(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Über inverse Adrenalinwirkung.

Von

C. Amsler,

Assistent am Institut.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. August 1920.)

Dale¹⁾ zeigte 1906, daß große Dosen Ergotoxin die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins in eine den Blutdruck herabsetzende verwandeln und erklärte dies als Folge einer Lähmung der vasokonstriktorischen Nervenendigungen durch das Mutterkorngift, während die Endapparate der Gefäßerweiterer intakt bleiben. Später ist die gefäßerweiternde Komponente der Adrenalinwirkung noch mehrfach aufgedeckt worden. So besonders durch Pearce²⁾, welcher namentlich nach Degeneration der Vasokonstriktoren Umkehr der Adrenalinwirkung, d. h. Blutdrucksenkung nach Adrenalininjektion erzielte.

Dieselbe inverse Wirkung des Adrenalins haben kürzlich Kolm und Pick³⁾ sowohl am Straubischen Froschherzen, als auch am isolierten Gefäßsystem des Frosches, sowie am Magnusschen Magendarmpräparat von Kalt- und Warmblütern nach Acetylcholin nachgewiesen und die Erscheinung auf folgende Weise gedeutet. Adrenalin wirkt nicht nur auf die Endigungen des Sympathicus, sondern auch auf die des Vagus. In der Norm jedoch verdeckt die Wirkung auf die ersteren den Einfluß auf die vagalen Endapparate, weil unter physiologischen Bedingungen die Erregbarkeit des Sympathicus die des Vagus in bezug auf Adrenalin übertrifft. Dadurch, daß die vagalen Endigungen durch Acetylcholin in einen Zustand größerer Erregbarkeit versetzt werden, gewinnt die auf den Vagus gerichtete Wirkung des Adrenalins die Oberhand über die sympathische, und es tritt Vaguserregung durch Adrenalin ein. Für die

¹⁾ Journ. of physiol. **34**, 163. 1906.

²⁾ Zeitschr. f. Biol. **62**. 1913.

³⁾ Kolm und Pick, Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Dieses Archiv, 1920.

Richtigkeit dieser Auffassung spricht die Aufhebung der negativen Adrenalinwirkung nach Acetylcholin durch Atropin.

Bereits im Januar 1917 habe ich Umkehr der Adrenalinwirkung am nach Straub isolierten Eskulentenherzen nach dessen Vergiftung mit Nicotin festgestellt und deutete damals die Erscheinung damit, daß ich eine stimulierende Wirkung des Adrenalins auf den Vagus annahm, deren Angriffspunkt aber nicht in die vagalen Endigungen verlegte, sondern in die Synapsen des Vagus und mir vorstellte, das Nicotin verdränge während seiner erregenden Wirkung auf diese das Adrenalin daraus, wovon die Lähmung der Synapsen die Folge wäre. Werde dann Adrenalin zugesetzt, so könne das Nicotin aufs neue erregend angreifen, bis das zugesetzte Adrenalin wieder verdrängt sei.

Die Deutung, welche Kolm und Pick ihren inversen Adrenalinbefunden gaben, veranlaßte mich, meine diesbezüglichen Versuche, welche einstweilen zurückgestellt worden waren, wieder aufzunehmen, da die Vermutung nahelag, daß die Umkehr der Adrenalinwirkung nach Nicotin ebenfalls auf veränderter, d. h. gesteigerter Erregbarkeit der Vagusendigungen beruhe. Ich teile die Experimente im folgenden kurz mit. Was die einschlägige Literatur betrifft, kann ich im besonderen auf die Zusammenstellung derselben bei Kolm und Pick verweisen. Ich arbeitete ausschließlich am Straub'schen Herzen und verwandte nur Eskulenten.

a) Umkehr der Wirkung des Adrenalins auf den Ventrikel von *Rana esculenta* nach dessen Vergiftung mit Nicotin.

Vergiftet man den Ventrikel von *Rana esculenta* mit großen Dosen Nicotin und setzt im Stadium der ganglionären Vaguslähmung etwas

Abb. 1. Bei a befindet sich das Herz im Zustand der Vaguslähmung nach Zusatz von 2 Tropfen 5 ‰ weinsauren Nicotins. Bei b 2 Tropfen 1 ‰ Adrenalin. Bei c Eintreten spontaner Erholung. Bei d 1 Tropfen Adrenalin.

