Über die Wirkung des Yohimbylamins.

Von

Bin-ichi Yanai.

(矢内敏一)

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Tohoku
Universität zu Sendai. Direktor: Prof. S. Yagi.)

Die vorliegende Untersuchung wurde auf Veranlassung von Herrn Professor R. Majima von der Kaiserlichen Universität zu Osaka ausgeführt, der mir als Untersuchungsmaterial das von ihm selbst hergestellte Yohimbylamindihydrochlorid überliess. Diese Substanz hat die Formel $C_{19}H_{25}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$, bildet farblose, tafelförmige Kristalle von bitterem Geschmack, die in Wasser leichter löslich sind als das Yohimbin. Ich untersuchte das Yohimbylamin im Tierversuch, um den Einfluss zu beobachten, den die in das Molekül des Yohimbins eingeführte Aminogruppe auf die Wirkung dieses Giftes ausübt. Zu diesem Zwecke war es erforderlich, die Untersuchungen nicht nur mit dieser bisher noch nicht untersuchten Substanz, sondern auch mit dem Yohimbin anzustellen, da die Wirkung des letzteren, obwohl darüber in den wesentlichen Punkten schon ausführlich gearbeitet wurde, noch nicht hinreichend studiert zu sein schien.

1. Wirkung auf die sensiblen Nerven.

Da, wie schon Magnani¹⁾ festgestellt hat, die Lokalanästhesierung eine der charakteristischen Wirkungen des Yohimbins darstellt, wurde zunächst geprüft, ob diese auch dem Yohimbylamin zukommt.

Einem Kaninchen wurde in das eine Auge ein Tropfen Yohimbylaminlösung und in das andere ein Tropfen Yohimbinlösung eingeträufelt und dann wurde mit Hilfe eines Reizhaares mit einem Reizwert von 22,09 g/mm² die Empfindlichkeit der Hornhaut beider Augen

1) Magnani, zit. n. Loewy u. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1903, 633.

gegenüber einem Berührungsreiz nach Schlüter²⁾ bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass die Empfindlichkeit der Hornhaut durch eine 2,5%ige Yohimbylaminlösung im Laufe von 2 Stunden so gut wie gar nicht beeinträchtigt wurde, während die Applikation des Yohimbins selbst in einer 1,0%igen Lösung schon 10 Minuten danach eine vollständige Aufhebung der Kornealempfindlichkeit zur Folge hatte, die etwa 30 Minuten lang anhielt. Trotzdem trat beim ersten ebenso wie beim zweiten Versuch eine deutliche Gefässerweiterung der Konjunktivalschleimhaut ein.

Bei einem Reflexfrosch blieben die Abwehrbewegungen des einen Schenkels, die durch Eintauchen der Fusspitze in eine 0,5%ige Salzsäurelösung ausgelöst worden waren, lange Zeit nach Bepinselung der Fusspitze mit einer 2,5%igen Yohimbylaminlösung unverändert, während sie 10 Minuten nach der Behandlung mit einer 1,0%igen Yohimbinlösung nicht mehr auslösbar waren.

Dem Yohimbylamin fehlt also die lokalanästhesierende Wirkung, die dem Yohimbin in hohem Grade zukommt.

2. Wirkung auf die Allgemeinerscheinungen.

Das Yohimbin bewirkt nach Oberwarth³⁾ an Fröschen eine motorische Lähmung, deren Entstehungsweise jedoch noch nicht aufgeklärt ist. Ausserdem verursacht es nach Gunn⁴⁾ bei diesen Tieren in kleinen Dosen eine Beschleunigung der Atmung, in grossen Mengen dagegen aber eine Verlangsamung derselben, die schliesslich zum Stillstande der Atmung führt. Die kleinste Letaldosis beträgt nach diesem Autor 0,05 g pro kg Körpergewicht.

