XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur pharmakologischen Analyse des Emetins.

Von

Ernst P. Pick und Richard Wasicky.

(Mit 3 Figuren und Tafel I/II)

Vor einiger Zeit konnten Windaus (1) und Hermanns feststellen, daß das Emetin ebenso wie das Papaverin einen Dimethoxyisochinolin-Ring enthält; da das Studium der pharmakologischen Wirkungen des Papaverins und anderer Isochinolinderivate, insbesondere bezüglich der glatten Muskulatur, zu bemerkenswerten Ergebnissen geführt hat [Pohl (2), Pal (3) und Schüler, Laidlaw (4)], so lag es nahe zu untersuchen, ob die den Isochinolinderivaten eigentümlichen Wirkungen auf die glatte Muskulatur auch dem Emetin innewohnen. Die Durchführung einer neuerlichen Analyse dieses Alkaloids stellte sich als um so wünschenswerter heraus, als die älteren Untersuchungen infolge der Unzulänglichkeit der Methodik klaren Einblick in die tatsächlichen Verhältnisse der Wirkungsweise nicht gewährten, und andererseits das Emetin in der jüngsten Zeit als Spezifikum gegen Amöbendysenterie, eventuell auch andere Protozoenerkrankungen eine hervorragende Bedeutung erlangt hat; schließlich muß bemerkt werden, daß den älteren Autoren mit Ausnahme von v. Podwyssotzki (5) nach den damals üblichen Darstellungsverfahren nur unreine Präparate zur Verfügung standen, welche wohl auch die Ursache der seinerzeit stark in den Vordergrund gestellten Reizwirkung des Emetins auf die Schleimhäute gewesen sein dürften. Von weiteren pharmakologischen Wirkungen ist bisher nur die brechenerregende Wirkung genauer untersucht und als reflektorische aufgefaßt worden; andere Eigenschaften des Emetins bildeten ebenfalls Gegenstand ausführlicher Studien, ohne jedoch zu einer abschließenden, für die Charakteristik der Emetinwirkung verwertbaren Analyse zu führen.

Unsere nachfolgend mitgeteilten Versuche wurden mit einem Präparat ausgeführt, welches wir aus der Rio-Ipekakuanha darstellten; die Gewinnung des Emetins erfolgte nach der Methode von O. Keller (6), nach welcher es gelingt, die Base in Form ihres Hydrochlorids in krystallisierter Form in reinem Zustande zu erhalten; der Darstellung eines einwandfreien Präparates wurde naturgemäß die größte Sorgfalt gewidmet, so daß das erhaltene Produkt allen Anforderungen der Einheitlichkeit und Reinheit entsprach.

1. Versuche am Gefäßsystem und am Herzen.

a) Froschgefäße.

Die einschlägigen Versuche wurden zuerst am Lāwen-Trendelenburgschen Präparat in der Versuchsanordnung von Handovsky und Pick (7) angestellt; das Emetinhydrochlorid wurde in 1—2⁰/₀₀igen Lösungen in Kaltblüterringer verwendet. Die angeführten Protokolle und Kurven sind aus einer Anzahl ähnlicher, in den Resultaten völlig übereinstimmender ausgewählt und ergeben eine Übersicht der gewonnenen Befunde,

Tabelle I und Figur 1.

Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute	Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute
Ringer	—	128	Baryumchlorid, 1 ⁰ / ₀	$\frac{1}{2}$	66
Adrenalin 1:100 000	2	50		1	56
	1	14		$5\frac{1}{2}$	42
Emetin, 2 ⁰ / ₀₀ . . .	6	4		$11\frac{1}{2}$	32
	2	10		$11\frac{1}{2}$	28
	2	14	Ringer	3	15
	1	30		3	7
	1	78		4	2
	1	122	Emetin, 2 ⁰ / ₀₀ . . .	11	32
	1	140		$1\frac{1}{2}$	34
	1	154		$2\frac{1}{2}$	42
Adrenalin 1:100 000	2	146		1	44
	1	144		$11\frac{1}{2}$	50
	$12\frac{1}{2}$	128	Ringer	2	62
	$6\frac{1}{2}$	124		1	66
Ringer	4	126		1	68
	4	126		4	67
Baryumchlorid, 1 ⁰ / ₀	1	140	Emetin, 2 ⁰ / ₀₀ . . .	$\frac{1}{2}$	66
	$1\frac{1}{2}$	126		$\frac{1}{2}$	64
	$\frac{1}{2}$	102		10	64
	$\frac{1}{2}$	84		5	64
	$\frac{1}{2}$	78

Tabelle II und Figur 2.

Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute	Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute
Ringer	—	140	Adrenalin 1:300 000	1	12
Adrenalin 1:300 000	1	116		3	14
	1	24	Adrenalin 1:200 000	2	24
	1	12	Adrenalin 1:100 000	1	24
	1	10		2	22
	1	6		9	24
	1	4	Ringer	1	24
Ringer	3	4		1	22
	3	5		8	16
	5	6		2	16
	1	7	Emetin, 1 ⁰ / ₀₀ . . .	2	22
	2	8		1	46
	1	9		1	96
	1	10		1	124
	1	11		1	138
	1	13		1	148
	1	14		1	154
	1	15		1	166
	1	16		1	168
	1	18		3	180
Adrenalin 1:300 000	1	18	Adrenalin 1:50 000	2	164
	1	17		3	164

(Fortsetzung.)

Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute	Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute
Baryumchlorid, 1%	2	138	Ringer	2	50
	1	112		2	52
	1	100		1	56
	1	90		1	70
	1	84		1	78
	2	80		1	84
	1	72		1	90
Ringer	3	56	Emetin, 1 $\frac{0}{100}$. . .	1	90
	2	52

Tabelle III und Figur 3.

Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute	Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute
Ringer	—	178	Baryumchlorid, 1%	1	162
Baryumchlorid, 1%	1	188		1	158
	1	164		1	146

(Fortsetzung.)

Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute	Durchströmungs- flüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Tropfen- zahl in 1 Minute
Baryumchlorid, 1%	1	134	Ringer	1	48
	1	132		3	48
	1	120		5	50
	1	100	Baryumchlorid, 1%	1	50
	1	92		1	38
	1	90		1	36
	1	84		2	32
	1	82		2	30
	1	78		1	28
	1	76		1	27
	1	72		2	26
	1	68		1	25
	3	62		3	26
	1	60	Emetin, 1 ⁰ / ₁₀₀ . . .	1	26
	2	56		2	26
	1	52		1	28
	1	50		1	36
	1	48		1	44
	2	46		1	58
	1	44		1	66
	1	42		1	74
	4	40		1	80
	1	38		2	88
Ringer	1	36	Baryumchlorid, 1%	2	92
	1	34		1	94
	2	32		1	96
	5	30		1	108
	2	26		5	108
	1	24		1	90
	2	22		1	86
	4	20		1	82
	1	22		1	74
	1	24		1	72
	5	22		1	64
	1	24		1	60
	1	28		1	56
	1	32		1	50
	1	36		1	48
	1	38		1	44
	1	42		2	44
	2	50		3	34

Man ersieht, daß bei Durchströmung 1 und 2‰iger Emetinlösungen die Extremitätengefäße des Frosches, die unter Adrenalinwirkung gesetzt worden waren, mächtig erweitert werden. Diese Einwirkung des Emetins auf die Froschgefäße ist dadurch charakterisiert, daß eine nachfolgende Adrenalindurchströmung durch eine relativ lange Zeit nahezu völlig unwirksam bleibt. Während eine Adrenalinlösung in der Verdünnung von 1:300 000 innerhalb 2—3' die Froschgefäße auf das intensivste kontrahiert, ist eine 3—6 mal konzentriertere Adrenalinlösung nicht in stande, innerhalb einer halben Stunde die unter der Wirkung einer 1‰igen Emetinlösung gestandenen Gefäße nennenswert zu beeinflussen. Dagegen vermag eine $\frac{1}{2}$ —1‰ige Chlorbaryumlösung die Emetinwirkung prompt aufzuheben, wie auch umgekehrt die Barytkontraktion wieder durch Emetin aufgehoben wird. Diese Versuche gestatten den Schluß, daß das Emetin an der glatten Muskulatur der Froschgefäße direkt angreift und dieselbe im Sinne der Lähmung beeinflusst.

b) Säugetiergefäße.

