

615.71

150
2

Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins.

Von

A. Bickel und Mich. Pawlow.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen
Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 23. Oktober 1912.)

Mit 9 Figuren im Text.

Die Mitteilung Burmanns¹⁾, nach der es ihm gelungen sei, aus dem Mutterkorn einen neuen Körper, nämlich das p-Oxyphenyläthylamin, zu isolieren, der den Träger wichtiger pharmakologischer Wirkungen des komplexen Mutterkornextraktes repräsentiere, knüpft an bekannte Tatsachen über die Komposition der wirksamen Bestandteile des Mutterkorns an. Es sei zunächst daran erinnert, daß ganz allgemein die verschiedenen Wirkungen des *Secale cornutum*, die gangränenerzeugende Wirkung, die Gefäßwirkung und endlich die direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur und speziell diejenige des Uterus zum Teil an verschiedenartige Bestandteile gebunden erscheinen. Unter den dem Paraoxyphenyläthylamin nahestehenden Produkten, die hierher gehörige Wirkungen entfalten, nenne ich nach dem Lehrbuch von Meyer und Gottlieb²⁾ das Parahydroxyphenyläthylamin (Barger und Dale) und das β -Imidazolyläthylamin. Alle diese Stoffe verdienen deshalb unser besonderes Interesse, weil sie gleichzeitig als Eiweißabbauprodukte bekannt sind; so entsteht z. B. der vorletzt erwähnte Körper durch die Einwirkung von Mikroorganismen aus dem Tyrosin, der letztgenannte in gleicher Weise aus dem Histidin³⁾.

¹⁾ Journal suisse de Chimie et Pharmacie 1912, Nr. 6.

²⁾ Die experimentelle Pharmakologie, II. Aufl., S. 203 und 204.

³⁾ Nach Nr. 2 zitiert.

Ferner sind diese aromatischen Aminobasen noch aus einem weiteren Grunde beachtenswert, speziell das Paraoxyphenyläthylamin; aus diesem kann sich nämlich im Organismus Adrenalin bilden und, wie wir sehen werden, bestehen zwischen dem Adrenalin und dem Paraoxyphenyläthylamin bemerkenswerte Ähnlichkeiten auch in biologischer Hinsicht.

Das Paraoxyphenyläthylamin, das unter dem Namen „Uteramin“ von der chemischen Fabrik „Zyma“ in St. Ludwig (Elsaß) und Aigle (Schweiz) in den Handel gebracht wird, war dem einen von uns (B.) früher zur pharmakologischen Begutachtung übersandt worden. Wenn dieses Präparat unterdessen schon in der geburtshilflichen Praxis mit Erfolg von Heimann¹⁾ vor allem zur Stillung von Blutungen aus dem schlaffen Uterus post partum angewandt worden ist — dieser Autor berichtet, daß die Blutungen prompt stehen und der Uterus sich kontrahiere —, so wird doch auch eine nachträgliche Mitteilung der rein pharmakologischen Untersuchungsergebnisse willkommen sein, da, wie wir oben bemerkten, das Paraoxyphenyläthylamin nicht nur von diesem praktischen, sondern auch vom rein theoretischen Standpunkte aus betrachtet uns Interesse abnötigt.

Zunächst wurde in einer Versuchsreihe an Hähnen ermittelt, daß diese Verbindung gangränisierende Wirkungen nicht ausübt. Es gelangte eine 0,5%ige Lösung in Wasser zur Anwendung, die subcutan injiziert ward. Davon erhielten 2 Hähne von 2,0 bzw. 2,5 kg Körpergewicht pro die während 10 Tagen 2 ccm und danach ebenso lange 5 ccm injiziert. Da an dem Kamme der Tiere sich auch nicht die geringsten Veränderungen zeigten, wurde der eine Hahn noch fast 3 weitere Wochen derart behandelt, daß ihm täglich zu seinem Futter zunächst eine Woche lang 0,1 bis 0,2 g pro die und für den Rest der Zeit 0,3 bis 0,4 g salzsaures Paraoxyphenyläthylamin pro die zugemischt wurde, so daß das Tier im ganzen 5,0 g dieser Substanz erhielt. Selbstverständlich wurde darauf geachtet, daß das Tier das Präparat auch wirklich mit den Körnern auffraß. Gleichwohl zeigten sich auch an dem Kamme dieses Tieres keine Veränderungen.

