Über die verschiedenen Wirkungen des Yohimbins auf die Gefäße isolierter Organe.

Von

Ryuiti Kamei.

(龜井隆一)

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

Die Wirkung des Yohimbins auf die Gefäßweite verschiedener herausgeschnittener Organe von Fröschen und Säugetieren wurde von mehreren Forschern untersucht, deren Angaben aber sich diametral gegenüber stehen. Während Müller¹⁾ z.B. bei der Lunge, dem Darm, und den Hinterbeinen von Katzen, Rabe²⁾ bei Hinterbeinen von Katzen sowie Kaninchen und Yanai³⁾ beim hinteren Teil von Mäusen sowie Froschschenkeln gleichfalls eine entscheidende Gefässerweiterung konstatierte, bemerkte Gunn⁴⁾ bei Froschschepkeln, Yamauchi⁵⁾ bei Ohrmuscheln von Kaninchen und Iijima⁶⁾ bei Krötenschenkeln sowie Kaninchennieren dagegen eine deutliche Gefäßverengung, der unter Umständen eine unbedeutende Gefässerweiterung voranging. Worauf nun dieser Unterschied beruht, bleibt aber bisher noch unerforscht. Die vorliegende Untersuchung bezweckte die Ursache dieses Unterschiedes in der Wirkungsweise von Yohimbin aufzufinden.

Versuche.

Die abgeschnittenen Schenkel von Fröschen (*Rana japonica*) sowie Ohrmuscheln, Hinterbeine, Lungen, Darm, Niere und Milz, die von Kaninchen herstammten, wurden mit Ringerlösung in der üblichen

-
- 1) Müller, Arch. intern. de pharm. et de théér., 1907, **17**, 90.
 - 2) Rabe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1912, **11**, 175.
 - 3) Yanai, Tohoku j. of exp. med., 1935, **26**, 164.
 - 4) Gunn, Arch. intern. de pharm. et de théér., 1909, **19**, 319.
 - 5) Yamauchi, Okayama Ig. Z., 1927, 1789.
 - 6) Iijima, Rinsho Sanka, 1936, **11**, 1.

Weise durchströmt und Yohimbinhydrochloridlösungen von Konzentrationen 1:1 000–100 000 je nach der Geschwindigkeit der Durchströmungsflüssigkeit in einer Menge von 0,1, 0,2 oder 0,5 ccm in das zuführende Gummirohr eingespritzt. Auf diese Weise wurden an jedem Organ 5–7 Versuche angestellt. Diese ergaben, dass nach der Darreichung die Menge des Ausflusses bei der Milz immer abnahm, während sie bei den anderen Organen keine bestimmte Veränderung erfuhr, indem bald eine Vermehrung, bald aber eine Verminderung erfolgte. Im Ganzen wurde die Zunahme des Ausflusses im frühen Stadium der Durchströmung häufiger als im späten und bei Verwendung der Lösungen von schwachen Konzentrationen häufiger als bei der von starken beobachtet.

Aus diesen Versuchen erhellt, dass das Yohimbin auf die Gefäße der genannten abgeschnittenen Organe mit einziger Ausnahme der Milz unter Umständen entweder erweiternd oder verengernd wirken kann. Müller⁷⁾ fand in Versuchen am Tierkörper, dass das Alkaloid in Dosen, die eine auffallende Blutdrucksenkung herbeizuführen vermochten, eine Gefäßverengung der Milz und eine Gefässerweiterung der anderen Organe verursachte. Dieselben Gefäßveränderungen wurden vom Verf.⁷⁾ auch bei kleineren Dosen, die immer eine unverkennbare Blutdrucksteigerung hervorzurufen imstande waren, konstatiert. Diese Gefässerweiterung soll nach der Untersuchung von Raymond-Hamet⁸⁾ am Körper der Säugetiere durch Lähmung der fördernden sympathischen Nervenenden zustande kommen. Andererseits wurde von Yamauchi³⁾ durch Durchströmungsversuche an der abgeschnittenen Ohrmuschel von Kaninchen festgestellt, dass das Alkaloid die Muskeln der Gefäßwand erregt und dadurch eine Gefäßverengung herbeiführt. Die im Tierkörper beobachteten, durch das Alkaloid verursachten Gefäßveränderungen sind also als die Folge der Konkurrenz dieser zwei entgegengesetzten Wirkungen zu betrachten. In den Gefäße herausgeschnittener Organe müssen die sympathischen Nervenenden infolge des Abfalls von der zentralen Beherrschung in den Ruhezustand versetzt werden. Doch könnten sie im Anfangsstadium der Durchströmung durch irgendeine mechanische oder chemische Reizung noch in eine gewisse Erregung versetzt werden, obgleich diese nach den jeweiligen Umständen früher oder später verschwinden soll. Wenn die Sache wirklich so steht, muss das Alkaloid bei Durchströmungsversuchen herausgeschnittener Organe im

7) Kamei, Tohoku j. of exp. med., 1938, 33, 419.