Bereits v. Podwyssotzki gibt im Anschluß an ältere Beobachtungen an, daß 0,02—0,03 g Emetin intravenös injiziert bei Katzen eine rasch vorübergehende erhebliche Blutdrucksenkung erzeugen, welche der Autor im wesentlichen auf eine Herz- und Vasomotoren-

wirkung zurückführt. Unsere an Hunden, Katzen und Kaninchen durchgeführten Versuche bestätigen die Tatsache, daß größere intravenös injizierte Dosen den Blutdruck mehr oder minder erniedrigen; daß tiefe hierbei sich einstellende Blutdrucksenkungen zweifellos zum Teil auf eine Herzwirkung zu beziehen sind, geht aus dem von uns zu diesem Behufe ausgeführten Versuche an einer Katze hervor, welcher bei der Bock-Heringschen Versuchsanordnung 5 mg Emetinhydrochlorid injiziert worden waren; unmittelbar nach der Emetinjektion sank der Blutdruck von 150 mm bis auf 70 und 50 mm Hg und blieb durch einige Zeit auf dieser Höhe, ohne daß $\frac{1}{10}$ mg Adrenalin oder 1 mg Strophanthin irgendeine Besserung zu erzielen vermocht hätten (siehe Kurve 1). Daß jedoch nicht die nach Emetinapplikation sich einstellende Blutdruckerniedrigung auf eine Herzwirkung allein zurückgeführt werden kann, sondern in ähnlicher Weise wie an den Extremitätengefäßen des Frosches auch auf eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur zu beziehen ist, geht aus Versuchen hervor, in denen, wie in dem angeführten Falle (siehe Kurve 2), während bestehender Emetinwirkung die Gefäße für Adrenalin völlig unangreifbar blieben.

c) Herzwirkung.

Die Herzwirkung des Emetins läßt sich als eine reine Muskelwirkung charakterisieren; sowohl Versuche am Froschherzen in der Straubischen Versuchsanordnung, als auch der oben angeführte Versuch am Bock-Heringschen Kreislauf bei der Katze, lassen erkennen, daß die diastolische Erschlaffung weder durch Digitalis, noch durch Strophanthin beeinflußt werden kann; auch die vorhergehende Darreichung von Digitalis, wie dies aus dem Herzversuche am Frosch hervorgeht, ändert nichts an dem durch Emetin herbeigeführten diastolischen Herzstillstand (siehe Kurve 3).

2. Versuche an der Bronchialmuskulatur.

a) Versuche an der überlebenden Meerschweinchenlunge.

Die Durchspülung der überlebenden Meerschweinchenlunge erfolgte hier nach der von Baehr und Pick (8) angegebenen Versuchsanordnung, wobei wir nach anfänglicher Durchspülung mit Tyrodelösung die Bronchialmuskulatur unter die Wirkung des intensiv krampferregenden β -Imidazolyläthylamins setzten. Dieser Krampf kann bekanntlich durch indifferente Lösungen nicht aufgehoben werden, wohl aber entweder durch das vaguslähmende Atropin

oder durch das sympathikuserregende Adrenalin, nach welchem naturgemäß immer wieder das vaguserregende Histamin den Bronchialkrampf hervorrufen kann. In unseren, aus den beigefügten Protokollen (1—3), welche einer größeren Anzahl von Versuchen entnommen sind, zu übersehenden Versuchen hat sich ergeben, daß eine Durchspülung der Meerschweinchenlunge mit Emetinlösungen nicht nur den Imidazolykrampf nach einigen Minuten prompt löst und eine volle Atmung der starren Lunge wieder herbeiführt, sondern auch die Erzeugung eines nachfolgenden Bronchialkrampfes durch Histamin verhindert. Neben Histamin wurde auch Baryumchlorid als krampferregendes Mittel in unseren Versuchen angewandt; hier zeigte sich, daß Baryumchlorid, falls die Durchströmung mit schwächeren (1‰igen) Emetinlösungen erfolgte, eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur herbeiführte; bei stärkeren Emetinkonzentrationen (4‰igen) versagte auch die angewandte 1‰ige Chlorbaryumlösung. Auf Grund dieser Versuche ist die Annahme gestattet, daß das Emetin direkt peripher lähmend auf die Bronchialmuskulatur einwirkt.

Protokoll 1.

Durchspülungs- flüssigkeit	Durchspülungs- dauer	Zustand der Lunge
β -Imidazol, 1‰ . . .	1 Minute und 19 Sekunden	Lungenstarre
Tyrode	10 Minuten	Ohne Wirkung
Emetin, 2‰	1 Minute und 10 Sekunden	» »
» 4‰	1 » » 30 »	Atmung beginnt
» 4‰	. 4 Minuten	Atmung regelmäßig
» 4‰	6 »	» »
Tyrode	2 »	» »
Imidazol, 1‰	14 »	Ohne Wirkung
Baryumchlorid, 2‰ . .	11 »	» »

Protokoll 2.

Durchspülungs- flüssigkeit	Durchspülungs- dauer	Zustand der Lunge
Imidazol, 1‰	1 Minute	Lungenstarre
Emetin, 1‰	12 »	Regelmäßige Atmung
Imidazol, 1‰	12 »	Ohne Wirkung
Tyrode	16 »	» »
Imidazol, 1‰	10 »	» »
Tyrode	6 »	» »
Baryumchlorid, 1‰ . .	15 »	Teilweise Lungenstarre

Protokoll 3.