Aus diesen Beobachtungen an Hähnen geht somit hervor,

daß auch bei wiederholter Zufuhr größerer Mengen von „Uteramin“ per os wie subcutan — und zwar bei Mengen, die die therapeutische Dosis beim Menschen von 1 bis 2 ccm der 0,5%igen Lösung bedeutend überschreiten — keinerlei gangränisierende Wirkungen auftreten.

Wir kommen zu den Beobachtungen über die Kreislaufwirkung des Paraoxyphenyläthylamins.

Die Resultate unserer Versuche wollen wir vorwegnehmen und im Zusammenhang kurz schildern.

Die intravenöse Injektion von 1 bis 2 ccm einer 0,5%igen Lösung dieser Substanz hat, wie unsere Experimente an Kaninchen und mittelgroßen Hunden ergaben, folgende Wirkungen. Der arterielle Blutdruck steigt nach einer gelegentlichen, rasch vorübergehenden leichten Senkung im unmittelbaren Anschluß an die Injektion rasch an und hält sich einige Zeit (2 bis 3 Minuten) auf dieser Höhe. Dann kehrt er wieder zur Norm zurück. Hand in Hand mit der Drucksteigerung geht eine Vergrößerung der Pulsamplitude und eine Bradycardie. Dieser Steigerung des arteriellen Blutdrucks entspricht eine Blutstauung im Arteriensystem infolge einer Verengung der Capillaren und einer Blutverarmung des Venensystems. Das erstere ergibt sich daraus, daß die Tropfenzahl des aus einer in eine Vene peripherwärts eingebundenen Kanüle abfließenden Blutes fast momentan nach der Injektion abnimmt, ja daß sehr bald auch bei stärkeren Venen die Tropfenbildung überhaupt sistiert. Die Blutverarmung des Venensystems, die dadurch notwendigerweise entstehen muß, findet dann ihrerseits ihren weiteren Ausdruck in der Senkung des Venendruckes (gemessen an der Vena jugularis bei Kaninchen), die sehr beträchtlich ist, mit der Steigerung des Arteriendruckes parallel geht und mit seiner Rückkehr zur Norm ebenfalls verschwindet, meist jedoch nachdem zunächst vor der Rückkehr zu der Norm der Venendruck sich über die normale Höhe hinaus vorübergehend erhoben hat. Das ist eine Erscheinung, der wir umgekehrt bekanntlich bei einer vorübergehenden mechanischen Erschwerung des Blutabflusses aus den großen Venen nach dem Herzen zu begegnen.

Die weitere Folge der Blutverarmung des Venensystems muß eine Volumenabnahme aller derjenigen Organe sein, die

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25.

von Venen stark durchblutet sind. Das wird vor allem für den Uterus post partum zutreffen; direkt experimentell ließ sich diese Volumenabnahme — also eine Verkleinerung stark durchbluteter Organe nach der intravenösen Uteramininjektion — an der Niere zeigen. Die Nierenvolumenkurve sinkt, sobald der Arteriendruck steigt. Daß Extrakte aus *Secale cornutum* — wir bedienten uns des Secalan-Golaz — das gleiche tun, geht aus den unten mitgeteilten Kurven hervor, unter denen sich zudem eine findet, die die Volumenabnahme eines anderen Organs, nämlich des Darmes, nach der Secaleinjektion sehr schön demonstriert.

