XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg. Über den Adrenalingehalt des Blutes.

Von

J. M. O'Connor.

Assistent des Instituts.

(Mit 17 Kurven im Text.)

Die Entdeckung der pharmakodynamischen Wirkungen von Nebennierenextrakten durch Oliver und Schäfer¹⁾ hat den Weg gewiesen, der zur Aufklärung der Funktion des Markes der Nebennieren geführt hat. Die Bemühungen, das Adrenalin auf Grund seiner physiologischen Eigenschaften auf seinem Wege aus den Nebennieren in das Blut zu verfolgen, haben in diesem einzigen völlig gesicherten Beispiel einer inneren Sekretion den Übergang des Sekretes in das Blut erwiesen.

Schon Cybulski und Szymonowicz²⁾, die gleichzeitig mit Oliver und Schäfer die Blutdrucksteigerung entdeckt hatten, haben zu zeigen versucht, daß das aus den Nebennierenvenen ausfließende Blut eine ähnliche Wirksamkeit besitzt wie die Nebennierenextrakte. Die weiteren Versuche in dieser Richtung lassen sich vielleicht in zwei Gruppen teilen. Die einen Arbeiten haben den Nachweis der Adrenalinwirkung im Nebennierenvenenblute in einwandfreier Weise zu führen gesucht, als es Cybulski gelungen war. So arbeitete Langlois³⁾ mit Peptonplasma aus dem Nebennierenvenenblute und konnte bei der intravenösen Injektion desselben in ähnlicher Weise Blutdrucksteigerung beobachten, wie Cybulski bei Injektion des fibrinierten Nebennierenvenenbluts. Auch Biedl⁴⁾ und Dreyer⁵⁾ bestätigen die Resultate Cybulskis. Dreyer konnte dabei zum ersten Male einen Einfluß des Nervus splanchnicus auf die Sekretion der wirksamen Substanz feststellen. Es darf jedoch auch in dieser kurzen Literaturübersicht nicht unerwähnt bleiben, daß andere Autoren (Schäfer,⁶⁾

1) Journal of Physiol., Bd. 18. S. 230. (1898).

2) Pflügers Archiv, Bd. 64. S. 97. (1896).

3) Les capsules surrénales. Paris. (1897).

4) Pflügers Archiv, Bd. 67. S. 443. (1897).

5) Americ. Journal of Physiol. Bd. 3. S. 203. (1898).

6) loc. cit. S. 275.

Blum¹⁾ durch Injektion von Nebennierenvenenblut keine Blutdrucksteigerung erhalten konnten. Es läßt sich nicht sagen, ob dies von dem Zustande der von ihnen benützten Versuchstiere oder von der Geschwindigkeit, mit der die Injektion vorgenommen war, abhing. Lewandowski²⁾ hat besonders hervorgehoben, daß Nebennierenvenenblut ohne Einfluß auf den Blutdruck sei, wenn man es mit einer Geschwindigkeit injiziert, die dem Einstromen im normalen Kreislauf ungefähr entspricht. Camus und Langlois³⁾ schlossen sich bei ihrer Nachprüfung dieser Anschauung an, auf deren Bedeutung wir später zurückkommen.

Eine andere physiologische Wirkung des Adrenalins benützte später Ehrmann⁴⁾ als Wegweiser zur Verfolgung der Adrenalinsekretion in das Blut. Er konnte im Serum des Nebennierenvenenbluts, nicht aber im Serum anderer Blutsorten die mydriatische Wirkung des Adrenalins auf das enucleierte Froschauge wiederfinden. Neuerdings haben Cannon und De la Paz⁵⁾ zu ähnlichen Zwecken die Darmwirkung des Adrenalins zu benützen versucht.

Eine zweite Gruppe von Untersuchungen hat es angestrebt, die schon den ersten Autoren bekannte Blutdrucksenkung nach Ausschluß der Nebennierenfunktion zu einem Nachweis der inneren Sekretion zu verwerten. Hierher gehört vor allem der bekannte Versuch von Strehl und Weiß⁶⁾, durch Absperren des Nebennierenvenenbluts Blutdrucksenkung und durch Freigeben seines Zuflusses wieder Blutdrucksteigerung zu erzielen. Trotz der ähnlichen Ergebnisse von Young und Lehmann⁷⁾ kann der Versuch von Strehl und Weiß nach den neuerdings von Kahn⁸⁾ und Asher⁹⁾ bei der Nachprüfung erhobenen Einwänden nicht mehr als beweisend gelten. Doch würden die neuerdings von Popielski¹⁰⁾ mitgeteilten Befunde bei temporärer Aortenschließung doch wiederum auf einem anderen Wege, aber nach dem gleichen Prinzip die Wirkung des Nebennierenvenenblutes auf den Blutdruck wahrscheinlich machen. Endlich gehören hierher die Versuche von Asher, der die Wirkung der Splanchnicusreizung nach Ausschluß

1) Pflügers Archiv, Bd. 105. S. 629. (1904).

2) Archiv für klinische Medizin, Bd. 37. S. 534. (1899).

3) Comptes rendus Soc. Biol. 1900. S. 210.

4) Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 53. S. 97. (1905).

5) Americ. Journal of Physiol., Bd. 28.

6) Pflügers Archiv, Bd. 86. S. 107. (1901).

7) Journal of Physiology, Bd. 37. Proceedings S. IV. 1908.

8) Pflügers Archiv, Bd. 140. S. 209. (1911).

9) Zentralblatt für Physiologie. 1911.

10) Pflügers Archiv, Bd. 139. S. 571. (1911).

aller anderen in Betracht kommenden Organe untersuchte, so daß die Blutdrucksteigerung nach der Nervenreizung auf den sekretorischen Einfluß der Nerven auf die Nebennieren bezogen werden mußte. Schon in früheren Arbeiten war die Blutdrucksteigerung bei Reizung der Nebennierennerven resp. der Nebennieren selbst beobachtet worden, so in den zur Verfolgung ganz anderer Fragestellungen unternommenen Versuchen Jacobs¹⁾

Auf Grund solcher Befunde, die wir in dieser kurzen Übersicht nach ihren leitenden Gesichtspunkten gruppiert haben, gilt heute die innere Sekretion von Adrenalin fast allgemein als sichergestellt. Ihre Beziehung zum Tonus der Blutgefäße ist durch die Untersuchung von Kretzschmer²⁾ dem Verständnis näher gebracht worden.

Aus dem Nachweise des Übergangs von Adrenalin in den Kreislauf entsteht die Frage, ob es auch in anderen Blutsorten als im Nebennierenvenenblut nachzuweisen ist. In der Tat fand Batelli³⁾ bei der Injektion von eingengtem Serum von Hundeblood eine blutdrucksteigernde Wirkung, die etwa einer Konzentration von 1:20 Millionen Adrenalin im Blute entsprach, und die auch beim Stehen unter Einwirkung von Licht und Luft verschwand. Abgesehen von dem nicht unbedenklichen Einengungsverfahren wird sich aber aus dem folgenden ergeben, daß die Benutzung von Blutserum für den versuchten Beweis der Gegenwart von Adrenalin nicht einwandfrei ist. Die Ehrmann-Melzer'sche Methode des physiologischen Nachweises von Adrenalin am Froschauge vermag im Blutserum aus peripheren Venen kein Adrenalin nachzuweisen, wenn auch in pathologischen Zuständen solche Befunde von Schur und Wiesel⁴⁾, Kraus und Friedenthal⁵⁾ und anderen beschrieben worden sind. O. B. Meyer⁶⁾ konnte an Arterienstreifen eine adrenalinartige Wirkung des Blutserums feststellen, die etwa 1:20 Millionen Adrenalin entsprach. Doch fand Schlayer,⁷⁾ daß bei den Zusammenwirken von Adrenalin mit artfremden und arteigenem Serum komplizierte Verhältnisse vorliegen, die eine Deutung erschweren. Als ein geeignetes Testobjekt zum Nachweise der physiologischen adrenalinartigen Wirkung des Serums erwies sich weiterhin in den Versuchen von Fraenkel⁸⁾ der Uterus von

1) Archiv. für exp. Path. u. Pharm., Bd. 29. S. 171. (1892).

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 57, S. 423 (1907).

3) Comptes rendus Soc. Biol. 1902. S. 1179.

4) Wiener Klinische Wochenschrift. 1907.

5) Münchener medizin. Wochenschrift. 1908.

6) Zeitschrift für Biologie, Bd. 48. S. 353. (1906).

7) Münchener med. Wochenschrift. 1908. Nr. 50.

8) Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 60. S. 395. (1909).

Kaninchen. Insbesondere hat aber Trendelenburg¹⁾ mittels der von ihm ausgearbeiteten Methode der Durchblutung der überlebenden Froschgefäße den biologischen Nachweis des Adrenalins im Blute quantitativ auszuführen gesucht. Trendelenburg fand im Blutserum einen Adrenaliningehalt von 1:2¹/₂ Millionen.

Prüft man die physiologische Aktivität des Blutserums an den verschiedenen Objekten mit sympathischer Innervation — Pupille, Uterus, Gefäße — so zeigt sich, daß der „Adrenaliningehalt“ auf Grund dieser verschiedenen Methoden verschieden hoch erscheint. Ich habe auf Veranlassung von Herrn Professor Gottlieb den Versuch unternommen, die Ursachen für den verschiedenen Ausfall der Reaktionen aufzuklären.

Zur Methodik.

Die Uterusmethode hat den Nachteil der Unbequemlichkeit, denn es ist schwierig, geeignetes Material zu beschaffen, weil der trächtige Uterus des Kaninchens spontan ausgiebige Tonusschwankungen aufweist, die den Nachweis einer Tonussteigerung durch Adrenalin oder adrenalinartige Flüssigkeiten erschweren; unentwickelte Uteri dagegen sind oft schwach erregbar, so daß es schwierig ist, gut brauchbare Objekte zu gewinnen. Dagegen sind die Resultate an guten Präparaten eindeutig und die Empfindlichkeit eine ganz große. Allerdings ist die Empfindlichkeit des gleichen Präparates während der Versuchsdauer nicht immer konstant, und es muß darauf geachtet werden, ob sie sich nicht geändert hat.

Bei der Benutzung des Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparates folgte ich im allgemeinen den von Trendelenburg gegebenen Vorschriften. Durch eine enge Ausflußöffnung wurde dafür gesorgt, daß die Tropfenzahl auch bei geringem Druck genügend groß ausfiel. Die Injektionen wurden mittels einer Spritze in ein T-rohr der Zuflußleitung gemacht und die Tropfenzahl während der Injektion selbst und in der nächst folgenden Viertelminute vernachlässigt. Aus äußeren Gründen zog ich es vor, die Tropfenzahl durch Zählung, wenn nötig fortlaufend, zu bestimmen anstatt durch einen Tropfenschreiber zu registrieren.

Es ist nach unseren Erfahrungen bei der Verwendung des Präparates zu einer vergleichenden Prüfung der Wirkungsstärke ver-

1) Archiv. für exp. Path. und Pharm., Bd. 63. S. 161. (1910). — Archiv für klinische Medizin. Bd. 103 S. 168 (1911) (mit Bröking). — Zeitschr. für Biologie, Bd. 57. S. 90. (1911).

schiedener Injektionen notwendig die Tropfenzahl vor jeder Injektion durch Änderung des Zuflußniveaus gleich einzustellen, falls sich die Tropfenzahl geändert hat. Dies ist nicht immer, aber bei Benützung des Präparates durch längere Zeit hindurch häufig genug der Fall.