Adrenalin (1 ‰, Parke-Davis) zu, so ist die Wirkung des Adrenalins invers (Abb. 1)¹⁾, d. h. der Ventrikel geht, je nach Empfindlich-

¹⁾ Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen.

keit, in vollentwickelte Diastole über, oder nähert sich der diastolischen Einstellung mehr weniger, um sich nach kürzerer oder längerer Zeit, während welcher das zugesetzte Adrenalin zerstört wird, wieder zu erholen. Diese negative Wirkung des Adrenalins betrifft die Inotropie stets in höherem Grade, als die Chronotropie. Bei weiterem Zusatz von Adrenalin wiederholen sich die Erscheinungen solange, als Nicotin in genügender Konzentration in der Ringerlösung vorhanden ist. Wird (Abb. 2) das Adrenalin unmittelbar vor dem Nicotin zur Nährlösung

Abb. 2. Bei a 2 Tropfen 1‰ Adrenalin. Bei b 2 Tropfen 5‰ weinsaures Nicotin. Bei c spontane Erholung.

zugesetzt, so ist die Zeit, welche bis zum Hervortreten der durch das Nicotin bewirkten Vaguslähmung verstreicht, doppelt und mehrfach so lang, als in den Fällen, in denen nur Nicotin gegeben wird. (Abb. 2 a.) Auch

Abb. 2 a. Gewöhnliches Verhalten nach Nicotin.

hier handelt es sich um die Folge inverser Adrenalinwirkung, die mit dem Zusatz des Nicotins eintritt und dessen diastolischen Effekt auf den Ventrikel ihrerseits fortsetzt, d. h. die zweite Phase der Nicotinwirkung, die ganglionäre Lähmung des Vagus, solange verdeckt, bis das Adrenalin zerstört ist. In dem Maße, als dieses schließlich verschwindet, tritt die Vaguslähmung hervor.

Bekanntlich kann man mit großen Dosen Adrenalin an sich das Froschherz diastolisch beeinflussen. Die Dosen, welche zur Auslösung dieser negativen Wirkung des Adrenalins nötig sind, übertreffen jedoch die Mengen, mit denen ich nach Nicotinisierung Umkehr der Adrenalinwirkung erzielte, um das 5–6fache. An sich genügten die von mir angewandten Dosen in den Kontrollversuchen nicht zur Auslösung der Inversion.

Abb. 3. Bei a 2 Tropfen $1\frac{1}{100}$ Adrenalin im Zustande voll entwickelter Vaguslähmung nach Zusatz von 2 Tropfen $5\frac{1}{100}$ weinsauren Nicotins. Bei b 2 Tropfen $2\frac{1}{100}$ Atropin, sulfur. Bei c 1 Tropfen Adrenalin.

b) Atropin hebt die inverse Wirkung des Adrenalins auf den nicotinisierten Eskulentenventrikel auf.

Gibt man sogleich nach dem Einsetzen der inversen Adrenalinwirkung nach Nicotin Atropin zur Nährlösung, so verschwindet die Adrenalinhemmung augenblicklich und Erholung der Ventrikelfunktion stellt sich ein, um nach weiterem Zusatz von Adrenalin nicht etwa wieder nachzulassen, sondern im Gegenteil sich noch mehr zu entwickeln (Abb. 3). Daß es sich hierbei tatsächlich um eine Wirkung des Atropins handelt und nicht um ein Nachlassen der Adrenalinhemmung infolge Zerstörung des Adrenalins, geht mit voller Deutlichkeit aus Abb. 4 hervor, wie denn auch Atropin, zur Zeit der Vaguslähmung durch Nicotin unmittelbar vor dem Adrenalin zugesetzt, die Hemmung der Ventrikelfunktion durch Adrenalin verhindert.

Aus diesen Tatsachen muß geschlossen werden, daß die in Frage stehende inverse Wirkung des Adrenalins auf den mit Nicotin vergifteten Eskulentenventrikel die Folge einer Erregung der Endigungen des Herzvagus durch Adrenalin ist. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung Abb. 3, wo Adrenalin vor Atropinisierung invers, nach Atropin aber wieder in gewohnter Weise wirkt.