Ergebnisse eigener Untersuchungen, die an Winterfröschen mit dem Yohimbin ausgeführt wurden, stimmten mit denen der genannten Forscher im grossen und ganzen überein, denn nach subkutaner Darreichung einer genügenden Dosis setzten anfänglich eine Beschleunigung und dann eine Verlangsamung der Atmung, eine Abschwächung und später Aufhebung der willkürlichen und Reflexbewegungen ein, worauf schliesslich der Stillstand des Herzens folgte. Beim vollständigen Verschwinden der motorischen Bewegungen war eine elektrische Reizung des Ischiadikus imstande, lebhafte Kontraktionen der zu ihm gehörenden Muskeln herbeizuführen. Die motorischen

2) Schlüter, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1907, **45**, 198.

3) Oberwarth, Arch. f. path. Anat. u. Physiol., 1898, **153**, 292.

4) Gunn, Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap., 1908, **18**, 95.

Störungen müssen also als Folge der zentralen Lähmung betrachtet werden. In der Regel gesellte sich zu den genannten Erscheinungen noch ein unverkennbares Symptom, das sich in einer intensiv schwärzlichen Färbung der Haut bemerkbar machte und etwa 10 Minuten nach der Giftapplikation auftrat. Bei der Verabreichung kleiner Dosen ging diese schwärzliche Färbung mit dem Verschwinden der motorischen Störungen zurück, aber bei grossen Mengen machte sie allmählich einer gelblichen Platz. Dieses Symptom scheint von der Wirkung des Yohimbins auf das Zentralnervensystem herzurühren, denn die schwärzliche Färbung trat ebenfalls an einem Bein auf, dessen Innervation durch Durchschneiden des betreffenden N. ischiadicus abgetrennt worden war, während sie im anderen, dessen Blutversorgung durch Unterbindung der entsprechenden A. iliaca unterbrochen worden war, gänzlich ausblieb. Die kleinste Letaldosis betrug 0,03 g pro kg und war also weit kleiner als die von Gunn angegebene. Vielleicht ist dieser Unterschied von der verschiedenen Empfindlichkeit der Versuchstiere innerhalb der Jahreszeiten abhängig.

Die an Fröschen durch Yohimbylamin hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen stimmten im wesentlichen mit den durch Yohimbins verursachten überein. Sie unterschieden sich jedoch von den letzteren dadurch, dass die Hautfarbe keine schwärzliche, sondern von Anfang an eine intensiv gelbliche Färbung annahm. Die kleinste Letaldosis des Yohimbylamins lag bei 0,3 g pro kg Gewicht.

Bei Mäusen ruft nach Oberwarth das Yohimbins Reflexsteigerung, Zuckungen, Krämpfe, Atemnot und den Tod unter Erstickungserscheinungen, und nach Poulsson⁵⁾ auch Erektion hervor, und wirkt nach dem erstgenannten Autor in einer Dosis von 0,005 g (pro 100 g Gewicht?) letal.

Bei den Untersuchungen des Verfassers mit dem Yohimbins traten dieselben Erregungserscheinungen auf. Ausserdem machte sich eine langanhaltende Hyperämie der äusseren Haut und der Schleimhäute bemerkbar, die besonders stark in der Genitalgegend ausgeprägt war. Die kleinste Letaldosis des Yohimbins betrug für Mäuse bei subkutaner Injektion 0,004 g pro 100 g Körpergewicht. Das Yohimbylamin dagegen wirkte bei ebenfalls subkutaner Darreichung in einer Dosis von 0,03 g pro 100 g tödlich. Nach Verabreichung dieser Menge machte sich die Vergiftung zuerst durch Beschleunigung der Atmung bemerk-

5) Poulsson, Heffter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin, 1920, II, 1, 173.

bar, die nach einiger Zeit, ohne dyspnoisch zu werden, in eine Verlangsamung überging. Mit dem Fortschreiten der letzteren wurden die willkürlichen Bewegungen seltener und schwächer, und die Reflexbewegungen träger und weniger ausgeprägt und verschwanden schliesslich nach einigen Stunden vollständig. Der Stillstand der Atmung erfolgte dabei ohne jede Konvulsion. Die äussere Haut und die Schleimhäute zeigten anfänglich eine leichte Rötung, die aber nach kurzer Zeit in Blässe umschlug.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass das Yohimbylamin ebenso wie das Yohimbin lähmend auf das Zentralnervensystem der Frösche einwirkt, wenn auch etwa 10 mal schwächer als dieses. An Mäusen bewirkt es im Gegensatz zum Yohimbin eine zentrale motorische Lähmung, die keiner Erregung des Zentralnervensystems vorangegangen wird. Die Hyperämie der Haut und der Schleimhäute ist bedeutend schwächer und dauert eine weit kürzere Zeit als bei Yohimbin an. Auch die Giftigkeit des Yohimbylamins beträgt nur den 7. Teil von der des Yohimbins.