Es ist selbstverständlich, daß schon durch diese Veränderung in der Blutfülle und damit in dem Uterusvolumen ein Anreiz zu Contractionen der Uterusmuskulatur gegeben ist, und es findet dieses durch die klinischen Erfahrungen Heimanns auch volle Bestätigung.

Wenn wir diese gewaltigen Veränderungen, die die Uteramininjektion an den peripherischen Kreislauforganen erzeugt, berücksichtigen, so werden wir erwarten dürfen, daß auch der Contractionsablauf des Herzens, soweit er seinen mittelbaren Ausdruck an der Kurve des Elektrokardiogramms findet, abgesehen von der schon erwähnten Verlangsamung der Herz-tätigkeit, Besonderheiten wird erkennen lassen.

In der Tat sahen wir bei systematischen Aufnahmen des Elektrokardiogramms des Kaninchenherzens, daß durch die Uteramininjektion einmal eine Verlängerung der Contractionsphase des Herzens auftritt, daß die J- und Jp-Zacken größer werden, daß die A-Zacke sich meist etwas verkleinert, während die F-Zacke ziemlich unverändert bleibt, manchmal die Tendenz einer Vergrößerung erkennen läßt.

Zum Schlusse seien als Beleg für unsere Ausführungen einige Kurven mitgeteilt. Da die zu einer Gruppe gehörigen Versuche unter sich stets so gut wie identisch verliefen, genügt es, aus einer jeden Gruppe ein Versuchsprotokoll mitzuteilen.

1. Versuche über den Einfluß des Uteramins auf den arteriellen Druck. Fig. 1 bis 4 zeigt den Ablauf der Wirkung am Carotispuls in seinen einzelnen Phasen. Die Kurve wurde mit dem Gad-Cowlschen Tonometer aufgenommen.

2. Versuche über den Einfluß des Uteramins auf den Venendruck. Bei den Venendruckversuchen wurde in die Vena jugularis von Kaninchen ein Wassermanometer, gefüllt mit physiologischer Kochsalzlösung, eingebunden. An der Skala des Manometers wurden die Druckveränderungen nach der Uteramininjektion in eine Ohrvene beobachtet. Z. B. trat nach der Injektion von 2 ccm der 0,5%igen Lösung bei einem Kaninchen



Fig. 1. Puls und Blutdruck der Art. carotis eines 2 kg schweren Kaninchens. Zeit $\frac{1}{5}$ Sekunde.

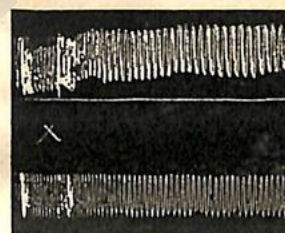


Fig. 2. × Injektion von 2 ccm 0,5% Uteraminlösung bei demselben Kaninchen intravenös.

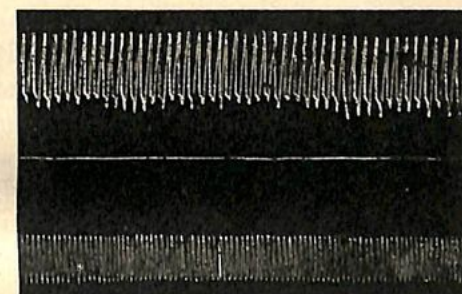


Fig. 3. 1 Minute nach der Injektion bei demselben Kaninchen.

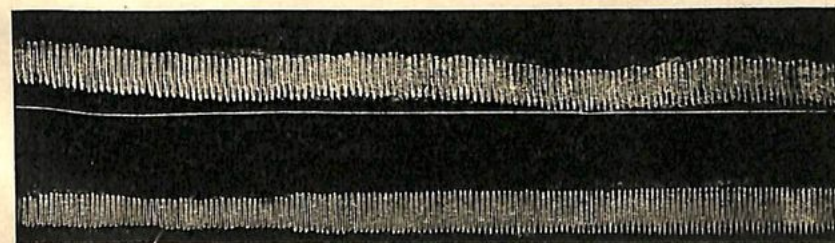


Fig. 4. 3 Minuten nach der Injektion bei demselben Kaninchen. Die Wirkung klingt ab.