Tabelle I.

zeigt, daß zwei Kurven nur verglichen werden können, wenn zur Zeit der Injektion die Tropfenzahl die gleiche ist.

Rana Esculenta.

10 Uhr 5 Min. Durchblutung begonnen.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Minute		Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Minute	
12,55	44	Injektion 1:10 Mill. Adrenalin	6,08	17	Injektion 1:10 Mill. Adrenalin
56	43		09	8	
57	20		10	3	
58	15		11	1	
1,00	14		12	1	
01	18		13	1	
03	28		14	0	
06	33		15	1	
11	39		16	1	
4,20	25		17	1	
21	10	Injektion 1:10 Mill. Adrenalin	18	1	Druckerhöhh. durch Heben d. Reservoirs bis zur Erreich. der früher. Tropfenzahl Injektion 1:10 Mill. Adrenalin
22	4		19	2	
23	2		21	5	
26	3		25	10	
28	8		28	14	
31	14		32	16	
45	24		45	40	
			46	42	
			47	22	
			48	16	
			49	17	
			50	23	
			51	28	
			59	42	

da auch an guten Präparaten mit dem allmählich eintretenden Ödem der Gewebe die Tropfenzahl bei konstantem Druck abnimmt. In einzelnen Fällen werden die Gefäße aber während der Durchleitung auch etwas weiter und die Tropfenzahl nimmt zu. Wenn man nun dafür sorgt die Durchleitungsgeschwindigkeit vor der Injektion der zu prüfenden Flüssigkeit durch Veränderung des

Zuflußniveaus wieder auf die gleiche Größe zu bringen, so fällt die Wirkung wiederholter Injektionen gleichen Adrenalingehalts gleichmäßiger aus als ohne diese Vorsichtsmaßregel. Als Beispiel für die methodische Bedeutung des Gesagten gebe ich den Protokollauszug Tabelle I. (S. 199). Aus dem Versuche ist ersichtlich, daß die Wirkung der gleichen Adrenalinmenge erst vergleichbar wird, wenn man von der gleichen Tropfenzahl ausgeht.

Schwerer zu überwinden ist die Schwierigkeit, die in der Veränderlichkeit der Empfindlichkeit der Präparate liegt. Die Empfindlichkeit schwankt nicht bloß von Präparat zu Präparat, sondern bleibt auch während des Versuches an dem Einzelpräparat nicht konstant, wie dies schon Trendelenburg angegeben hat. Es kommt manchmal auch vor, daß die Veränderlichkeit der Empfindlichkeit die Grenzen überschreitet, die von Trendelenburg angegeben wurden. Ich verweise in dieser Beziehung z. B. auf das Versuchsprotokoll auf Seite 229 dieser Arbeit.

Der Vorteil der Methode liegt in ihrer großen Empfindlichkeit bei bequemer Ausführbarkeit. Sie eignet sich deshalb wie keine andere für Reihenversuche zum Nachweis kleinster Adrenalinmengen. Ein Übelstand der Methode liegt aber darin, daß gerade bei den sehr empfindlichen Präparaten die Verschiedenheit des Verlaufes der Adrenalinwirkung bei der Anwendung verschiedener Konzentrationen ein sehr geringer ist, so daß man nur Konzentrationsunterschiede von 1 : 2 oder 1 : 4 mit Sicherheit feststellen kann. Auf besondere Beispiele dafür aus meinen eigenen Versuchsreihen brauche ich nicht hinzuweisen, da dieser Punkt schon genügend aus der Kurve III der Trendelenburgschen Arbeit hervorgeht.

Da aus den erörterten Gründen schon eine sehr geringe Verlangsamung der Tropfenfolge für die Auswertung der Lösungen einen bedeutenden Ausschlag ergibt, d. h. auch wenige Tropfen die Wertigkeit der Lösungen erheblich stärker oder geringer erscheinen lassen, so muß ein Versuchsfehler berücksichtigt werden, der in der Natur der Methodik liegt, nämlich die Änderung der Viscosität der durchgeleiteten Flüssigkeiten bei der Verwendung von Serum, das man nicht stark verdünnen konnte. Ich konnte mich in Modellversuchen, in denen ich Rngersche Lösung durch eine einige Zentimeter weit kapillar ausgezogene Glasröhre durchlaufen ließ, davon überzeugen, daß eine Injektion von 1 ccm unverdünnten Serums durch ein T-rohr eine nicht zu vernachlässigende Abnahme der Tropfenzahl bedingt, (Tabelle II.) Bei einer solchen dem Froschpräparate analogen Anordnung

Tabelle II.

Modell-Versuch mit Kapillar-Röhrchen.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Minute	
11,16	25	
— 18	23	1 ccm 4 mal verdünntes Serum
— 19	22	
— 21	22	
— 22	22	
— 35	24	
— 40	23	1 ccm 4 mal verdünntes Serum
— 41	22	
— 42	21	
— 43	22	
— 44	22	
— 45	22	
— 46	23	
— 48	23	
— 55	23	1 ccm unverdünntes Serum
— 57	18	
— 58	15	
— 59	15	
12 —	17	
— 01	19	
— 02	21	
— 03	22	

bewirkt noch viermal verdünntes Serum einen geringen Ausschlag, während unverdünntes Serum bei empfindlichen Froschpräparaten einem nicht zu vernachlässigenden Adrenalingehalt entsprechen würde. Die rein physikalische Komponente der Seruminjektion würde sich also zu der Wirkung auf die lebenden Gefäße addieren und könnte deshalb den Ausschlag bei der Serumjektion größer erscheinen lassen, als dem Adrenalingehalt entspricht.

Es kann zwar sein, daß die Bedingungen für Viscositätswirkung an den Froschgefäßen andere sind wie bei solchen Modellversuchen, und daß auch die Viscosität eines selbst unverdünnten Serums keinen merklichen Einfluß auf die Tropfenzahl hat; wenn man aber in allen Fällen sicher gehen will, eine Viskositätswirkung auszuschließen, so wird man Verdünnungen wählen müssen, die auch am Modell unwirksam sind.

Ich benutzte zu meinen Versuchen zum Vergleiche mit der Wirkung des Blutes Adrenalinlösungen, die unmittelbar vor der In-

jektion durch Verdünnung einer Stammlösung hergestellt waren. Als solche wurde die Lösung von 0,01 g Suprareninum syntheticum Höchst, angewandt; die Lösung der freien Base wurde durch Zusatz von 1,25 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäure in 125 ccm physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Stammlösungen, die mit völlig reiner Kochsalzlösung hergestellt sind und im Dunkeln aufbewahrt werden, sind fast unbegrenzt haltbar.

Über die physiologische Aktivität des Serums.

Ich habe mittels der Trendelenburgschen Methode zahlreiche Bestimmungen des Adrenalinwertes in Serum von Kaninchen und im Venenblutserum von Menschen angeführt. Die in den verschiedenen

Versuchen gewonnenen Werte schwanken in weiten Grenzen, so daß ich nicht in der Lage bin, einen bestimmten Wert anzugeben. So habe ich für Kaninchenserum Werte zwischen 1 : $1\frac{1}{4}$ Millionen bis zu 1 : 10 Millionen Adrenalin erhalten. Ich gebe in den obigen Kurven zwei Beispiele solcher Versuche (Kurve 1 und 2).

Dagegen ergaben Bestimmungen des Adrenalinaequivalents von Kaninchenserum bei der Verwendung des Kaninchenuterus als Testobjekt höhere Werte, wie dies bereits aus den Angaben von Fraenkel hervorgeht. Ich erhielt am Kaninchenuterus Werte zwischen 1 : 200 000 und 1 : 500 000 Adrenalin, wie dies aus dem nachfolgenden Protokoll (Tab. III S. 203), das ich als Beispiel anführe, zu ersehen ist. Der Durch-

Tabelle III.

Wirkung des Kaninchenserums auf den Kaninchenuterus
mit Adrenalin verglichen.

Versuchsbeispiel 1.

Minimale wirksame Verdünnung des Serums . . 1 : 40.

" " " " Adrenalins 1 : 20 000 000.

Also Serum ist gleich 1 — 500 000 Adrenalin.

Versuchsbeispiel 2.

Minimale wirksame Verdünnung des Serums . . 1 : 20.

" " " " Adrenalins 1 : 5 000 000.

Also Serum ist gleich 1 — 250 000 Adrenalin.

schnittswert, den die beiden Methoden ergeben, ist also ein recht verschiedener. Zur Erklärung der Differenz liegt die Annahme nahe, daß es andere Substanzen im Serum gibt, welche auf den Kaninchenuterus einwirken, die Froschgefäße aber relativ schwächer beeinflussen. Für diese Annahme, daß im Blutserum adrenalinähnliche Substanzen vorkommen, welche die verschiedenen Testobjekte nicht in gleichem Verhältnis wie Adrenalin beeinflussen, spricht auch der Ausfall des Vergleiches von Adrenalin und Serum mittels der Arterienstreifen- und Pupillenmethode. Die Prüfung an der ausgeschnittenen Arterie nach O. B. Meyer ergibt im Serum den Wert von 1 : 20 Millionen Adrenalin, also einen viel geringeren als man mit der Froschmethode erhält. Noch auffallender ist die Differenz in der Wirkung auf die Froschgefäße und der Wirkungslosigkeit auf die Pupille. Die Ehrmann-Meltzersche Methode des Adrenalinnachweises am enucleierten Froschauge gibt noch mit Verdünnungen von 1 : 10 Millionen Adrenalin einen Ausschlag; Carotis-Serum und Serum aus peripheren Venenblut sind aber wirkungslos, während sie nach den Ergebnissen der Auswertung an den Froschgefäßen und noch mehr nach jenen am Uterus noch in die Grenzen der nachweisbaren Adrenalinwerte fallen sollten.

Ermittelt man somit die Aktivität des Serums nach dem Vergleiche mit der Wirksamkeit reiner Adrenalinlösungen, so ergibt sich das paradoxe Resultat, daß das gleiche Serum nach der Uterusmethode ein hohes Adrenalinäquivalent aufweist, an den Froschgefäßen ein kleineres, und nach der Wirkung auf das Froschauge überhaupt kein Adrenalin in nachweisbarer Menge enthält. Schon dadurch wird es sehr wahrscheinlich, daß „Adrenalin“ die Aktivität des Blutserums — wenigstens zum Teile — von der Gegenwart anderer Substanzen abhängen muß.

Wäre die wirksame Substanz in der Tat Adrenalin, so müßte das Serum wenigstens qualitativ mit der Wirkung des Adrenalins auch an allen andern Organen übereinstimmen. Ich habe die Wirkung des Serums in dieser Richtung an verschiedenen überlebenden Organen geprüft und zwar an überlebenden Darmstücken und an der Harnblase.

Während das Serum auf überlebende Arterien der Säugetiere, auf die Froschgefäße und auf den Kaninchenuterus bekanntlich qualitativ wie Adrenalin wirkt, d. h. Tonussteigerung hervorruft, wirkt es auf den Kaninchendarm anders wie Adrenalin. Adrenalin ruft, wie am überlebenden Darne Magnus¹⁾ und Kress²⁾ festgestellt haben, Hemmung her-

Kurve 3. Wirkung von Serum auf den Kaninchendarm.

vor. Serum dagegen bewirkte in unseren Versuchen statt einfacher Hemmung eine bedeutende Tonussteigerung nach vorübergehender Hemmung oder eine Verstärkung der Pendelbewegung nach derselben. Die Wirkung gleicht viel mehr der Nikotinwirkung³⁾ als der des Adrenalins. Gelegentlich fehlt auch die vorübergehende Hemmung vollständig (vgl. dazu Kurve 6 S. 206).