Abb. 4. Bei a 2 Tropfen $1\frac{1}{100}$ Adrenalin bei ausgebildeter Lähmung des Vagus nach 2 Tropfen $5\frac{1}{100}$ weinsauren Nicotins. Bei b Einsetzen der spontanen Erholung. Bei c 1 Tropfen Adrenalin. Bei d 1 Tropfen Atropin, sulfuric. $2\frac{1}{100}$.

Auf eine weitere Analyse des Vorgangs bezüglich des Hauptangriffspunktes der Vagushemmung am Herzsystem trete ich hier nicht näher ein. Ich möchte nur noch bemerken, daß es sich, dem bloßen Anschein nach, höchstwahrscheinlich um eine hemmende Einwirkung sowohl auf die atrioventrikuläre Reizleitung, als auch auf die intraventrikuläre Reizübertragung handelt, denn in den Fällen, in welchen es zu einem völligen Stillstand des Ventrikels in Diastole kommt, schlagen Sinus sowohl wie Vorhöfe unbeeinflusst weiter, während es in anderen, wo sich der Ventrikel nur der diastolischen Einstellung mehr weniger nähert, zu Wühlen und Wogen desselben, also wohl zu intraventrikulärer Dissoziation kommt.

c) Die Wirkung des Adrenalins auf den Eskulentenventrikel nach Ergotamin.

Nachdem Kolm und Pick inverse Adrenalinwirkung als Folge peripherer Vaguserregung durch Adrenalin nach Erregbarkeitssteigerung der Vagusendigungen durch Acetylcholin festgestellt hatten und auch die Umkehr der Adrenalinwirkung in meinen Fällen als auf Erregung des peripheren Herzvagus durch Adrenalin beruhend nachgewiesen werden konnte, lag es sehr nahe, sie ebenfalls als Folge gesteigerter Erregbarkeit der Vagusendigungen aufzufassen und den hypertonischen Zustand derselben durch Lähmung der sympathischen Nervenendigungen nach hohen Nicotindosen zu erklären. In der Literatur finden sich nur sehr spärliche Stellen, welche auf eine lähmende Einwirkung des Nicotins auf periphere Sympathicusapparate hinweisen könnten. So zeigten Wertheimer und Colas¹⁾ am Säugetier, daß Nicotin den Rhythmus des atropinisierten Herzens noch mehr beschleunigt, wie wenn der Accelerans elektrisch gereizt würde. Man müsse also annehmen, daß Nicotin auch die herzbeschleunigenden Fasern erregt. Nach ihrer Durchschneidung bei gleichzeitiger Durchtrennung der Vagi werde durch Nicotin der Puls dennoch beschleunigt, womit der periphere Angriffspunkt am Sympathicus erwiesen sei. Wenn nun aber Nicotin die sympathischen Nervenendigungen erregt, so ist es sehr wohl denkbar, daß es sie in großen Dosen auch lähmt. Dagegen könnte eingewendet werden, daß es sich hier gar nicht um direkte periphere Erregung des Sympathicus durch Nicotin handle, sondern um indirekte Wirkung des Nicotins über die Nebennieren. Dale und Laidlaw²⁾ zeigten nämlich, daß der hemmende Einfluß von Nicotin auf den Katzenuterus in situ ausbleibt, wenn die Nebennieren entfernt worden sind und erklären daher die in Frage stehende Hemmung des Nicotins so, daß sie eine Reizung der Nebennieren durch Nicotin annehmen, wodurch der Sympathicus des Uterus erregt würde. Demgegenüber wäre zu bemerken, daß Dale und Laidlaw noch die

¹⁾ Wertheimer und Colas, Contribution à l'étude de l'action de la nicotine sur la circulation. Arch. de Physiol. 1891.