3. Wirkung auf die Atmung und den Blutdruck.

Dass das Yohimbin bei verschiedenen Tieren durch Erregung des Respirationszentrums eine häufigere und vertiefte Atmung und durch seine periphere gefässerweiternde Wirkung eine Blutdrucksenkung verursacht, ist bereits von Müller⁶⁾ festgestellt worden.

Der Verfasser untersuchte ein mit Urethan narkotisiertes Kaninchen, indem er die Atmung mit einem Tambour, den Blutdruck mit einem Hg-Manometer und das Beinvolumen mit einem Onkometer registrierte. Hierbei ergab sich, dass das Yohimbylamin bei intravenöser Injektion von 2 mg pro kg Körpergewicht eine nur einige Minuten anhaltende Blutdrucksenkung von etwa 20 mm Hg und bei 5 mg eine etwa 10 Minuten andauernde Senkung von etwa 40 mm Hg verursachte. Eine allmähliche Zunahme des Beinvolumens setzte etwas später als die Blutdrucksenkung ein, zeigte aber, obgleich der Blutdruck wieder zu steigen begann, keine Neigung zum Abnehmen, sondern schritt immer weiter fort. Diese Zunahme ging, nachdem der Blutdruck auf die normale Höhe zurückgegangen war, auffallend rasch und intensiv vor sich, und hielt in diesem Zustand etwa eine halbe Stunde lang an, um dann ganz allmählich nachzulassen. Das

6) Müller, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap., 1907, 17, 81.

Yohimbylamin bewirkt also eine aktive Gefässerweiterung der Haut und wahrscheinlich auch anderer Gebiete und infolgedessen eine Blutdrucksenkung. Daneben scheint es aber auch eine aktive Gefäßverengung gewisser Gebiete herbeizuführen, und hierdurch der Blutdrucksenkung entgegenzuwirken. Die Wirkung des Yohimbylamins auf den Blutdruck gleicht also im wesentlichen der des Yohimbins, ist aber etwa 8 mal schwächer als die letztere.

Die Atmung wurde erst von solchen Dosen des Yohimbylamins beeinflusst, die auch eine Blutdrucksenkung herbeizuführen vermochten. Bei diesen zeigte die Atmung fast gleichzeitig mit dem Beginn der Blutdruckherabsetzung eine Zunahme an Tiefe und erhöhte sich, wenn auch nur flüchtig, an Zahl, sodass sie schon in dem Stadium vollständig nachliess, in dem der Blutdruck noch deutlich unter dem normalen lag. Es ist daher fraglich, ob die Atembeschleunigung von der direkten Erregung des Atemzentrums allein abhängt, oder ob daran noch eine mittelbare Erregung dieses Zentrums durch die Blutdrucksenkung beteiligt ist.

Fig. 1. Kaninchen von 2 kg unter Urethannarkose. R: Respiration. K: Karotidruck. B: Beinvolum. N: Abszisse des Blutdrucks. Z: Zeitmarkierung in 5 Sekunden. Bei ↓ intravenöse Injektion von 10 mg Yohimbylaminhydrochlorid.

4. Wirkung auf das Herz.

Nach Müller⁷⁾ führt das Yohimbin am isolierten Froschherzen eine Gruppenbildung, Halbierung und Inkoordination zwischen dem Ventrikel und den Aterien, und bei grossen Dosen den Ventrikelstillstand herbei.