Die Darmstücke wurden in Ringersche Lösung in einem kleinem Glasgefäße, das eine rasche Ausspülung ohne mechanische Erschütterung des Präparates erlaubte, bei Sauerstoffdurchleitung suspendiert und das Serum in der Menge von 0,25 bis 2 ccm auf etwa 12 ccm Ringersche Lösung angewandt. Schon 0,25 ccm Serum wirkten bei vorsichtigem Zusatz aus einer Pipette in der aus der Kurve (Kurve 3) ersichtlichen Weise.

1) Pflügers Archiv. Bd. 108. S. 1. (1905.)

2) Pflügers Archiv, Bd. 109. S. 608. (1905).

3) Journal of Physiology, Bd. 32. S. 401. (1905).

Adrenalin bewirkt also Hemmung des Darms, Serum aber Erregung. Den gleichen Gegensatz findet man am Katzendarm wie schon Cannon und De la Paz beobachtet haben. Auch der Vogeldarm

Kurve 4. Wirkung von Adrenalin und von Serum auf Taubendarm.

(Tauben) erfährt durch Serum eine deutliche Tonussteigerung; Adrenalin rief in meinen Versuchen auch an diesem Objekte Hemmung hervor, während Elliott bei Hühnern hauptsächlich Erregung fand (Kurve 4).

Auch bei der Prüfung überlebender Katzenharnblase-Streifen nach derselben Methode erhält man, entsprechend den Angaben von Elliott ¹⁾,

Kurve 5. Wirkung von Adrenalin und von Serum auf Katzenblase.

eine deutliche Hemmung durch Adrenalin. Auf das Serum reagiert das Harnblasenpräparat dagegen mit ausgesprochener Erregung wie dies aus Kurve 5 ersichtlich ist.

Während also die Wirkung des Adrenalins an den vom Sympatikus hemmend innervierten Organen mit der Wirkung der Sympatikusreizung ebenso übereinstimmt wie bei dem vom Sympatikus för-

1) Journal of Physiology, Bd. 35. S. 367. (1907).

dernd innervierten Organe, wirkt das Serum an allen glattmuskeligen Organen immer im Sinne der Erregung, mag die sympathische Innervation erregend oder hemmend sein. An denjenigen Organen, an denen die Wirkung des Adrenalins und des Serums entgegengesetzt sind, läßt sich sogar ein deutlicher Antagonismus der Wirkungen nachweisen. Untersucht man nämlich Gemische von Kaninchenserum und Adrenalin auf den Kaninchendarm, so ist je nach dem Verhältnis der Mischung bald die hemmende Wirkung des Adrenalins und bald

Kurve 6. Antagonistische Wirkung von Adrenalin und Serum auf Kaninchendarm.

die erregende Wirkung des Serums überwiegend. Man kann aber auch ein Verhältnis der beiden Agentien treffen, bei welchem sich die Wirkungen gegenseitig aufheben und das Gemisch fast ohne Wirkung auf die Darmbewegungen bleibt. Die Kurve 6 zeigt dieses Verhalten.

Durch diese Versuche ist jedenfalls die Gegenwart einer mit dem Adrenalin nicht identischen, auf glatte Muskeln wirksamen Substanz im Serum nachgewiesen, welche auf den Darm und die Harnblase anders wie Adrenalin einwirkt. Danach mußte weiter geprüft werden, inwiefern diese andere aktive Substanz im Serum an den Wirkungen desselben auf die Froschgefäße und auf den Uterus beteiligt ist und durch ihre Aktivität an diesen Objekten Adrenalin vorzutäuschen vermag.

Zur Entscheidung dieser Frage haben wir die leichte Zerstörbarkeit des Adrenalins zu seiner Charakterisierung benützt. Durch Embden und v. Fürth¹⁾ ist festgestellt worden, daß Adrenalin auch bei Gegenwart von Serum durch Luftdurchleitung bei Körpertempe-

1) Hofmeisters Beiträge, Bd. IV. S. 421. (1904).

ratur in wenigen Stunden zerstört wird. Wenn Trendelenburg¹⁾ dagegen gezeigt hat, daß schon ein geringer Zusatz von Serum das Adrenalin in nachweisbarer Weise gegen die zersetzende Wirkung höherer Temperatur zu schützen vermag, so sind diese Versuche nicht völlig mit denen von Embden und von Fürth zu vergleichen, da diese wie auch wir selbst zur Zerstörung des Adrenalins die Luftdurchleitung (bzw. Sauerstoffdurchleitung) mit der höheren Temperatur kombinierten. Wir haben bei sechsständiger Durchleitung von Sauerstoff bei Körpertemperatur die vollständige Zerstörung des Adrenalins in einer Mischung starker Adrenalinlösungen mit Serum im Sinne der Resultate Embden und v. Fürth's bestätigen können. Nach dem Zerstörungsversuche war die Wirksamkeit der vorher geprüften Adrenalinlösungen sowohl auf den Blutdruck von Kaninchen wie auch am Froschgefäßpräparate verschwunden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die folgenden Protokolle Tab. IV S. 208 und Kurve 7 und verzichte darauf, für diesen Punkt noch weitere Belege zu bringen.

Nachdem die Brauchbarkeit der Zerstörungsmethode sichergestellt war, gingen wir zu der uns interessierenden Frage über, wie sich eine vasokonstriktorische Wirkung des nativen Blutserums nach Sauerstoffdurchleitung verhalte.

Das Resultat läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Wirksamkeit des Serums durch eine Behandlung, bei der reine Adrenalinlösungen unwirksam werden, unverändert bleibt. Setzt man Adrenalin zu Serum hinzu, so kann man an der frischen Mischung die verstärkte Wirksamkeit auf die Froschgefäße erweisen; unterwirft man die gleiche Mischung von Adrenalin plus Serum aber dem Zerstörungsversuch, so fällt die dem Adrenalinzusatz entsprechende Zunahme der Serumwirkung weg, die ursprüngliche Wirkung des Serums bleibt aber erhalten. Adrenalin im Serum wird also durch Sauerstoffdurchleitung bei Körpertemperatur zerstört, die adrenalinähnliche Wirksamkeit des Serums bleibt aber unter denselben Bedingungen erhalten.

Gegen diese Versuche ist der Einwand möglich, daß nicht das zugesetzte Adrenalin, aber die etwa normal im Blutserum enthaltenen Adrenalinmengen im Serum durch besondere Bedingungen, unter welchen sie im Serum stehen, gegen die Zerstörung geschützt sind. Daß dies nicht der Fall ist, läßt sich dadurch erweisen, daß das zweifellos in dem Blute der Nebennierenvenen enthaltene Adrenalin durch Serum nicht geschützt wird, sondern der Zerstörung zugänglich bleibt. Der Überschuß an Aktivität, den das Serum aus den Nebennierenvenen

1) Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 36.

Tabelle IV.

Zerstörung des Adrenalins durch Sauerstoffdurchleitung.

Proben von Carotis- und Nebennierenvenenblut (Kaninchen) wurden zunächst $\frac{1}{2}$ Stunde im Brutschrank gerinnen und absitzen lassen, dann zentrifugiert. Durch beide Sera und durch Carotiss Serum plus Adrenalin (1 : 500 000) wurde darauf bei Körpertemperatur sechs Stunden lang ein Sauerstoffstrom durchgeleitet. Diese Sera wie unzerstörte Kontroll-Sera wurden über Nacht auf Eis gehalten. Am nächsten Morgen wurde die folgende Bestimmung der vaso-konstriktorischen Wirkungen am Froschpräparat vorgenommen (vgl. Kurve 7).

Rana temporaria (Durchblutung 9 Uhr 30 Min. angefangen).

Zeit	Tropfenzahl	Injektion	Zeit	Tropfenzahl	Injektion	Zeit	Tropfenzahl	Injektion
Uhr	in der Min.		Uhr	in der Min.		Uhr	in der Min.	
10,01	46	Unbehandeltes	53	64	Druck erniedrigt	1,19	35	
09	46	„Normal“-Carotiss Serum, 5 mal verdünnt	12,01	48	Behandeltes	20	36	
10	40		02	36	Nebennierenser., 5 mal verdünnt	32	42	
11	33		03	32		39	42	Carotiss Serum zugesetzt. Adren. behandelt, 5 mal verdünnt
12	33		04	27		40	36	
13	33		05	27		41	30	
14	34		06	27		42	26	
15	37		07	30		43	25	
17	42		09	30		44	27	
21	44		10	32		45	31	
23	47	Behandeltes Carotiss Serum, 5 mal verdünnt	12	36		Pause		
24	42		16	39		3,04	44	Carotiss Serum + zugesetz. Adren. behandelt, 5 mal verdünnt
25	36		19	41		09	44	
26	34		23	48		10	40	
27	36		29	52	Nichtbehand. Nebennierenser., 5 mal verdünnt	11	25	
28	37		30	24		13	25	
30	40		31	9		14	27	
33	44		32	3		15	29	
36	48	„Normal“-Carotiss Serum, 5 mal verdünnt	33	3		17	34	
37	40		34	2		21	36	
38	34		35	2		23	40	
39	32		36	2		25	40	
40	32		37	2		31	41	Carotiss Serum + zugesetz. Adren. behandelt, 5 mal verdünnt
41	35		38	2		32	28	
45	43		39	1		33	7	
46	46	Behandeltes Nebennierenser., 5 mal verdünnt	41	2		34	3	
47	40		45	3		35	2	
48	31		49	4		36	1	
49	28		50	5		40	1	
50	28		52	7		44	2	
51	30		53	12		46	2	
57	42		59	14		49	3	
11,04	48	Behandeltes Carotiss Serum, 5 mal verdünnt	1,01	16		51	4	
05	38		04	20		53	5	
06	29		06	23		55	8	
07	26		08	26		58	12	
08	26		10	26		4,00	14	
11	40		12	29		03	17	
			13	30		05	19	
			15	34		06	20	
Pause								

über das Carotiss Serum aufweist, verschwindet daher beim Zerstörungsversuch, so daß die Wirksamkeit des Nebennierenvenenserums nach dem Zerstörungsversuch der Wirksamkeit des Carotiss Serums ungefähr gleich wird. Aus der folgenden Kurve sind diese Tatsachen — die Unveränderlichkeit der Aktivität des Carotiss Serums, das Verschwinden der Wirksamkeit zum Serum zugesetzten Adrenalins und die Zerstörung des in den Nebennierenvenen secernierten Adrenalins unter den gleichen Bedingungen — zu ersehen.

Wie oben bereits aus-
einander gesetzt wurde, wirkt das Blutserum auf Darmstücke vorwiegend erregend, d. h. in entgegengesetzter Weise wie Adrenalin. Es war zu prüfen, ob diese aktiven Serums Substanzen durch den Zerstörungsversuch unwirksam werden, oder ob die Wirksamkeit auf den Darm der Zerstörung ebenso widersteht wie die Wirksamkeit des Serums auf die Froschgefäße. Ein quantitativer Vergleich ist nicht leicht durchzuführen, doch läßt sich erweisen, daß durch Sauerstoffdurchleitung bei Körpertemperatur keine Veränderung in der Wirksamkeit des Serums auf überlebende Darmstücke eintritt. Die auf den Darm wirksamen Substanzen im Serum erweisen sich also als ebenso resistent, wie die an den Blutgefäßen wirksamen, auch wenn man die Zerstörung durch Sauer-

Kurve 7.