Markierungs-
linie der aus
einer Ohren-
vene fallen-
den Tropfen.
Zeit $\frac{1}{5}$ Sek.

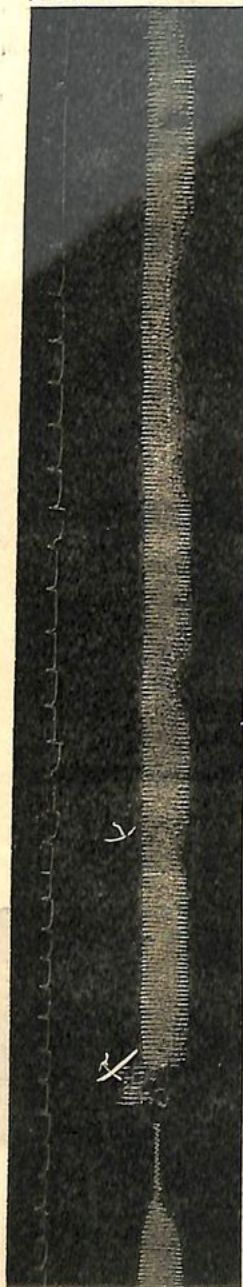


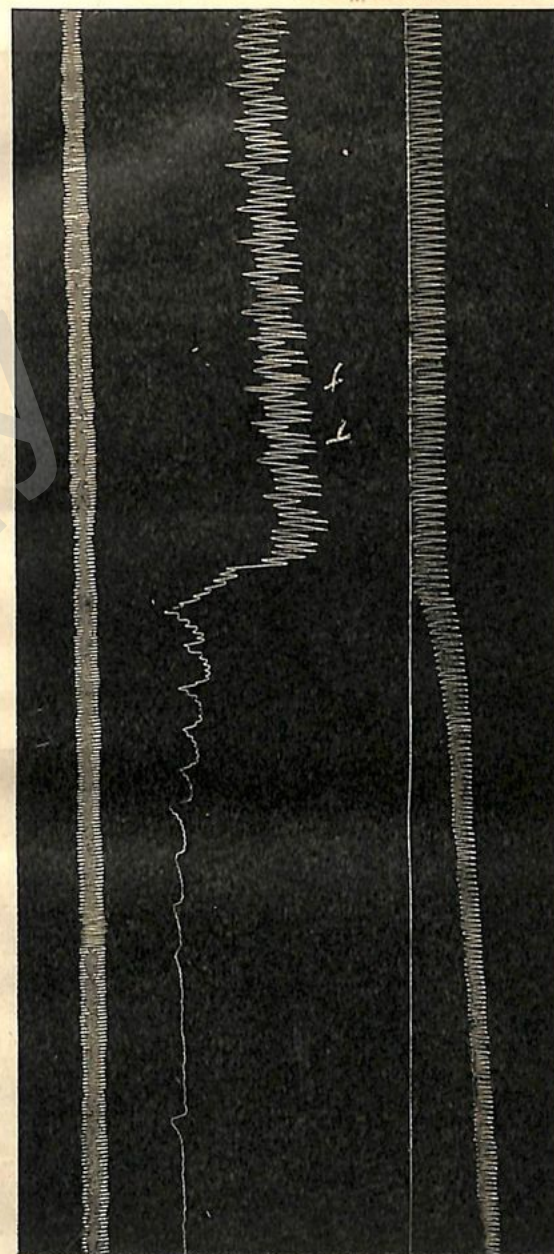
Fig. 5. $\times \times$ Injektion von 2 cm Uteramin intravenös. Nach der Injektion fallen die Tropfen aus der in die Ohrvene eingeführten Kanüle langsamer.

von 1,5 kg Körpergewicht sofort eine allmählich fortschreitende Senkung bis zu 30 mm ein, dann erhob sich der Spiegel bis 7 mm über die Norm und kehrte dann zur Norm zurück. Die Ähnlichkeit mit der Adrenalinwirkung ist evident.