Durchspülungs- flüssigkeit	Durchspülungs- dauer	Zustand der Lunge
Emetin, 1‰ . .	5 Minuten	Regelmäßige Atmung
Imidazol, 1‰ .	15 „	Ohne Wirkung

b) Versuche an Katzen in vivo.

Es erschien uns wichtig zu prüfen, ob auch die Lunge im lebenden Tiere in ähnlicher Weise auf die Emetindarreichung reagiere, wie wir es an der überlebenden Meerschweinchenlunge gefunden haben. Zu diesem Behufe verwendeten wir Katzen, bei denen der Bronchialkrampf sich in typischer Weise einstellt und bequem zu registrieren ist; die Registrierung erfolgte an den leicht mit Äther narkotisierten Tieren in der Art, daß die Nasen- oder Tracheal-atmung mittels eines Piston-Rekorders verzeichnet wurde; in anderen Versuchen bedienten wir uns des Gadschen Aeroplethysmographen. Zur Erzeugung des Bronchialkrampfes wurden intravenös $\frac{1}{2}$, 1 und 2 mg β -Imidazolyläthylamin injiziert, Dosen, mit denen es gelingt, auch wiederholt hintereinander (bis 6 mal), wie wir uns in besonderen Kontrollversuchen überzeugten, den Krampf prompt auszulösen. Die beigegebenen Kurven (siehe Kurve 4 und 5) orientieren über den Versuchsverlauf; man ersieht, daß die intravenöse Darreichung von 5 mg bis 1 cgr Emetinhydrochlorid in der Regel die nachfolgende Imidazolylwirkung auf die Bronchialmuskulatur entweder völlig aufhebt oder sie bedeutend abschwächt, so daß trotz Injektion sonst sicher wirkender Histamindosen die Atmung entweder fast unverändert bleibt, meist sogar größer wird, oder nach einer vorübergehenden Verkleinerung ihre ursprüngliche Größe rasch wieder erlangt; das letztere stellt sich insbesondere dann ein, wenn eine größere Pause zwischen der Emetin- und Histamindarreichung eingeschaltet war. Es geht aus diesen Versuchen demnach hervor, daß auch im lebenden Tier das Emetin die gleiche erschlaffende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur entfaltet, wie wir sie an der überlebenden Meerschweinchenlunge beobachtet haben.

3. Versuche an der Magen- und Darmmuskulatur.

a) Frostmagen.

Die am isolierten Froschpylorus in der Anordnung nach Magnus ausgeführten Versuche ergaben, wie die beigegebenen Kurven (siehe Kurve 6 und 7) zeigen, daß die Pylorusbmuskulatur des Frostmagens

Kurve 1.

Katze, 2,5 kg schwer. Versuchsanordnung nach Beck-Hering: Enddruckschreibung aus der Carotis sin. Injektion in die Vena jugul. dextra. A = Abnahme, B = Enddruck, C = Zeitschreibung. Bei e Injektion von 5 mg Essentialhydrochlorid bei 6 $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin, bei e 1 mg Strophanthin.

Kurve 2:

Hand, 4,5 kg schwer. Blutdruckschreibung aus der linken Carotis. Injektion in die rechte Vena jugul. B = Blutdruck, A = Atmung. Bei a Injektion von 0,02 g Emetinhydrochlorid, bei b und c Injektion von je 0,1 mg Adrenalin.

Kurve 3

Bei a Zusatz von 0,05 cem, bei a' von 0,1 cem einer 1%igen schwa-
schel-sauren Aräon, bei c Harnwechsel, bei d Diphthongsin-

Curve 4.

Kitte, 2-3 kg schwer. Enddruckentlastung aus der Cavitas sinistra. Injektion in die Venen jugal. destra. Registrierung der Atmung aus der eingeklemmten Trachealkanüle durch Pitot-Rekorder. A = Abszesse, B = Enddruck, C = Atmung, D = Zeiteinstufung. Bei einer Injektion von 2 cm *Alnico* Hoffmann, in Rechte, bei 6 von 5 cm Eisenstichschmelze, bei 4 cm von 3¹/₂ Minuten.