- I u. II Normales Carotis-Serum.
 I u. II Carotis-Serum nach Sauerstoffdurchleitung.
 — Cava-Serum.
 - - - - I u. II Cava-Serum nach Sauerstoffdurchleitung.
 Carotis-Serum + Zusatz von Adrenalin 1—500 000.
 x x x x x I u. II Dasselbe nach Sauerstoffdurchleitung.

Die Wirksamkeit verschiedener Sera nach Sauerstoffdurchleitung ist also ähnlich.

Kurve 8. Wirkung des Kaninchenserum nach 2 stündiger Sauerstoffdurchleitung bei alkalischer Reaktion und nachträglicher Neutralisation auf Kaninchendünndarm.

stoffdurchleitung in schwach alkalischer Lösung vornimmt. Dies zeigt Kurve 8.

Dasselbe gilt von der Wirksamkeit des Serums auf den Kaninchenuterus. Wie am Darm fällt auch an dem in Ringerscher Lösung suspendierten Kaninchenuterus die Wirksamkeit des Serums nach dem Zerstörungsversuch durchaus nicht schwächer aus als vor demselben.

Zur Vervollständigung der Beweisführung haben wir noch weiter den Weg eingeschlagen, die Wirksamkeit des Carotisserums vor und nach der doppelseitigen Exstirpation der Nebennieren zu prüfen. Wenn die Wirksamkeit des Serums in der Tat nichts mit Adrenalin zu tun hat, so müßte sie auch nach dem Wegfall der inneren Sekretion der Nebenniere bestehen bleiben. Ich prüfte deshalb die Wirksamkeit des Carotisserums nach der Exstirpation beider Nebennieren an Kaninchen. In einem völlig einwandfreien Versuche, dessen Protokoll ich in Tab. V wiedergebe, war kein Unterschied in der Wirkung des Carotisserums vor und $2\frac{3}{4}$ Stunden nach der Nebennierenexstirpation am Froschpräparate nachzuweisen. Dieses

Tabelle V.

Wirkung des Carotisserums vor und nach Nebennierenexstirpation.

Kaninchen 1580 g.

Blutprobe (10 cc) entnommen; dann Nebennieren extirpiert 10 Uhr 35 Min. Tier verblutet 1 Uhr 15 Min.

Froschpräparat *Rana esculenta*, Durchblutung angefangen 3 Uhr 15 Min.

Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion	Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion
4,38	44		5,36	38	
— 51	46	Serum des Blutes ent- nommen vor der Neben- nierenexstirpation, 5 mal verdünnt	— 44	44	Serum des Blutes ent- nommen vor der Neben- nierenexstirpation, 5 mal verdünnt
— 52	40		— 51	40	
— 53	32		— 52	34	
— 55	40		— 53	31	
5,15	44		— 54	31	
— 20	42	Dasselbe Serum	— 55	35	
— 21	34		— 57	38	
— 22	30		6,04	42	Serum des Blutes ent- nommen nach der Neben- nierenexstirpation, 5 mal verdünnt
— 23	32		— 05	32	
— 24	34		— 06	29	
— 25	36		— 07	31	
— 32	40	Serum des Blutes ent- nommen nach der Neben- nierenexstirpation, 5 mal verdünnt	— 08	38	
— 33	36		— 11	40	
— 34	32				
— 35	34				

Resultat stimmt mit Versuchen am Uterus überein, die Mac Guigan im hiesigen Institute schon vor längerer Zeit am Kaninchenuterus angestellt hat. Wie ich selbst an den Froschgefäßen, so fand er am Kaninchenuterus das Blutserum nach dem Zerstörungsversuch sowie nach der Exstirpation der Nebennieren noch wirksam.

Durch diese Versuche glaube ich bewiesen zu haben, daß der Anteil des Adrenalins an der Wirksamkeit des Serums aus Carotisblut oder peripherem Venenblut jedenfalls nur ein ganz unbedeutender sein kann.

Wenn somit die wirksamen Substanzen im Carotisserum nicht Adrenalin sind, welcher Natur sind sie dann und woher stammen sie? Es läßt sich zeigen, daß die adrenalinähnliche Wirkung des Serums durch Substanzen bedingt wird, die während des Gerinnungsprozesses ins Serum gelangen. Das Plasma resp. das normale Blut ist mit Ausnahme des Blutes aus den Nebennierenvenen so gut wie adrenalinfrei.

Daß man die physiologische Aktivität des Serums, bzw. des defibrinierten Blutes, nicht ohne weiteres mit den Eigenschaften des Plasmas identifizieren kann, geht schon aus älteren Beobachtungen hervor, die gezeigt haben, daß Serum und defibriniertes Blut für die glatten Muskeln keineswegs indifferente Flüssigkeiten sind. So hat man bei der Durchblutung isolierter Organe mit defibriniertem Blute eine deutliche Abnahme der Durchflußgeschwindigkeit in den ersten Minuten der Durchleitung beobachtet¹⁾. Eine solche Verminderung der Durchflußgeschwindigkeit tritt bei der Durchleitung mit ungeonnenem oder ungerinnbar gemachtem Blute nicht ein (Stevens und Lee, Brodie). Ferner hat Battelli²⁾ gezeigt, daß verschiedene Sera bei der Durchleitung überlebender Gefäße vasokonstriktorische Wirkungen entfalten, die er wegen gewisser Unterschiede nicht auf Adrenalinwirkung bezog. Er hat die Meinung ausgesprochen, daß die Gefäßverengung auf der Wirkung sogenannter Vasokonstriktine beruht, die auf artfremde Zellen einwirken. Derartige Beobachtungen würden ihre Erklärung durch den Nachweis finden, daß bei der Gerinnung Substanzen in das Blutserum gelangen, welche die glatten Muskeln der Gefäße, aber auch andere glatte Muskulatur wie die des Darms und des Uterus, zur Kontraktion bringen. Dies

1) Mosso Ludwigs Arbeiten (Berichte sächs. Ges.) 1874, S. 305. — Stevens and Lee, Studies from John Hopkins Laborat., Bd. III, S. 99. — Pfaff und Thyrode, Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 49, S. 325. — Brodie, Journal of Physiology, Bd. 29, S. 263.

2) Journal de Pathologie et de Physiologie général. Bd. 7.
Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 67.

konnte ich in der Tat nachweisen. Denn Citratplasma wirkt nicht auf die Froschgefäße, während Serum plus Citrat die verengernden Wirkungen besitzt. Ebenso ist Hirudinplasma ohne oder fast ohne Wirkung auf Darm oder Uterus, während das defibrinierte Blut plus Hirudin die erregenden Wirkungen entfaltet.

Zunächst sei eine Kurve 9 (S. 212) wiedergegeben, welche die Unwirksamkeit des Plasmas und die Wirksamkeit des Serums auf die Froschgefäße aus der gleichen Blutprobe beweist.

Kurve 9.

— Plasma 4 mal verdünnt.
 — Serum 4 mal verdünnt.

Vergleich zwischen der Wirkung von Plasma und Serum auf die Froschgefäße.

Alle Flüssigkeiten enthielten 0,5 Proz. Natr. citrat. vergl. pag. 216.

Da sich das Plasma in allen Versuchen, in denen sich jede Gerinnung völlig vermeiden ließ, als unwirksam erwiesen hat, so begnüge ich mich hier mit diesem einen Vergleich. Es ist aber keineswegs leicht, in allen Fällen sicher reines Plasma zu gewinnen und die Resultate fallen nicht eindeutig aus, wenn bei der Gewinnung des Plasmas nicht jeder Zellzerfall vermieden wird.

Aus diesen Gründen ist es auch schwierig, die Unwirksamkeit des Hirudinplasmas auf Darm und Uterus zu erweisen; bei dem Zusammenbringen des Plasma mit den in Ringerlösung suspendierten Organen entsteht durch die Anwesenheit der Thrombokinase in den Geweben leicht Gerinnung. Dennoch ist es mir gelungen, sowohl am Darm als am Uterus einwandfreie Versuche zu erhalten. Andere

Versuche sind mir, wie auch Cannon und de la Paz, die über solche Versuche am Darm berichtet haben, mißlungen.

Die Kurve 10 gibt das Beispiel eines gelungenen Versuches am Kaninchen Darm. Nach der Herstellung der Präparate wurde zunächst die Wirkung des Hirudin allein in den zur Vermeidung der Gerinnung nötigen Mengen geprüft, dann trat gelegentlich eine geringe Erregung ein. Falls das Hirudin für sich unwirksam war an den Präparaten, setzte ich die frisch gewonnene Mischung von Kaninchenblut aus der Ohrvene und Hirudin mit der Pipette zu Ringelösung hinzu. Das aus dem Kaninchenohr abtropfende Blut, welches in der ersten Probe in Hirudin aufgefangen sich als unwirksam erwiesen hatte, wurde defibriniert und nach dem Wechsel der Flüssigkeit unter Zusatz der gleichen Menge von Hirudin wie früher geprüft. Das defibrinierte Blut war wirksam, während das Hirudin und das Plasma sich als unwirksam erwiesen hat.

Einen ähnlichen Versuch auf den Kaninchenuterus zeigt Kurve 11. Die adrenalin vortäuschenden Substanzen gelangen somit bei der Gerinnung

ins Serum. Die Frage, aus welchen Elementen sie stammen, können wir nur unvollkommen beantworten. Es ist wahrscheinlich, daß sie bei dem Zerfall der Blutplättchen, die bekanntlich bei der Gerinnung zugrunde gehen, entstehen. In der Tat läßt sich nachweisen, daß Extrakte von Blutplättchen des Kaninchens, durch Zentrifugieren von Citrat-

Kurve 10.
Vergleich zwischen der Wirkung von ungerinnbarem Blut und geronnenem Blut auf den Kaninchen-Dünndarm.

plasma, Abgießen des Plasmas und Lösen des blutplättchenreichen Bodensatzes mit destilliertem Wasser gewonnen, auf die Froschgefäße stark einwirken. Die diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen.

Auch über die chemische Natur der das Adrenalin vortäuschenden Substanzen können wir keinen Aufschluß geben, wollen es aber nicht unterlassen, auf die Ähnlichkeit ihrer Wirkungen mit denen der Base β -Imidazolyläthylamin hinzuweisen. Nach den Arbeiten von Dale und Laidlaw¹⁾ entfaltet diese in vielen Gewebsextrakten zu vermutende Substanz sehr ähnliche Wirkungen wie das Serum. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die adrenalinähnlichen Substanzen im Serum, die durch Zellzerfall in dasselbe gelangen, der

Kurve 11.

Wirkung von ungeronnenem Blut (Hirudin) und von Serum auf den Kaninchenuterus.

Daleschen Base nahestehen, die gleichfalls durch Zellzerfall in die Gewebsextrakte übergeht. Doch ist auch an andere Zellzerfallsprodukte zu denken, die ähnliche Wirkungen besitzen, z. B. an das Cholin²⁾.