3. Versuche über den Einfluß des Uteramins auf die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Capillaren.

Fig. 5 zeigt die Abnahme der Tropfenzahl des aus einem Seitenaste der Vena jugularis ausströmenden Blutes bei folgender Versuchsanordnung. In das Gefäß wurde peripherwärts eine eingefettete Glaskanüle eingeführt. Das aus ihr tropfende Blut wurde auf einen an einem Mareyschen Tambour angebrachten geneigten Hebelarm tropfen gelassen, wobei aber die Tropfen nicht auf dem Hebel liegen blieben, sondern an ihm seitlich abglitten. Dieser Tambour war mit einem zweiten Tambour verbunden, der am Kymographion die Ausschläge aufzeichnete.

4. Versuche über den Einfluß des Uteramins und des Secalantolaz auf das Volumen von Niere und Darm. Die Versuchsanordnung war folgende: Die Art. femoralis eines mittelgroßen Hundes wurde mit dem Gad-Cowlschen Tonometer verbunden. Die Niere oder ein Stück abgebundenen und aus der Kontinuität losgelösten Dünndarms wurden in eine durch Fett ab-



Art. femoralis.

Niere.

Zeit $\frac{1}{5}$ Sek.

Fig. 6. Hund 6,5 kg. Bei $\times \times$ intravenöse Injektion von 1,0 cm. 0,5% Uteraminlösung.

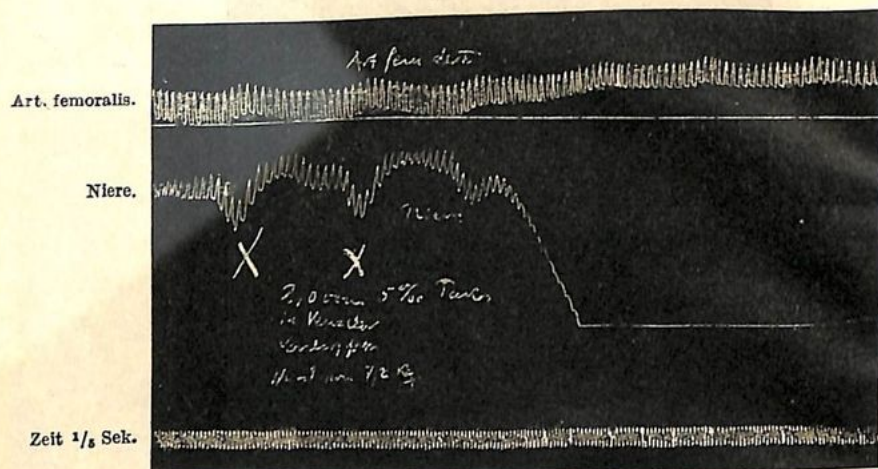


Fig. 7. Hund 7,2 kg. Bei $\times\times$ intravenöse Injektion von 2,0 ccm. 0,5%o Uteraminlösung.