²⁾ Dale und Laidlaw, The significance of the supra-renal capsules in the action of certain alcaloids. Journ. of physiol. 45, H. 1—2, S. 1—26. 1912.

isolierte Katzeniris mit Nicotin erweitern konnten und daher auch eine direkt erregende Wirkung des Nicotins auf die Sympathicusendigungen feststellten. Ferner scheint mir ein Befund von Dale und Dixon¹⁾ für die Möglichkeit einer Lähmung der Sympathicusendigungen durch Nicotin zu sprechen. Dale und Dixon isolierten aus faulendem Fleisch zwei Basen: Phenyläthylamin und p-Hydrophenyläthylamin, welche deutliche „Adrenalinwirkung“ auf Blutdruck und sympathisch innervierte Organe aufweisen. Die Wirkung beider kann durch Nicotin vermindert werden, was wohl nur durch die Annahme verständlich wird, daß Nicotin lähmend auf die durch obige Körper erregten sympathischen Nervenendigungen einwirkt. Weitere Anhaltspunkte für eine lähmende Wirkung des Nicotins auf den peripheren Sympathicus finden sich in der Literatur nicht. Ich prüfte daher noch die Wirkung des Adrenalins nach Vergiftung des Ventrikels mit Ergotamin (Sandoz, 1 ccm = 0,0005 g Ergot.), d. h. mit einer Substanz, von der angenommen werden durfte, daß sie wie Ergotoxin wirke, welches nach Dale sympathische Nervenendigungen lähmt. Wirkte Adrenalin auch nach Ergotamin invers, so konnte nach Analogie geschlossen werden, daß der die Umkehr der Adrenalinwirkung nach Nicotin bedingende Mechanismus derselbe sei, wie nach Ergotamin, d. h. auf einer Lähmung der Endigungen des Herzsympathicus durch Nicotin beruhe.

Versetzt man ein Herz bei optimaler Funktion mit Adrenalin, so bleibt Zusatz von Ergotamin auch in sehr großen Dosen ohne Wirkung. Setzt man dagegen Ergotamin ohne vorherige Adrenalinisierung zu, so kommt es zu einer, wenn auch schwachen Depression der Herztätigkeit, welche durch Atropin nicht aufgehoben werden kann. Diese Tatsachen bestätigen, daß Ergotamin, wie zu erwarten war, lähmend auf den peripheren Sympathicus einwirkt. Nachdem dies festgestellt war, wurde das Verhalten des Adrenalins nach Ergotamin geprüft. Wie aus Abb. 5 hervorgeht, tritt auch nach Ergotamin, wie nach Nicotin, inverse Adrenalinwirkung ein. Sie ist ebenfalls durch Atropin aufhebbar. Man darf daher wohl den Schluß

Abb. 5. Bei a 1 Tropfen 1 ‰ Adrenalin im Zustand der Sympathicuslähmung durch Ergotamin (2 Tropfen der Lösung). Bei b Einsetzen der spontanen Erholung.

ziehen, daß Nicotin in so großen Dosen, wie sie hier dem isolierten Herzen zugesetzt wurden, die sympathischen Nervenendigungen lähme und daß infolgedessen der Tonus der vagalen Endapparate

¹⁾ Dale und Dixon, The action of pressor amines produced by putrefaction. Journ. of physiol. 39, I., S. 25.

indirekt steige, so daß jetzt die für gewöhnlich durch die Erregung des Sympathicus verdeckte vagale Wirkung des Adrenalins zur Geltung komme¹⁾).

Zusammenfassung.

Fasse ich, was vorstehend entwickelt wurde, kurz zusammen, so ergibt sich:

1. Nicotin und Ergotamin in großen Dosen lähmen die Endapparate des Herzsympathicus.

2. Nach Nicotinisierung des Ventrikels von *Rana esculenta*, sowie nach Vorbehandlung desselben mit Ergotamin, wirkt Adrenalin invers und bewirkt entweder diastolischen Stillstand oder negative Ino- und Chronotropie.

3. Diese Umkehr der Wirkung des Adrenalins läßt sich durch Atropin aufheben und beruht somit auf einer Erregung der vagalen Nervenendigungen durch Adrenalin. Diese ist die Folge ihrer gesteigerten Erregbarkeit nach Lähmung der sympathischen Antagonisten durch Nicotin und Ergotamin.

¹⁾ Ich möchte hier erwähnen, daß ich schon vor Jahren am atropinisierten und zugleich adrenalinisierten, nach Straub isolierten Froschherzen mit Muscarin systolische Wirkung erzielte, offenbar deswegen, weil der Sympathicus sowohl funktionell, als auch chemisch hochgradig gereizt worden war, so daß das Muscarin erregend auf ihn wirkte.