentrationen eine Muskelwirkung einigermassen beteiligt zu sein, da eine derartige Verstärkung der Systole wie beim Tyramin bei meinen Kontrollversuchen mit Adrenalin nicht in diesem Masse festzustellen war.

(Schluss folgt).

六四〇