Der Nachweis, daß bei der Gerinnung eine gefäßverengernde Substanz aus den zerfallenden Zellen frei wird, erscheint mir auch von teleologischer Bedeutung für das Verständnis der Blutstillung zu sein; es ist zweckmäßig, daß bei der Gerinnung entstehende Substanzen lokal die Gefäße zu verengern vermögen, aus denen die Blutung erfolgt.

1) Journal of Physiology, Bd. 41, S. 318 und Bd. 43, S. 82 (1911).

2) Müller, Pflügers Archiv. Bd. 134, S. 289 (1910).

Die bisher geschilderten Ergebnisse, aus denen hervorgeht, daß zur Adrenalinbestimmung im normalen und pathologischen Blute nur Plasma und nicht Serum benutzt werden kann, habe ich bereits in einer kurzen vorläufigen Veröffentlichung in der Münchener medizinischen Wochenschrift Nr. 27, 1911 mitgeteilt. Darauf hat Trendelenburg in einer Notiz „Zur Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut“ (Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1911) zu meiner Kritik der Adrenalinbestimmung im Serum Stellung genommen und hat dabei das wesentliche Resultat meiner Untersuchungen, die Entstehung von Adrenalin vortäuschenden Substanzen bei der Gerinnungsbestätigung und meinen Vorschlag, statt des Serum künftig Plasma zu verwenden, akzeptiert. Trendelenburg glaubt jedoch, „daß wenigstens ein Teil des vasokonstriktorischen Effektes tatsächlich durch Adrenalin bewirkt ist“, und daß die durch die Gerinnung bedingte Komponente der Serumaktivität immer ungefähr die gleiche sei, so daß durch diese Fehlerquelle die Nachweisbarkeit des Adrenalins im Serum nicht in Frage gestellt werde. Auch wir wollen nicht behaupten, daß das Plasma sicher frei sei von Adrenalin; bei sorgfältiger Vermeidung aller Gerinnungserscheinungen ist die Wirksamkeit des Plasmas jedoch, wie sich aus dem folgenden Abschnitte ergibt, eine so geringe, daß sie überhaupt mit den bisherigen Methoden nicht mehr sicher nachweisbar ist. Deshalb müssen wir alle Untersuchungen des Adrenalingehalts im Blutserum verwerfen, während Trendelenburg „trotz der quantitativen Unterschiede von Plasma und Serum und trotz der nicht mehr zutreffenden absoluten Angaben“ die Verschiedenheiten pathologischen Blutes, z. B. in Fällen von Morbus Basedowii, gegenüber dem Adrenalingehalte normalen Serums aufrecht halten möchte. Wie Untersuchungen mit Basedowplasma die an anderer Stelle mitgeteilt werden sollen, mir gezeigt haben, ist jedoch im Plasma des peripheren Venenblutes Basedowkranker, ein Gehalt an Adrenalin mit den bisherigen Methoden nicht sicher nachweisbar.

Über den Adrenalingehalt verschiedener Blutsorten.

Aus dem vorhergehenden ergibt sich, daß der wahre Adrenalinwert einer Blutsorte nur im Plasma ermittelt werden kann. Ich verwendete, um die Wirksamkeit des Citratplasmas aus verschiedenen Teilen der Gefäßbahn festzustellen, das Trendelenburgsche Präparat für die Plasma-Untersuchung nach folgender Methodik.

Das Blut wurde in das gleiche Volumen Ringerscher Lösung mit einem Zusatzgehalte von 2 Proz. Natriumcitrat aufgefangen und

sogleich zentrifugiert, das Citratplasma abpipettiert; vor der Prüfung am Froschgefäßpräparate wurde das Plasma nochmals mit dem gleichen Volumen Ringerscher Lösung verdünnt, so daß immer eine vierfache Verdünnung, auf Blut gerechnet, und ein ungefährer Gehalt von 0,5 Proz. Citrat resultierte. In einzelnen Fällen hätte vielleicht auch ein geringerer Citratgehalt zur Vermeidung der Gerinnung ausgereicht; doch fand ich das benutzte Verhältnis ohne Nachteil und meistens zu sicherer Vermeidung der Gerinnung genügend.

Doch kam es gelegentlich auch vor, daß das Blut während des Zentrifugierens nicht völlig frei von Gerinnung blieb; erhält man mit

Kurve 12.

—— Adrenalin 1—80 Mill.
 - - - - - " 1—160 "
 — Plasma aus Kaninchen-
 ohrvene 4 mal verd.

Im Ohrvenenblut des Kaninchen ist Adrenalin also nicht nachweisbar.

solchen Proben einen Ausschlag am Gefäßpräparate, so ist dies natürlich für eine Wirksamkeit des Plasmas nicht beweisend. Da zu der Prüfung am Froschpräparate nur geringe Blutmengen benötigt werden, entnahm ich meist nur Proben von 2,5 cc Blut, wählte aber zur Entnahme recht weite Röhrchen, in die das Blut leicht aus der Kanüle in die Citratlösung direkt eintropfen konnte; um eine Gerinnung bei der Blutentnahme in der Kanüle zu verhindern, ist es insbesondere bei dem langsam ausfließenden Venenblute unbedingt nötig, mit Vaseline ausgestrichene Kanülen zu verwenden.

Die Durchblutung des Trendelenburgschen Präparates mußte in diesen Versuchen anstatt mit reiner Ringerscher

Lösung mit einer solchen vorgenommen werden, der 0,5 Proz. Natriumcitrat zugesetzt war, weil es sonst vorkommen kann, daß die Injektion des zittrathaltigen Plasmas schon durch ihren Citratgehalt eine vorübergehende Änderung des Gefäßtonus bewirkt und die Beurteilung der Wirksamkeit des Plasmas stört. Die zum Vergleich bei der Prüfung herangezogenen Adrenalinlösungen enthielten gleichfalls 0,5 Proz. Natriumcitrat. Daß diese Flüssigkeit nicht mehr isotonisch ist, war für vergleichende Untersuchungen ohne Bedeutung-

Die Versuche ergaben zunächst, daß das Blut aus peripheren Gefäßgebieten keine nachweisbare vasokonstriktorische Wirkung besitzt, als Beispiel gebe ich Kurve 12, die den Versuch mit dem Plasma von aus der Ohrvene eines Kaninchens entnommenen Blutes veranschaulicht.

Es ist nun der Einwand möglich, daß etwa irgendwelche Substanzen im Plasma die Wirkung des Adrenalins an den Froschgefäßen stören. Das nachfolgende Protokoll VI zeigt jedoch, daß die Plasmamenge in der angewandten Verdünnung die Adrenalinwirkung nicht in deutlicher Weise zu beeinträchtigen vermag.

Tabelle VI.

Beweis, daß das Plasma keine besondere antagonistische Wirkung gegen Adrenalin hat.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Injektion
12,44	62	Plasma, 4 mal verdünnt, 1:20 Mill. Adrenalin.
46	62	
47	56	
48	37	
49	37	
50	42	
52	54	
55	58	
56	60	
1,04	64	
05	60	1:20 Mill. Adrenalin
06	34	
07	35	
08	40	
09	46	
11	52	
13	56	
17	60	
22	64	

Die Versuche erweisen also, daß das normale Blut aus peripheren Gefäßgebieten keinen nachweisbaren Adrenalingehalt besitzt.

Der Schluß, daß sich Adrenalin im Plasma peripheren Venenblutes nicht mehr einwandfrei mit den üblichen Methoden nachweisen läßt, gilt streng genommen nur für die Wirkung des Plasmas 1:4. Diese Verdünnung wurde, wie schon gesagt (S. 210), gewählt, um eine Viscositätswirkung mit Sicherheit ausschließen zu können. Konzentriertes Plasma aus peripherem Venenblut ist am Trendelenburgschen Präparat allerdings noch wirksam; bei seiner Anwendung ist man aber nicht sicher, daß die geringe Wirkung nicht eine Folge der Viscositätssteigerung ist. Die Änderung der Viscosität wird eben zu einer Fehlerquelle der Methode, wenn diese zum Nachweis ganz geringer Mengen von Adrenalin dienen soll, die überhaupt schon

an der Grenze der Nachweisbarkeit stehen. Für das von Trendelenburg untersuchte Serum, das infolge der bei der Gerinnung entstandenen adrenalinähnlichen Substanzen eine so viel stärkere Aktivität zeigt, macht eine eventuelle, durch Viscositätsänderung bedingte Abnahme der Tropfenzahl um wenige Tropfen nicht so viel aus. Bei der Untersuchung des Plasmas glauben wir die Abnahme der Tropfenzahl deshalb nicht mehr mit Sicherheit auf Adrenalin beziehen zu dürfen, weil diese Wirkung bei der Verdünnung 1:4 völlig verschwinden kann.

Kurve 13.

- 1:5. Mill. Adrenalin
- Nebennierenvenenplasma
4 mal verd.
- xxxxxx 1:10 Mill. Adrenalin
- 1:2½ Mill. Adrenalin
- Nebennierenvenenblut gleich
1—1¼ Mill. Adrenalin.

Kurve 14.

- Adrenalin 1:10 Mill.
- " 1:20 Mill.
- Nebennierenvenenplasma
- Probe I und II in einem
Zwischenraum von 15 Min.
entnommen.
- Resultat: Nebennierenvenenblut
zwischen 1:5 und 1:2½ Millionen
Adrenalin.

Untersucht man dagegen das aus den Nebennieren in die Nebennierenvenen ausströmende Blut, so läßt sich stets eine ganz bedeutende Wirksamkeit auch des Plasmas nachweisen. Ich entnahm das Blut zu diesem Zwecke nach einem Verfahren, das im allgemeinen dem von Ehrmann benutzten entsprach. Es ist nicht leicht, vor der Blutentnahme aus der Vena cava alle anderen in das isolierte Cavastück einmündenden Seitenvenen mit Ausnahme der Nebennierenvenen abzubinden; nur dann erhält man natürlich reines Nebennierenvenenblut. Bei möglichst sorgfältiger vorheriger Abbindung aller Seitengefäße erhielt ich im Nebennierenvenenblut Werte von 1:1 Million bis zu 1:5 Millionen. In wenigen Versuchen habe ich auch Nebennierenplasma untersucht, das einen noch stärkeren Adrenalingehalt zu besitzen schien. Die Aus-

Tabelle VII.

 Untersuchung von möglichst reinem Nebennieren-
venenblut.

Kaninchen 1930 g.

 10 Uhr 2 Min. Operation begonnen. Aorta unterhalb der Nieren ab-
gebunden. Cava doppelt abgebunden und durchgeschnitten. Alle Seiten-
gefäße mit Einschluß der Nierenvenen bis auf die Nebennieren doppelt ab-
gebunden und durchgeschnitten.

Kanüle mit Klemme am distalen Ende der Cava angebracht.

 10 Uhr 54 $\frac{1}{2}$ Min. Cava unterhalb der Leber mit einer Klemme
zugeschlossen. Klemme am distalen Ende der Cava aufgemacht. Blut in
Citratlösung aufgefangen.

Rohr I (2,5 cc) in 5 Min. 20 Sek. voll.

Rohr II (2,5 cc) in 9 " 45 " voll.

 Klemme wieder am distalen Endes der Cava angelegt und die Klemme
unterhalb der Leber aufgemacht.

 11 Uhr 10 Min. Beide Nebennieren exstirpiert. Frische Kanüle
eingebunden.

 Blutproben werden zu entnehmen versucht. Es floß aber nicht genug
Blut ab, um ein Röhrchen (2,5 cc) zu füllen.