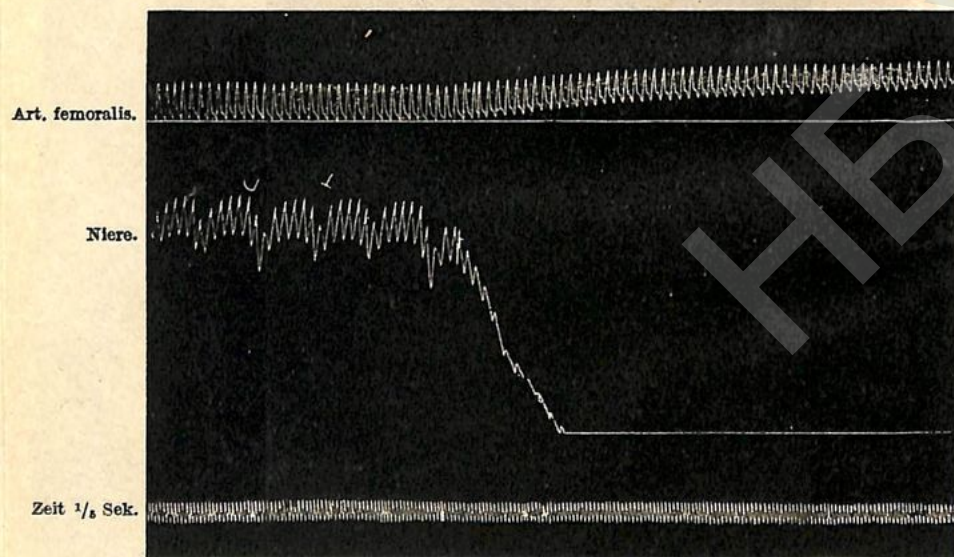


Fig. 8. Hund 6 kg. Bei $\times\times$ intravenöse Injektion von 1,0 ccm Secale-Dialysat.



Fig. 9. Hund 7 kg. Bei $\times\times$ intravenöse Injektion von 2,0 ccm Secale-Dialysat.

geschlossene Kapsel eingeführt, ohne die zu- und abführenden Gefäße zu komprimieren. Der Luftinhalt der Kapsel wurde mit einem Mareyschen Tambour verbunden, der seine Bewegungen am Kymographion aufzeichnete. Erhebung dieser Kurve bedeutet Vergrößerung, Senkung hingegen Abnahme des Organvolumens. Aus den Kurven 6, 7, 8 und 9 geht hervor, daß sowohl nach der intravenösen Injektion in die Vorderbeinvene von 1 bis 2 ccm Uteramin (0,5% ige Lösung), wie nach der intravenösen Injektion gleicher Dosen von Secalan-Golaz parallel mit dem Steigen der Carotiskurven eine Senkung der Organvolumenkurven geht.

615.71

Über den Einfluß einiger Herzmittel auf die Kurve des Elektrokardiogramms.

Von

A. Bickel und Mich. Pawlow.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 12. Januar 1913.)

Mit 4 Tafeln.

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns (B.) in Gemeinschaft mit A. Tsividis¹⁾ den Einfluß der Digitaliskörper auf den Ablauf der Kurven des Elektrokardiogramms studiert und gefunden, daß die Änderung, die diese Kurve durch die genannten Stoffe erfährt, abhängt von der Dosierung und der Zeit der Einwirkung. Es ergab sich unter anderem, daß kleinere Dosen vielfach eine Tendenz der Zacken des Elektrokardiogramms zur absoluten oder relativen Vergrößerung herbeiführen, größere Dosen aber sowohl eine absolute, wie auch relative Verkleinerung sämtlicher Zacken bewirken neben einer Vergrößerung von Herzphase und Herzpause.

Auch andere, der Digitalisgruppe nahestehende Substanzen wurden bereits untersucht. Selenin²⁾ studierte den Einfluß folgender Körper auf das Elektrokardiogramm: Strophanthin, Helleborein, Convallamarin und Adonidin und sah bei den toxischen Dosen vor dem Endstadium eine Vergrößerung vor allem der *F*-Zacke, während die *J*-Zacke kleiner wurde.

Wir verfügen über 4 Versuche an Hunden, von 4,2 bis 6,5 kg, denen wir Strophanthin (kryst. Thoms) in Dosen von 0,1, 0,2, 1,0 mg intravenös injiziert hatten. Die letzte Dosis, die dem Hunde von 4,2 kg verabreicht wurde, führte innerhalb 10 Minuten zum Tode des Tieres.

¹⁾ Diese Zeitschr. 45, 1912.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 143, 1911.

Biochemische Zeitschrift Band 48.