Kurve 5

Katze, 2,5 kg schwer. Auszug mit dem fäkalen Anaglydyngraphen mittels Trachealkanüle registriert. A = Zeiteinträgung; 0 = Auszug. 3 Stiche der von links nach rechts laufenden Kurve. Injektion in die Vena femoralis dextr. Bei e Injektion von 1 mg Histamin; bei 6 mg Eschscholzwurzel.

Karya 6

Froschpylorus. Längsmuskelschneidung: Bei a Zerst. von 0,1 cm, bei a' Zerst. von 0,25 cm einer 1%igen Emzinhydrochloridlösung, bei b Zerst. von 0,1 cm 1%iger Paraveridhydrochloridlösung.

Figure 7

Froschpylorus Längsmuskelbröckung: Bei a Zusatz von 0,5 cem Adrenalinlösung 1.300.000; bei b Zusatz von 0,6 cem 10-prozentiger salzsaurem Emulsion zu 10-cem Nürlösung.

100

Fischpyliform. Längsmuskulatur: Bei *a* Zasts von 0,2 cm einer 2%igen Kurlinung, bei *b* Zasts von 0,1 cm einer 1%igen Fikurlinung auf 10 cm Trodenlängs.

Curve 9

Katzenpfur. Längenschnitzung: Bei a Zusatz von 0,4 cem. bei b von 1 cem 10%iger Emulsion; bei c Tyrodenwechsel

durch Zusatz von 0,2—0,8 mg Emetinhydrochlorid in lebhafte peristaltische Bewegung versetzt wird; Emetin vermag sogar den durch Adrenalin stillgestellten Muskelschlauch wieder zu regelmäßigen Kontraktionen anzuregen im vollen Gegensatz zu Papaverin, welches den durch Emetin in Peristaltik versetzten Froschmagen sofort beruhigt. Diese erregende Wirkung, welche das Emetin auf den Froschpylorus ausübt, findet ihre Analogie in jener auf den isolierten Hundemagen, welcher nach älteren Beobachtungen von E. Schütz (9) durch die Erregung der automatischen Zentren nach Emetinapplikation in exquisiter Weise zu lebhaften Kontraktionen angeregt wird. Das scheinbar gegensätzliche Verhalten der Froschmagenmuskulatur gegenüber der glatten Muskulatur der anderen Organsysteme nach Emetineinwirkung dürfte ähnlich wie beim Hundemagen durch die intensive Erregung des automatischen Ganglienapparates des Froschmagens zu erklären sein, wodurch die leicht paretische Emetinwirkung auf die glatte Muskulatur verdeckt werden dürfte. Größere Emetindosen jedoch vermögen, wie uns besondere Versuche lehrten, auch den Froschmagen sowohl im Tonus, wie auch in der Peristaltik völlig zu beruhigen (Kurve 8).

b) Katzenmagen und Katzenösophagus.

Im Gegensatz zum Froschmagen reagiert der Katzenpylorus (siehe Kurve 9) auf Emetin sofort mit Erschlaffung und allmählicher Abnahme der peristaltischen Bewegungen ohne jedoch letztere gänzlich aufzuheben, wie dies bei entsprechenden Dosen von Papaverin zumeist der Fall ist; die durch Emetin erzeugte Tonusherabsetzung läßt sich durch sonst gut wirksame Pilokarpindosen nur unvollständig aufheben; die volle Pilokarpinwirkung wird erst dann erzielt, wenn das Emetin mit der entsprechenden Nährlösung aus dem Präparat entfernt worden war.

Versuche am Ösophagus der Katze ergaben prinzipiell das gleiche Resultat, wie die Versuche an der Pylorusmuskulatur mit dem Unterschiede, daß viel größere Dosen nötig sind, den Ösophagus zur vollen Erschlaffung zu bringen; die durch starke Emetindosen dann erzeugte Lähmung wird, wie aus der Kurve 10 zu entnehmen ist, durch Baryumchlorid nur wenig beeinflusst.

c) Dünndarmmuskulatur.

Die hierher gehörigen Versuche wurden an Ratten-, Kaninchen- und Katzendärmen angestellt, wobei der Ratten- und Kaninchendünndarm in Längsstreifen ohne Trennung der beiden Muskelschichten,

Kurve 10.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: Bei a = Zentr. von 0,1 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei b = 1 cem 1%iger BaCl₂-Lösung in 10 cem Tyrosinlösung.

Kurve 11.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: Bei a = Zentr. von 0,2 cem 1%iger Lösung von Essigsäurebrenzstein, bei b = Zentr. von 0,1 cem 1%iger Lösung von Phosphorsäurebrenzstein in 10 cem Tyrosinlösung, bei c = Wechsel der Tyrosinlösung.