Untersuchung des Röhrchens II auf seinen Adrenaliningehalt.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Injektion	Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Injektion
6,21	66	1 : 5 Millionen Adrenalin	7,03	5	1 : 5 Millionen Adrenalin
22	54		04	5	
23	43		05	7	
24	46		06	8	
25	53		07	9	
27	60		08	14	
28	62		10	18	
34	66		12	24	
35	52		16	32	
36	28		19	42	
37	22		21	46	
38	25		23	52	
39	29		25	54	
40	30		27	60	
42	40	1 : 2 $\frac{1}{2}$ Millionen Adrenalin	32	62	
46	52		33	54	
48	54		34	41	
50	64		35	39	
55	64		36	44	
56	46		37	48	
57	12		39	54	
58	6		41	56	
59	5		42	60	
7,00	5		45	64	
02	5				

wertung in diesen Versuchen war aber nicht vollständig geglückt. Zwei Kurven mögen als Beispiele meiner diesbezüglichen zahlreicheren Versuche dienen.

In einem der Versuche habe ich mich speziell durch die nachträgliche Exstirpation der Nebennieren davon überzeugt, daß in der Tat nur sehr wenig fremdartiges Blut noch in die Cava eingeflossen war, daß also in der Tat das in diesem Falle aus der Cava gewonnene Blut fast ausschließlich Nebennierenvenenblut war. Dasselbe hat einen Adrenalinwert von ungefähr 1:1 Million ergeben (vgl. Protokoll VII).

War hiermit bewiesen, daß im Gegensatz zu dem Verhalten des Plasmas aus Blut peripherer Venen sich im Nebennierenvenenblut eine stark gefäßverengernde Substanz findet, so blieb noch weiter zu entscheiden, ob diese Substanz wirklich als Adrenalin angesprochen

Kurve 15.

Wirkung von 2 cc Hirudinblut aus den Nebennierenvenen auf Kaninchendarm.

werden darf. Um dies zu erweisen, habe ich verschiedene Wege eingeschlagen. Zunächst benützte ich den früher geschilderten Zerstörungsversuch, durch den eine Charakterisierung der gefäßverengernden Substanz als Adrenalin möglich schien. Wie in dem ersten Abschnitt dieser Arbeit gezeigt wurde, ist Adrenalin im Serum zerstörbar; es war zu untersuchen, ob zu Plasma hinzugesetztes Adrenalin gleichfalls ohne Veränderung des Plasmas zerstört werden kann. Dies ließ sich in der Tat für das Plasma ebenso gut erweisen wie für das

Serum. Nach diesen Kontrollversuchen war ich in der Lage, das Verhalten des Nebennierenvenenplasmas in dieser Beziehung zu beurteilen. Nach mehrstündiger Behandlung des Nebennierenvenenplasmas im Zerstörungsversuche war in der Tat jede Wirksamkeit verschwunden. Ich gebe hierfür ein Protokoll (Tabelle VIII).

Ließ sich somit die im Nebennierenvenenplasma beobachtete Wirksamkeit durch den Zerstörungsversuch als Adrenalinwirkung charakterisieren, so entstand weiter die Frage, ob das Plasma aus den Nebennierenvenen auch sonst andere Eigenschaften zeigt als das Plasma aus peripherem Venenblut — Eigenschaften, welche auf seinem Adrenaliningehalte beruhen. Nun ist eine für das Adrenalin charakteristische Eigenschaft seine hemmende Wirkung auf den Kaninchendarm. Sie steht, wie früher gezeigt wurde, im Gegensatz zu der erregenden Wirkung der adrenalinähnlichen Substanzen, die bei der Gerinnung in das Serum gelangen. Es war also zu untersuchen, wie das Plasma der Nebennierenvenen auf Darmstücke in Ringerscher

Tabelle VIII.

Einfluß von Sauerstoffdurchleitung auf die Wirksamkeit des Nebennierenvenenplasmas.

Durch Proben von Nebennierenvenen- und Carotisplasma wird 5½ Stunden lang bei Körpertemperatur Sauerstoff geleitet, beide mit Kontrollproben zusammen über Nacht auf Eis aufbewahrt. Am nächsten Tage Auswertung am Froschpräparat (hergestellt 9 Uhr 30 Min.).

Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion	Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion
11,30	40	1:10 Millionen Adrenalin	1,09	38	Nebennierenvenenplasma nach Behandlung (4 mal verdünnt)
— 35	38		— 10	36	
— 36	32		— 11	36	
— 37	27		— 12	38	
— 38	27		— 13	39	
— 39	29		— 14	39	Nebennierenvenenplasma vor Behandlung (4 mal verdünnt)
— 43	32		— 15	36	
— 45	34		— 26	40	
— 46	37		— 27	32	
— 56	36		— 28	22	
— 57	38	— 29	22		
— 58	38	— 31	30		
— 59	41	— 32	30		
12,00	41	— 33	30		
— 02	42	Pause			
— 04	41	3,12	32		
— 06	42	Druck erhöht			
— 09	42	— 13	40		
— 10	40	— 15	42		
— 11	40	— 16	42		
— 12	40	— 17	39		
— 13	41	— 18	42		
— 14	41	— 19	44	Carotisplasma vor Be- handlung (4 mal verdünnt)	
— 16	41	— 20	43		
— 20	42	— 23	44		
— 21	38	— 27	44		
— 22	29	— 28	44		
— 23	31	— 29	43		
— 24	33	— 30	44		
— 26	36	— 31	42	Nebennierenvenenplasma vor Behandlung	
— 29	38	— 32	43		
— 33	39	— 36	44		
— 34	40	— 37	28		
— 44	40	— 38	23		
— 51	42	— 39	28		
— 52	32	— 40	32		
— 53	25	— 42	34		
— 54	25	— 43	36		
— 57	30	— 45	38		
— 59	32	— 47	38		
1,00	36	— 50	39		
— 04	37	— 52	39		
— 06	38	— 55	41		

Lösung einwirkt. In der Tat zeigt das Nebennierenvenenblut, das durch Hirudinzusatz vor der Gerinnung bewahrt wird, eine ausgesprochene Hemmung auf den Kaninchendarm, während das Carotisblut in diesem Falle eine Erregung hervorrief. (Kurve 15, S. 220).

Weiterhin habe ich zu zeigen versucht, daß im Nebennierenvenenplasma wie in reinen Adrenalinlösungen die verschiedenen Testobjekte zu annähernd gleichem quantitativen Adrenalinwerte führen, während im ersten Teile der Arbeit gezeigt wurde, daß die adrenalin-

A Kurve 16. B

Vergleichende Bestimmungen des Adrenalinegehaltes des Nebennierenvenenblutes nach 1. Auswertung am Froschpräparat und 2. Blutdruckbestimmung.

In Kurve A:

..... 1:5 Mill. Adrenalin

xxxxxxx 1:2¹/₂ Mill. Adrenalin

----- 1:2 Mill. Adrenalin

———— 1:4 Mill. Adrenalin

———— Nebennierenvenenblutplasma 4 mal verdünnt

In Kurve B:

Abscisse: verwendete Adrenalinlösungen resp. Nebennierenblut.

Ordinate: Steigerung des Blutdruckes um mm Hg.

ähnlichen Substanzen auf die verschiedenen Testobjekte verschieden einwirken. Ich habe den Adrenalinegehalt des Nebennierenvenenblutes einerseits an dem Trendelenburgschen Froschpräparate und andererseits durch Blutdruckversuche am Kaninchen bestimmt und die beiden erhaltenen Werte miteinander verglichen. Es hat sich dabei als bequem erwiesen, den Blutdruckversuch an demselben Tiere auszuführen, von dem zuvor das Nebennierenvenenblut gewonnen war. Die vorstehende Kurve 16 ergibt das Resultat der Auswertung am Froschpräparate. Darnach entspricht das Nebennierenvenenblut in diesem Falle einer Konzentration von etwas weniger als 1:1 Million Adrenalin. Das Protokoll IX gibt die zugehörigen Blutdruckversuche wieder und aus der Kurve 16 B, die den Versuch illustriert, ergibt sich, daß

auch nach der Auswertung am Blutdruck die Wirksamkeit des Nebennierenblutes etwas unter der Wirksamkeit von 1:1 Million Adrenalin steht.

Tabelle IX.

Vergleichende Bestimmungen der Wirksamkeit des Nebennierenvenenblutes auf den Blutdruck und auf das Trendelenburgsche Präparat.

Kaninchen 1720 g.

10 Uhr 5 Min. Operation: Carotis mit Manometer verbunden; Jugulariskanüle eingelegt, und die gewöhnliche Bauchoperation zur Entnahme von möglichst reinem Nebennierenvenenblut gemacht.

11 Uhr 15 Min. Blutdruckschreibung.

11 Uhr 45 Min. Cava mit einer Klemme unterhalb der Leber abgeschlossen, Blutprobe im Citrat und gleich darnach Blutprobe im Hirudin entnommen und diese durch die Jugulariskanüle schnell injiziert.

Resultate der Blutdruckbestimmungen:

Zeit Uhr	Injektion	Blutdruck vor der Injektion	Maximaler Blutdruck nach der Injektion	Blutdruck- steigerung
11,58	1 cc Nebennieren- venenblut	33 mm	54 mm	21 mm
12,2 ¹ / ₂	1 cc Adrenalin 1 : 1 Million	32 mm	54 mm	22 mm
12,5	1 cc Adrenalin 1 : 2 Millionen	38 mm	50 mm	12 mm
12,6	1 cc Adrenalin 1 : 500 000	36 mm	64 mm	28 mm
12,9	1 cc Adrenalin 1 : 100 000	34 mm	92 mm	68 mm

Das Citratplasma wurde nachmittags am Froschpräparat untersucht, Das Präparat war vormittags und die Untersuchung zwischen 5 Uhr 46 Min. und 7 Uhr 59 Min. gemacht. Vgl. Kurve Nr. 16 A, die verwendeten Lösungen sind in der Reihenfolge, in der sie injiziert wurden, aufgeführt.

Um den Einwand zu entkräften, daß ein Rest von Nierenblut und nicht das aus den Nebennieren ausströmende Blut die gefäßverengernde Wirkung besitze, habe ich auch das Plasma aus den Nierenvenen am Froschpräparate und in vor der Gerinnung bewahrtm Nierenblut am Blutdruck geprüft. Im Gegensatz zu den Versuchen, welche Tigerstädt und Bergmann ¹⁾ mit Serum aus Nierenblut ausgeführt haben,

1) Scand. Archiv für Physiol., Bd. 8, S. 223 (1898).

erwies sich im Plasma und ungeronnenes Nierenblut in beiden Versuchsreihen als unwirksam. Ich habe die Frage nicht näher untersucht, halte es aber für möglich, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des aus Nierenblut gewonnenen Serums bei rascher Injektion durch die adrenalinähnlichen bei der Gerinnung entstehenden Substanzen bedingt ist, jedenfalls durch dieselben verstärkt wird.

Um endlich noch einen strengen Beweis zu erbringen, daß die Adrenalinwirkung des Nebennierenvenenblutes in meinen Versuchen

Kurve. 17.