Die Wirkung des Yohimbylamins auf das isolierte, mittels eines künstlichen Zirkulationsapparates mit Ringerlösung genährte Froschherz stimmte mit der des Yohimbins im grossen und ganzen überein. Doch trat dabei zuerst eine Amplitudenabnahme der Ventrikelkontraktion ein, die hauptsächlich auf einer Beeinträchtigung der systolischen Exkursion beruhte. Wenn sich der Umfang der Ventrikelkontraktionen auf etwa die Hälfte des ursprünglichen verkleinert hatte, trat die Dissoziation zuerst zwischen den Vorhof- und Ventrikel-, und später auch zwischen den Sinus- und Vorhofkontraktionen ein, sodass zuerst der Ventrikel, dann die Vorhöfe und schliesslich der Venensinus in diastolischer Stellung zum Stillstand kamen. Diese Veränderungen wurden durch eine vorherige Behandlung des Herzens mit Atropin in keiner Weise beeinflusst. Nach dem Stillstand des Ventrikels reagierte dieser anfänglich auf jede mechanische Reizung prompt mit einmaliger Kontraktion, wenn er auch schliesslich diese Fähigkeit verlor. Die niedrigste Konzentration des Giftes in der Nährlösung, die innerhalb von 30 Minuten den vollständigen Herzstillstand herbeiführen konnte, lag bei 0,02%, während sie beim Yohimbin ca. 0,002% betrug. In dieser Wirkung ist das Yohimbylamin also 10 mal schwächer als das Yohimbin.

Fig. 2. Ventrikelkontraktion eines isolierten Froschherzens. 1: Bei ↓ Zusatz von Yohimbylaminhydrochlorid (Konzentration in der Nährlösung = 0,02%). 2: 4 Minuten, 3: 10 Minuten, 4: 17 Minuten und 5: 29 Minuten nach dem Zusatz. Zeitmarkierung: 5 Sekunden.

5. Wirkung auf die Gefässe.

Im Durchströmungsversuch von herausgeschnittenen Geweben

7) Müller, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1906, Suppl. Bd. 391.

und Organen führt das Yohimbin bei Säugetieren nach Müller⁶⁾ eine Gefässerweiterung, dagegen bei Fröschen nach Gunn⁶⁾ eine Gefäßverengung herbei. Deshalb wurde die Durchströmung an den abgeschnittenen Hinterextremitäten eines Frosches und einer Maus mit Ringerlösung ausgeführt, wobei je 0,05 ccm der zu prüfenden Lösungen in das zuführende Gummirohr eingespritzt wurde.

Beim Froschschenkelpreparat bewirkten das Yohimbin und das Yohimbylamin in einer gewissen Konzentration eine Verminderung der ausströmenden Flüssigkeit, der aber stets eine länger anhaltende, wenn auch nicht beträchtliche, doch deutliche Zunahme derselben folgte. Bei niedrigeren Konzentration konnte die vorangehende Abnahme fast vollständig ausbleiben, so dass nur eine Zunahme auftrat. Die niedrigste Konzentration, die eine unverkennbare Zunahme der ausströmenden Flüssigkeit zu verursachen imstande war, lag beim Yohimbin bei 0,1 und beim Yohimbylamin bei 0,5%.

Das Mäuseschenkelpreparat reagierte auf die Injektion beider Lösungen immer nur mit einer Vermehrung der ausströmenden Flüssigkeit, die beim Yohimbin in einer Konzentration von 0,05% und beim Yohimbylamin von 0,2% nachweisbar war.

Das Yohimbin und Yohimbylamin wirken also gleichfalls sowohl auf die Frosch- als auch auf die Mäusefäße erweiternd. Das erste ist aber 4-5 mal stärker als das letzte.

Fig. 3. Durchströmung eines Froschschenkelpreparates mit Yohimbylamin-dihydrochloridlösungen.

Fig. 4. Durchströmung eines Mäuseschenkelpreparates mit Yohimbylamin-lösungen.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

Das Yohimbylamin, das ein Aminoderivat des Yohimbins dar-

8) Gunn, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap., 1909, 19, 319:

stellt, hat, vom letzteren abweichend, keine nachweisbare lokalanästhesierende Wirkung und keine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In der Wirkung auf die Respiration und Zirkulation stimmen beide Substanzen im wesentlichen fast vollkommen überein, doch unterscheiden sie sich von einander dadurch, dass das Yohimbylamin dem Yohimbin an Wirkungsstärke 4–10 mal nachsteht.