Kurve 12.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: Bei a = 0,05 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei b = 0,1 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei c = 0,5 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei d = 0,1 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung.

Kurve 13.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: Bei a = 0,04 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei b = 0,08 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei c = 0,16 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei d = 0,32 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei e = 0,64 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei f = 1,28 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung.

Kurve 14.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: Bei a = Zentr. von 0,2 cem salzsaurem Essigsäurelösung 1%, bei b = Tyrosinlösung, bei c = Zentr. von 0,05 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei d = Zentr. von 0,1 cem derselben Lösung in 10 cem der Tyrosinlösung.

Kurve 15.

Isolierte Längsmuskelkurve des Katzenblutdrüsen. Bei a = Zentr. von 0,5 cem 1%iger Essigsäurelösung, bei b = Zentr. von 0,1 cem 1%iger Essigsäurelösung, bei c = Zentr. von 0,05 cem 1%iger Essigsäurelösung.

Kurve 16.

Katzenblutdrüse. Isolierte Längsmuskelkurve: Bei 0,2 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei 0,1 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei 0,05 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei 0,02 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung, bei 0,01 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung.

Kurve 17.

Graue Kurve bei a = Zentr. von 0,2 cem 1%iger Essigsäurelösung, bei b = Zentr. von 0,1 cem 1%iger Essigsäurelösung, bei c = Zentr. von 0,05 cem 1%iger Essigsäurelösung, bei d = Zentr. von 0,02 cem 1%iger Essigsäurelösung.

Kurve 18.

Katzenblutdrüse. Längsmuskelkurve: bei a = Beginn der Lösung mit einem konstanten Strom von 1 Volt Spannung, bei b = Aussetzen der 28 Sekunden dauernden Lösung, bei c = Zentr. von 0,1 cem 1%iger salzsaurem Essigsäurelösung in 10 cem der Tyrosinlösung, bei d = Tyrosinlösung.

der Katzendarm entsprechend der Magnusschen Methode nach Isolierung der Längs- und Ringmuskelschichte untersucht wurde. Die beigegebenen Kurven zeigen (siehe Kurve 11—16), daß der Tonus sowohl des Ratten- als auch des Kaninchendünndarms durch die angewandten Emetinlösungen (0,1—0,5 einer 1⁰/₀₀igen Lösung) immer bedeutend vermindert wird; der Rhythmus der Peristaltik kann durch kleine Dosen angeregt werden, durch größere wird er regelmäßig herabgesetzt. Wichtig erscheint uns der Umstand, daß auch hier Pilokarpin nach genügender Emetindosis entweder völlig versagt oder in seiner Wirkung bedeutend abgeschwächt wird, wie dies besonders deutlich aus der Kurve 11 (Kaninchen) hervorgeht.

Wie die Untersuchungen Pals und seiner Schüler Popper und Frankl zeigen, tritt die tonusherabsetzende Papaverinwirkung insbesondere an der Längsmuskelschichte hervor, während sich die Ringmuskulatur weniger empfindlich zeigt. Unsere an den beiden isolierten Schichten des Katzendünndarms mit Emetinlösungen ausgeführten Versuche wiesen ein durchaus analoges Verhalten auf; während der Tonus der Längsmuskulatur nach kürzester Zeit aufgehoben wird, wobei die Pendelbewegungen immer kleiner und seltener werden und bei entsprechend großen Dosen völlig erlöschen, zeigt die Ringmuskelschichte selbst durch größere Emetinwirkungen keine sichtliche Beeinflussung, weder in bezug auf Tonus noch Bewegungsrhythmus. Die Emetinwirkung auf die Längsmuskelschichte kann zur völligen Lähmung derselben führen, so daß sowohl Pilokarpin, als auch Barymchlorid in sonst gut wirksamen Mengen dargereicht durchaus versagen (siehe Kurve 15); ebenso kann die vorangehende Barytkontraktion der Längsmuskulatur durch Emetin glatt aufgehoben werden.

4. Uterusversuche.

Die Einwirkung des Emetins auf die Uterusmuskulatur wurde an graviden Meerschweinchenuteri in der Daleschen Versuchsanordnung studiert. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen an den übrigen glattnuskeligen Organen konnte auch hier eine präzise Erschlaffung der in lebhafter Bewegung und in gutem Kontraktionszustande befindlichen Präparate erzielt werden. Aus der vorgeführten Kurve 17 ist deutlich zu ersehen, daß die durch Emetin erfolgte Erschlaffung des nach Pilokarpinzusatz mächtig kontrahierten Uterus eine so bedeutende ist, daß selbst ein so kräftiges Uterustonikum wie Pituitrin nur eine rasch vorüber-

gehende, schwache Kontraktion zu erzielen vermag; erst nach völliger Entfernung des Emetins durch Waschen des Präparates mit Tyrodescher Nährlösung entfaltet Pituitrin seine gewöhnliche Wirkung, die jedoch durch abermaligen Emetinzusatz leicht wieder aufgehoben werden kann.