- Carotis-Blut 4 mal verd.
- Adrenalin 1—10 Mill.
- - - Adrenalin 1—20 Mill.
- Cava-Blut von Exstirpation v. Nebennieren 4 mal verd.
- - - - Cava-Blut nach Exstirpation v. Nebennieren 4 mal verd.
- Adrenalin 1—80 Mill.
- xxxxxxx Adrenalin 1—60 Mill.
- + + + + + Cava-Blut von Nebennierenexstirpat. 8 mal verd.

Resultat: Cava Blut von Nebenn.-Exstirpation zwischen 1:20 Mill. Adrenalin und 1:15 Mill. Adrenalin. Cava Blut vor Nebennieren-Exstirpation mehr als 1:2½ Mill. Adrenalin.

in der Tat aus den Nebennieren stammt, habe ich das Cavablut nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation auf seine Wirksamkeit geprüft. Wenn in der Tat die Wirksamkeit des Cavablutes bei erhaltenen Nebennieren ausschließlich auf seinem Adrenaliningehalte beruht, so wäre eine völlige Unwirksamkeit des Cavablutes nach Ausschluß der Nebennieren zu erwarten.

In Wirklichkeit erwies sich die Prüfung der Frage als recht schwierig. Das Plasma nach der doppelseitigen Nebennierenexstirpation war noch wirksam und zwar in den verschiedenen Versuchen verschieden stark. Dieses unerwartete Resultat ist wahrscheinlich durch kleine Gerinnungen bedingt worden, die sich bei dem langsamen Ausfließen des Cavablutes nur allzu leicht bilden. Jedenfalls näherten sich die Resultate mit der größeren Erfahrung und mit der allmählichen

Verbesserung der Technik — Anwendung mit Vaseline gut ausgestrichener Kanüle und recht weiter Röhren zur Blutentnahme und Vermeidung des Kontakts mit den Gefäßrändern — immer mehr dem erwarteten Resultate. Im folgenden gebe ich in Kurve 17 und Tab. X ein Beispiel meiner Versuche, welches zeigt, daß kurz nach der Exstirpation der Nebenniere die Wirksamkeit des Plasmas aus Cavablut fast vollständig verschwunden ist. Ich muß es aber unentschieden lassen, inwieweit die noch übrig bleibende Wirksamkeit auf den technischen Schwierigkeiten der vollständigen

Tabelle X.

Adrenalinbestimmung im Cavablut vor und nach Nebennierenexstirpation.

Kaninchen 1400 g.

Operation von 10 Uhr 25 Min. 58 Sek. Zunächst Carotiskanüle eingebunden, dann nach Öffnung der Bauchhöhle Därme in heiße Tücher eingeschlagen. Aorta und Cava unterhalb der Nierengefäße abgeklemmt. Nebennieren beiderseits vorsichtig isoliert zur Vorbereitung für die Exstirpation. Cavakanüle unterhalb der Niere; Cavaklemme oberhalb der Nebennieren

Blutentnahmen: 1. Zuerst aus der Carotis, dann aus der Vena cava bei abgeklemmten Nierenvenen. 2. Frische Cavakanüle; Nebennieren extirpiert; nach Öffnung der Klemme Ausspülung der Cava durch Nierenblut.

11 Uhr 35 Min. 45 Sek. Proben von Cavablut entnommen wie vorher.

Bestimmung des Adrenalingehalt an einem Froschpräparat, das am Tage vorher angefertigt ist:

Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion	Zeit Uhr	Tropfen- zahl in der Minute	Injektion
4,26	32	Carotisplasma (4 mal ver- dünnt)	5,42	11	
27	30		43	13	
28	29		47	18	
29	30		49	20	
30	30		53	23	
31	31	Adrenalin 1:10 Mill.	56	25	
39	30		6,00	26	
40	20		04	28	
41	8		07	29	
42	4		08	28	
43	4		09	20	Cavaplasma nach Exstir- pation der Nebennieren (4 mal verdünnt)
45	7		10	22	
46	10		11	26	
48	15		14	29	
52	18		23	29	
55	20		24	28	Adrenalin 1:80 Mill.
5,05	26		25	23	
06	29		26	23	
14	29		27	26	
19	30		28	28	
20	22	Adrenalin 1:20 Mill.	40	28	Adrenalin 1:60 Mill.
21	12		41	26	
22	8		42	17	
23	12		43	18	
24	17		44	21	
27	22		53	28	
30	28		7,00	28	
35	30		01	24	
36	16		02	10	
37	6		03	6	
38	3	Cavaplasma vor Exstir- pation der Nebennieren (4 mal verdünnt)	04	11	Cavaplasma vor Exstir- pation der Nebennieren (8 mal verdünnt)
39	2		05	15	
40	3		06	18	
41	6		14	26	

Vermeidung von Gerinnungserscheinungen oder aus anderweitiger Adrenalinsekretion benachbartem chromaffinen Gewebe stammt.

Es ist von Interesse, die von mir für das Nebennierenblut gewonnenen Adrenalinwerte mit den Bestimmungen nach anderen Methoden zu vergleichen. Von anderen Untersuchern der Frage gibt Ehrmann¹⁾ für das Nebennierenvenenblut des Kaninchens nach seinen Versuchen am enucleierten Froschauge den Adrenalinwert von 1:1 Million bis 1:10 Millionen an. Dies stimmt mit den von mir gewonnenen Werten ziemlich überein, wenn ich auch in den bisherigen Versuchen niemals unter 1:5 Millionen gefunden habe. Trendelenburg²⁾ dagegen findet für das Nebennierenvenenblut von Katzen einen höheren Adrenalinwert. Seine vor kurzem mitgeteilten Untersuchungen²⁾ sind aber unter Benutzung von Serum angestellt worden. Daraus dürfte sich, wenigstens so weit die Auswertung an den Froschgefäßen geschah, die Differenz seiner Ergebnisse mit den unsrigen erklären.

Aus den mitgeteilten Versuchsreihen geht hervor, daß Adrenalin in reichlicher Menge im Nebennierenvenenblute nachweisbar ist und durch verschiedene Methoden, besser als es bisher möglich war, als Adrenalin identifiziert werden konnte. Im nativen Blute peripherer Venen fehlt dagegen das Adrenalin oder ist wenigstens mit unseren Methoden nicht mehr sicher nachweisbar, wenn man nicht das Serum sondern das Plasma in einer Verdünnung 1:4 den Untersuchungen zugrunde legt. Die Abwesenheit von Adrenalin im peripheren Venenblute stimmt mit der allgemeinen angenommenen leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins im Stoffwechsel der Gewebe überein. Wenn man nun annimmt, daß nur das Blut aus den Nebennieren Adrenalin in reichlicher Menge führt, daß aber die andern nicht Adrenalin produzierenden Gewebe dasselbe rasch verbrauchen, so daß das Venenblut aus allen andern Geweben so gut wie adrenalinfrei zurückkommt, so muß schon im rechten Herzen bei der Mischung der verschiedenen Venenblutsorten eine sehr bedeutende Verdünnung eintreten; nach der Passage durch die Lunge, die vielleicht an einer Adrenalinzerstörung mitbeteiligt ist, könnte der Adrenalinegehalt des Herzbluts im linken Herzen erst recht gering sein. Es entsteht somit die Frage, wieviel Adrenalin das arterielle Blut enthält, das den verschiedenen Geweben zuströmt. Beispiele der geringen Wirksam-

1) Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. 55, S. 39 (1906).

2) Zeitschrift für Biologie Bd. 57, S. 90 (1911).

keit von Carotisplasma sind aus vielen der vorangehenden Kurven und Protokollen ersichtlich. Wir haben also nach den bisherigen mitgeteilten Ergebnissen eine sehr geringe Wirksamkeit erwartet. Es war uns aber überraschend, daß der Adrenalingehalt des Plasmas aus Carotisblut ein so geringer ist, daß er überhaupt an der Grenze der Nachweisbarkeit durch die zur Verfügung stehenden Methoden steht. Zwar verursacht das Carotisplasma meist eine geringe Abnahme der Tropfenzahl an den meisten Froschpräparaten; eine solche Abnahme kommt aber mitunter auch bei Venenplasma vor und kann nicht mit völliger Sicherheit auf Adrenalin bezogen werden. Könnte man das Plasma im konzentrierten Zustande anwenden, so wäre das Adrenalin vielleicht im Carotisblute mit Sicherheit nachweisbar; dem steht aber die Schwierigkeit entgegen, daß man bei Gebrauch von unverdünntem Serum immer im Zweifel sein kann, welcher Teil der Wirksamkeit auf die Viscosität zu beziehen ist (vgl. S. 201).

Das Resultat, daß sich im Carotisblute Adrenalin nicht mehr mit Sicherheit nachweisen läßt, ist auf den ersten Blick überraschend. Eine nähere Berechnung auf Grund des Verhältnisses der pro Minute aus den Nebennieren ausfließenden Blutmenge zur übrigen innerhalb der gleichen Zeit dem Herzen zuströmenden Blutmenge läßt die Tatsache aber verständlich erscheinen. Verschiedene Bestimmungen haben ergeben, daß unter den im Experimente herstellbaren Bedingungen etwa 2.5 cc Blut aus den Nebennierenvenen innerhalb 3—8 Minuten ausfließen. Allerdings besteht der Einwand zu Recht, daß die Durchströmungsgeschwindigkeit der Nebennieren *intra vitam* eine größere sei. Legt man jedoch die im Experimente festgestellte Ausflußgeschwindigkeit von 0,7 cc in der Minute und eine Adrenalin-konzentration des Nebennierenvenenblutes von 1 : 1 Million zugrunde, so ergibt sich, unter der Voraussetzung, daß die Nebennieren die einzige Quelle des Adrenalins darstellen, eine so große Verdünnung im Herzen, daß das Resultat begreiflich wird. Denn nach Tigerstedt¹⁾ kann der Durchschnittswert für das Pulsvolumen des Kaninchens zu 0,7 cc angenommen werden. Also ungefähr ebenso hoch, als das in der Minute von den Nebennieren sezernierte Blutquantum. Nun schlägt aber das Kaninchenherz innerhalb einer Minute im Durchschnitt 186 mal, d. h. es befördert während der Zeit, in der die Nebennieren 0,7 cc Blut hergeben, etwa 200 mal soviel Blut in die Aorta. Danach würde die Berechnung für das Kaninchen ergeben, daß bei einem Adrenalingehalte von 1:1 Million im Nebennieren-

1) Skandinav. Archiv für Physiologie. Bd. 3, S. 233. 1891.

venenblut im Carotisblute nur 1:200 Millionen enthalten sein könnten. Da wir nun für die Untersuchung am Froschpräparat, dem empfindlichsten Untersuchungsobjekt, das uns bisher zur Verfügung steht, das Plasma viermal verdünnt haben, so ergibt sich auch aus der Berechnung, daß die Wirksamkeit des Carotisblutes unter die Grenze einer sicheren Bestimmbarkeit durch unsere Methoden fällt.

Die Berechnung, die wir zur Erklärung unseres Resultates, daß in Carotisblut Adrenalin nicht mehr sicher nachweisbar ist, angestellt haben, hat natürlich die Voraussetzung, daß erstlich außer den Nebennieren keine Quelle der Adrenalinproduktion in Betracht kommt und zweitens, daß das Adrenalin schon bei seinem einmaligen Durchgang durch die Gewebe in denselben verbraucht wird und aus dem Venenblute verschwindet. Zwar ist die rasche Veränderung oder Zerstörung des Adrenalins in den Geweben schon durch zahlreiche Versuche wahrscheinlich gemacht¹⁾; auch beruht die Vorstellung über den Mechanismus der Adrenalinwirkung, die Straub und Kretzschmer begründet haben, auf der Zerstörbarkeit des Adrenalins, denn durch diese bleibt das Adrenalingefälle bestehen. Genauere Versuche aber über den Umfang der Zerstörung des Adrenalins scheinen nicht vorzuliegen. Ich habe es deshalb für nötig gehalten, über diesen Punkt noch weitere ergänzende Versuche anzustellen.