8) Raymond-Hamet, C. r. soc. biol., 1925, 93, 1274.

Stadium, in dem die fördernden sympathischen Nervenenden noch in Erregung bleiben, je nach der Folge der Konkurrenz der beiden Wirkungen entweder eine Erweiterung oder eine Verengung der Gefäße, und im Stadium, in dem die genannten Nervelemente nicht mehr in Erregung sind, durch seine muskelerregende Wirkung immer eine Gefäßerweiterung hervorbringen. Die bei den herausgeschnittenen Organen bemerkten, verschiedenen Gefäßwirkungen des Alkaloides könnten vielleicht wenigstens zum Teil von diesem Umstand abhängig sein.

Um diese Auffassung unterstützen zu können, wurden Durchströmungsversuche an den genannten herausgeschnittenen Organen von Kaninchen ausgeführt, bei denen als Durchströmungsflüssigkeit eine Ringerlösung, die das Ephedrinhydrochlorid in einer Konzentration von 1:100 000 enthielt, verwendet wurde, um die fördernden sympathischen Nervenenden lange Zeit in Erregung zu erhalten. Bei der Darreichung der oben genannten Yohimblinlösungen in der angegebenen Weise wurde bemerkt, dass sich die Gefäße der Milz gegen das Alkaloid etwas anders als die der anderen Organe verhielten. Bei der Ohrmuschel, den Hinterbeinen, der Lunge, dem Darm und der Niere hatte eine Lösung von 1:100 000 immer eine deutliche, und zwar lang anhaltende Vermehrung der Ausflussflüssigkeit zur Folge. Eine Lö-

Abb. Durchströmungsversuche an isolierten Kaninchenohr-muscheln mit einer ephedrinhaltigen Ringerlösung. Bei ↓ 0,1 cem 3 Yohimbinhydrochloridlösungen in das zuführende Gummrohr eingespritzt.

— 1:100 000, — — — 1:10 000, 1:1 000.

sung von 1 : 10 000 führte ebenfalls eine Vermehrung herbei, die aber weniger auffallend war und nach kurzer Zeit in eine deutliche, lang andauernde Verminderung umschlug. Eine solche von 1 : 1 000 rief gar keine Vermehrung, sondern von Anfang an eine sehr starke Verminderung hervor, die ganz allmählich zurückging. Dieses Verhalten macht die nebenstehende Abb. anschaulich, die aus derartigen Versuchen an der Ohrmuschel erhalten wurde. Bei der Milz zeigte die Ausflussflüssigkeit nach der Darreichung der genannten Lösungen oder noch niedrigerer niemals eine entscheidende Vermehrung, sondern immer eine Verminderung, die mit der Steigerung der Konzentration auffallender wurde.

Diese Ergebnisse sind so zu erklären, dass das Yohimbin auf die mit Ephedrin vergifteten Gefäße der meisten herausgeschnittenen Organe wirkt, um in einer niedrigen Konzentration vorzüglich die fördernden sympathischen Nervenenden zu lähmen und dadurch eine Gefässerweiterung herbeizuführen. In einer höheren Konzentration zeigt es daneben noch eine muskelerregende Wirkung, die schliesslich die nervenlähmende übertönt, so dass nach einer unbedeutenden Erweiterung eine deutliche Verengung folgt. In einer sehr hohen Konzentration erregt es die Gefässmuskeln so stark, dass die Folgeerscheinung der Nervenlähmung vollständig verdeckt wird, und infolgedessen von Anfang an eine starke Gefässverengung erfolgt. Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Wirkung des Yohimbins auf die Gefäße der meisten herausgeschnittenen Organe nicht nur nach dem Erregungszustand der fördernden sympathischen Nervenenden, sondern auch nach der Konzentration der zu prüfenden Lösungen verschieden sein kann. Dass die Milzgefäße trotz der Durchströmung mit einer ephedrinhaltigen Ringerlösung durch das Alkaloid immer verengt werden, beruht höchstwahrscheinlich darauf, dass bei ihr infolge der schwachen Innervation der fördernden sympathischen Nerven nur seine muskelerregende Wirkung zum Vorschein kommt.

Schlussfolgerung.

Dass das Yohimbin auf die Gefäße der meisten isolierten Organe bald erweiternd, bald verengernd wirkt, scheint einerseits vom Erregungszustand der fördernden sympathischen Nervenenden der Gefäße und andererseits von der Konzentration der zu prüfenden Lösungen abhängig zu sein.