Zusammenfassung.

Die mitgeteilten Resultate lassen sich einheitlich dahin auffassen, daß Emetin auf alle untersuchten glattmuskeligen Organe eine lähmende Wirkung ausübt; im besonderen wurde diese Beobachtung festgestellt an der glatten Muskulatur der Frosch- und Säugetiergefäße, des Digestionstraktus der Ratte, des Kaninchens und der Katze, der Bronchialmuskulatur des Meerschweinchens und der Katze und des graviden Meerschweinchenuterus; dazu kommt noch die lähmende Wirkung auf die Muskulatur des Froschherzens und die Protozoen, welche letztere, wie wir in besonderen Versuchen festgestellt haben (10), auch den Isochinolinderivaten des Opiums, dem Papaverin und Narkotin, zum Unterschiede von Morphin in hervorragendem Maße zukommt.

Die genauere pharmakologische Analyse läßt erkennen, daß der Angriffspunkt dieser lähmenden Wirkung kein nervöser, sondern ein rein muskulöser, jenseits der peripheren Nervenendigungen gelegener ist. Dies geht sowohl aus den Versuchen am lebenden Tiere, als auch aus den Experimenten an den überlebenden glattmuskeligen Organen hervor; alle von uns benutzten Gifte, wie Adrenalin, Pilocarpin, Pituitrin, Histamin, welche ihren Einfluß auf die glatte Muskulatur durch Erregung der Nervenendigungen, sei es des sympathischen oder autonomen Nervensystems ausüben (siehe insbesondere die an den Froschgefäßen, Kaninchendarm, Meerschweinchenuterus und der Bronchialmuskulatur ausgeführten Versuche), versagen entweder vollkommen oder wirken bedeutend abgeschwächt nach Applikation des Emetins; im Gegensatz hierzu sehen wir, daß Baryt die Emetinlähmung aufhebt, und daß umgekehrt auch Emetin zur Beseitigung der Barytwirkung befähigt ist; es braucht hierbei nicht hervorgehoben zu werden, daß diese Gegenseitigkeit von quantitativen Verhältnissen der beiden Gifte wesentlich beeinflußt wird. Als besonders beweisend für die Auffassung eines rein muskulären Angriffspunktes der lähmenden Emetinwirkung scheint uns die nahezu völlige Reaktionslosigkeit des mit Emetin behandelten glatten Muskels gegenüber dem konstanten elektrischen Strom, wie sie aus dem folgenden Versuche hervorgeht (siehe Kurve 18). Ein zur Kontrolle herangezogener gleichartiger

Versuch lehrte, daß der von uns benutzte Strom den durch Atropin völlig ruhig gestellten Darm sofort erregt; ein weiterer Emetinzusatz in der oben verwendeten Weise behebt nahezu restlos die galvanische Erregbarkeit.

Im scheinbaren Gegensatz zu der sowohl in vivo, wie auch in vitro nachweisbaren Lähmung der glatten Muskulatur durch Emetin steht die von uns beobachtete Anregung der rhythmischen Bewegungen des Froschmagens, und in einigen Fällen der Peristaltik des Säugetierdarms, wie auch die von E. Schütz beschriebene Erregung des isolierten Hundemagens. Diese gerade von sehr schwachen Emetindosen erzeugten Wirkungen sind wohl auf nervöse Einflüsse zurückzuführen, wie sie bei der Auslösung des Brechaktes durch Emetin auch auf reflektorischem Wege stattfinden. Ähnliche Erscheinungen, z. B. Steigerung der Darmperistaltik ohne Tonussteigerung, vermag man zuweilen auch bei der Emetinwirkung auf den lebenden Darm, z. B. des Kaninchens, zu beobachten, falls sehr geringe Emetindosen appliziert werden; daß jedoch größere Dosen eine typische Lähmung der glatten Muskulatur am lebenden Tiere herbeiführen, geht am besten aus den Beobachtungen an der Bronchialmuskulatur hervor, bei der selbst ein so intensiver Krampf, wie er durch Imidazolyläthylamin gesetzt wird, glatt aufgehoben werden kann. Gerade in dieser äußerst empfindlichen Reaktion der Bronchialmuskulatur gegen Emetin sehen wir eine experimentelle Begründung für die beliebte Anwendung der Ipekakuanha als Expektorans. Neben der Bronchialmuskulatur scheinen uns am empfindlichsten die Gefäßmuskulatur und dann das Herz zu sein; die Lähmung der Gefäßmuskulatur im Verein mit der Lähmung der übrigen glattmuskeligen Organe ist imstande die bei der Emetinvergiftung der Säugetiere von den Autoren beobachteten schweren Erscheinungen, wie blutige Durchfälle, Schwellung, Rötung und Ekchymosierung der Schleimhäute, ödematöse Durchtränkung der Lungen voll zu erklären; aus diesen Gründen ist auch bei der neuerdings in größerem Maßstabe geübten Emetintherapie bei der Amöbendysenterie auf den Zustand des Herzens und der Gefäße zu achten.