Ich untersuchte zunächst das Verschwinden des Adrenalins aus dem Venenblute während eines dauernden Einlaufs von Adrenalin nach der Methode von Kretzschmer. Ich habe dazu einen von Herrn Dr. Rohde konstruierten Apparat benützt, den derselbe demnächst beschreiben wird. Er gestattet eine genaue Variation der Einflußgeschwindigkeit und gleichzeitig eine Kontrolle derselben. Es wurden Blutproben während des Dauereinlaufs, annähernd gleichzeitig aus der Carotis und aus der Darmvene, entnommen und ihr Adrenalingehalt miteinander verglichen. In einem solchen Versuche, bei dem 2,5 cc einer Lösung von 1:100 000 Adrenalin in die Vena jugularis einflossen, also eine Einlaufkonzentration verwendet wurde, die stärker war als die nach Kretzschmer maximal wirksame, ergab das Carotisplasma einen Wert von 1:1 Million Adrenalin. Die Probe aus dem Plasma der Darmvene war aber schwächer als 1:5 Millionen. Ich gebe das Protokoll des Versuchs (Tab. XI).

Der Versuch ist ein gutes Beispiel für die im methodischen Teile hervorgehobene Tatsache, daß sich die Empfindlichkeit des

1) Elliott, Journal of physiology. Bd. 32, S. 401. 1905.

Tabelle XI.

Über die Zerstörung des Adrenalins im Körper.

Kaninchen 3500 g.

Beginn der Operation: 10 Uhr 5 Min.: Jugularvene mit dem Einlaufapparat verbunden; Carotiskanüle. Nach Öffnung der Bauchhöhle wird eine Kanüle (Vaseline) in das zentrale Ende einer Darmvene eingebunden und eine Blutprobe in Citrat aufgefangen (verloren durch Gerinnung während des zentrifugierens). Blutprobe aus der Carotis.

Frische Kanülen in beide Gefäße.

11 Uhr 30 Min. Beginn des Adrenalin - Einlaufs (1:100 000, 2,5 cc in 1 Min.).

11 Uhr 39 Min. Blutproben aus Carotis und Darmvene entnommen.

11 Uhr 41 Min. Adrenalin - Einlauf abgestellt (eingelaufene Menge = 26 cc).

1 Uhr 15 Min. Beginn der Durchspülung eines Froschpräparates vom Tage vorher für die Auswertung der erhaltenen Plasma.

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Injektion	Zeit Uhr	Tropfenzahl In der Min.	Injektion
3,41	34	1:20 Millionen	5,00	8	
47	36	Adrenalin	01	4	
48	34		02	5	
49	33		03	9	
50	33		05	18	
51	35		13	28	
57	35	1:10 Millionen	19	30	
58	30	Adrenalin	25	32	
59	21		27	32	
4,00	24		34	34	
01	28		44	34	Carotis währ. Einl.
04	40		45	20	(4 mal verdünnt)
10	34		46	7	
14	36	Carotisprobe wäh-	47	4	
15	22	rend Einlaufes	48	4	
16	12	(4 mal verdünnt)	49	6	
17	11		51	22	
18	16		52	26	
23	28		55	28	
26	32		58	30	
35	36		6,06	32	
39	36	Portalis während	10	34	Portalis währ. Einl.
40	28	Einlaufes	11	20	(4 mal verdünnt)
41	21	(4 mal verdünnt)	12	12	
42	26		13	17	
48	30		14	26	
50	36		15	30	
58	35	1:2 Millionen	21	32	Carotis vor d. Einl.
59	20	Adrenalin	22	32	(4 mal verdünnt)

Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Injektion	Zeit Uhr	Tropfenzahl in der Min.	Infektion
6,23	29	1 : 10 Millionen Adrenalin	6,47	30	1 : 20 Millionen Adrenalin
24	30		50	30	
25	32		55	30	
30	34		56	20	
31	18		57	9	
32	7		58	11	
33	5		59	17	
34	7		7,00	20	
35	10		01	26	
36	16		04	28	
39	26		14	30	
44	28				

Trendelenburgschen Präparates während des Versuches sehr erheblich ändern kann.

Durch derartige Versuche läßt sich erweisen, daß ein sehr großer Teil des bei einem Dauereinlauf dem Herzen zugeführten Adrenalins in den Geweben zerstört wird: es kehrt aus der Darmvene eine viel geringere Konzentration von Adrenalin zurück, als das Aortenblut dem Organ zugeführt hat. Es ist nicht ohne Interesse zu berechnen, daß unter Benutzung der Tigerstedtschen Zahlen, die natürlich unter den abnormen Bedingungen des Adrenalineinlaufs nur sehr problematische Bedeutung haben, das Carotisblut während des Einlaufs eine viel geringere Wirkungsstärke haben sollte, als wir sie tatsächlich fanden: eine ungefähre Berechnung ergäbe 1:5 Millionen, wenn das ganze zugeführte Adrenalin schon bei einmaliger Zirkulation zerstört würde. Es ist jedoch durchaus begreiflich, daß die abnorm große zugeführte Menge nicht so prompt von den Geweben verbraucht werden kann. Man wird annehmen dürfen, daß der geringere normale Adrenaliningehalt des arteriellen Blutes in noch weit höherem Grade der Zerstörung unterliegt. Um diese Annahme auch experimentell zu stützen, prüfte ich zunächst, wieviel Adrenalin sich bei einem geringeren, in der Zeiteinheit zugeführten Adrenalineinlauf im Plasma der Arterien und Venen nachweisen läßt. Ließ ich 0,8 cc in der Minute von einer Lösung Adrenalin 1:500 000 einlaufen, d. h. führte ich dem Blute eine Adrenalinmenge zu, die etwa seinem dreifachen normalen Adrenaliningehalt entspricht — normale Adrenalinssekretion 0,7 cc 1:1 Million, künstliche Zufuhr noch 0,8 cc 1:500 000 —, so war sogar im Carotisblut gar kein Adrenalin nachweisbar, d. h. der Adrenaliningehalt im arteriellen Blut blieb trotzdem unter der

Grenze der Nachweisbarkeit mit unseren Methoden. Wenn demnach unsere Versuche, eine Zerstörung des Adrenalins unter Verhältnissen nachzuweisen, die sich dem normalen nähern, an der geringen Empfindlichkeit des Froschpräparates scheitern, so erbringen sie doch den Beweis dafür, daß Adrenalin in beträchtlich größerer Menge, als es aus den Nebennierenvenen kommt, dem rechten Herzen zufließen kann, ohne daß es im Carotisblut nachweisbar wird.

Bei einem Einlauf so geringer Adrenalinmengen wie in diesem Versuche läßt sich übrigens bemerkenswerterweise auch keine Blutdrucksteigerung an dem Versuchstier nachweisen.

Tabelle XII.

Versuch über die Wirkung kleiner Adrenalinmengen auf den Blutdruck des Kaninchens.

Zeit Uhr	Blutdruck mm	
11,25	100	Einlauf-Adrenalin 1—500,000. 0,8 cem in der Minute angefangen
26		
26 1/2	100	
27	104	
29	100	

Aus dieser letzteren Tatsache, welche mit den Eingangs erwähnten Beobachtungen von Lewandowsky und von Camus und Langlois in Einklang steht, darf aber durchaus nicht gefolgert werden, daß die normale, von den Nebennieren in das Blut sezernierte Adrenalinmenge ohne Wirkung auf den Tonus des Gefäßsystems sei. Der normale Gefäßtonus ist wahrscheinlich der Ausdruck eines Gleichgewichtszustands zwischen verschiedenartigen Einflüssen, die ihn erhöhen oder herabsetzen. Der Organismus dürfte bestrebt sein, dieses Gleichgewicht zu erhalten, auch wenn sich einer der miteinander und gegeneinander wirkenden Einflüsse ändert.

Bei einer solchen Auffassung erscheint es begreiflich, daß der Blutdruck einer relativ geringen Erhöhung des normalen Adrenalinhalt gegenüber glatt reguliert wird, und daß er erst über die Norm gesteigert wird, wenn die einwirkende Adrenalinmenge gewisse Grenzen überschreitet. Geringere Veränderungen des Adrenalinhalt werden durch die gegenüberstehenden Mechanismen ausgeglichen.

Daß andererseits auch die Adrenalinsekretion einen regulierenden Faktor darstellt, der den Blutdruck bei der Änderung anderer Faktoren

hochzuhalten vermag, ist eine Vermutung, die bereits öfters erörtert wurde. Eine gesicherte Grundlage hat diese Vermutung durch den Nachweis erhalten, daß die Adrenalinsekretion durch nervöse Einflüsse gesteigert und geregelt werden kann. Es liegt also die Möglichkeit vor, daß die jeweils im Nebennierenvenenblute nachweisbaren Adrenalinmengen innerhalb gewisser Grenzen von dem Zustande des Kreislaufs abhängig sind. In dieser Beziehung erhebt sich auch die Frage, inwieweit wir berechtigt sind, die in unseren Versuchen aufgefundenen Adrenalinwerte im Nebennierenvenenblut als „normale“ anzusehen. Denn normale Bedingungen bestehen selbstverständlich bei den Kaninchen, die durch die Isolierung der Vene zur Entnahme des Nebennierenvenenbluts vorbereitet sind, nicht mehr. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß die aufgefundenen Adrenalinmengen zum Teil einem Zustande des Kreislaufs entsprechen, in dem der Organismus mit Hilfe der Adrenalinsekretion den normalen Blutdruck wieder zu gewinnen bestrebt ist.

Das weitere Eindringen in die physiologische Bedeutung, die dem wechselnden Adrenalingehalte des Blutes in den verschiedenen Zuständen des Organismus zukommen könnte, hat die Gewinnung einer einwandfreien Methodik zur Voraussetzung. In dieser Beziehung möchte ich die Resultate meiner Untersuchungen wie folgt zusammenfassen:

1. Bei der Gerinnung entstehen adrenalinähnliche Substanzen, die bei der Untersuchung des Blutserums Adrenalin vortäuschen. Richtige Werte für den Adrenalingehalt des Blutes aus verschiedenen Gefäßgebieten, sowie in den verschiedenen Zuständen des Organismus lassen sich nur bei der Untersuchung des Plasmas gewinnen.

2. Im Plasma des Nebennierenvenenblutes von Kaninchen ist Adrenalin immer deutlich nachweisbar und durch charakteristische Eigenschaften als solches zu identifizieren. Der Adrenalingehalt des Nebennierenvenenbluts von Kaninchen schwankte in unseren Versuchen zwischen 1:1 Million bis 1:5 Millionen Adrenalin.

3. Dagegen läßt sich bei der Untersuchung peripheren Venen- und Arterienblutes, wenn man nicht das Serum sondern das Plasma verwendet, Adrenalin nicht mehr mit Sicherheit nachweisen.

4. Die Gewebe scheinen das Adrenalin in der ihnen normal zuströmenden Menge sehr rasch zu zerstören.