Das Emetin charakterisiert sich demnach als ein spezifisch auf die glatte Muskulatur lähmend wirkendes Gift und stellt sich damit an die Seite der im Opium vorhandenen Isochinolinderivate Papaverin, Narkotin, dann des von Hanzlik (11) neuerdings untersuchten Chelidonins. Hierher ist ferner zu rechnen die von Gürber (12) und seinen Schülern untersuchte Uzaradroge mit ihren wirksamen, chemisch unbekannten Inhaltsstoffen, welche nach

unseren eigenen Untersuchungen im wesentlichen ihre lähmende Wirkung ebenfalls auf die glatte Muskulatur direkt entfalten, und zwar nicht durch Vermittelung des sympathischen Nervensystems, wie es Gürber und insbesondere Hirz annehmen.

Wenn auch alle die eben angeführten Mittel in der Hauptsache Gifte der glatten Muskulatur sind, so können ihnen naturgemäß auch andere Wirkungen noch zukommen, welche das Gesamtbild nach mannigfachen Richtungen verändern können, wie dies z. B. die der Lähmung vorausgehende Erregung zeigt, die in anderen Fällen wieder fehlt; die teilweise Übereinstimmung der chemischen Konstitution ist nicht ausschlaggebend für die Entfaltung der pharmakologischen Wirkungen, weil andere Isochinolinderivate, wie das Hydrastinin, den eben beschriebenen völlig entgegengesetzte Wirkungen ausüben.

Schlußsätze.

1. Das Emetin lähmt die glatte Muskulatur der Gefäße des Frosches und der Säugetiere, die Muskulatur des Digestionstraktes bei Kaninchen, Katzen und Ratten, in größeren Dosen auch den Froschpylorus, die Bronchialmuskulatur bei Meerschweinchen und Kaninchen, die Muskulatur des graviden Meerschweinchenuterus und die Muskulatur des Froschherzens; kleine Dosen erregen die Peristaltik des Froschpylorus und des Säugetierdarmes.

2. Der Angriffspunkt der lähmenden Emetinwirkung ist die glatte Muskulatur selbst ohne Vermittelung des Nervenendapparates.

3. Emetin schließt sich in dieser seiner Grundwirkung den Alkaloiden Papaverin, Narkotin und Chelidonin und den wirksamen Bestandteilen der Uzaradroe an.

Literatur.

1. Windaus, A. und Hermanns, L., I. Mittlg.: Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. 47, 1914, S. 1470. — 2. Pohl, J., Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérapie T. 13, S. 479. — 3. Pal, J., Deutsche mediz. Wochenschr. 1914, Nr. 4; daselbst auch Literatur; ferner: Popper, E., Pflügers Archiv Bd. 153, S. 574, 1913. — 4. Laidlaw, P. P., Journ. of Physiolog. V. 40, p. 480, 1910. — 5. v. Podwyssotzki, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 11, S. 231, 1879; daselbst auch die ältere Literatur. — 6. Keller, O., Archiv der Pharmazie Bd. 249, S. 512, 1911. — 7. Handovsky, H. und Pick, E. P., Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 89, 1913. — 8. Baehr, G. und Pick, E. P., Ebenda Bd. 74, S. 65, 1913. — 9. Schütz, E., Ebenda Bd. 21, S. 341, 1886. — 10. Pick, E. P. und Wasicky, R., Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XXVIII, 1915, Nr. 22. — 11. Hanzlik, P. J., The Journ. of Pharmak. and exper. Therapeut. Vol. VII, p. 99, 1915. — 12. Hirz, O., Dieses Archiv Bd. 74, S. 318, 1913; daselbst auch die einschlägige Literatur.