Weitere Untersuchungen über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung.

VI. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Ernst Gellhorn.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Mit 22 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. September 1921.)

Die folgende Mitteilung knüpft unmittelbar an die früheren und insbesondere an die fünfte¹⁾ an. Wie dort, so wurde auch hier der Versuch unternommen, weitere für bestimmte Inkretstoffe spezifische Wirkungen festzustellen, um einen gangbaren Weg zu Isolierungsversuchen der wirksamen Stoffe aufzufinden. Die Versuche sind mit Optonen, die bei den folgenden Untersuchungen auf zwei Arten gewonnen worden sind, ausgeführt worden. Einerseits wurden Organe, die Inkretstoffe hervorbringen, durch Fermente tief abgebaut, andererseits wurde zur Hydrolyse 10proz. Schwefelsäure verwendet. Die Wirkung der auf diesen Wegen gewonnenen Produkte wurde untereinander verglichen. Als Versuchsobjekt dienten: das Herzstreifenpräparat nach Loewe, das isolierte Froschherz nach Straub, der Oesophagus vom Frosch und endlich seine Schwimmhaut. Die erhaltenen Befunde sind bei den einzelnen Versuchen angeführt.

Es kann natürlich nicht befriedigen, an einzelnen Organen bestimmte Wirkungen zu studieren, die von Produkten hervorgebracht werden, die von bestimmten Organen oder Geweben herkommen. Das Endziel aller dieser Studien ist einerseits Anhaltspunkte für besonders charakteristische Wirkungen aufzufinden, um so in die Lage zu kommen, biologische Reaktionen auf bestimmte Inkretstoffe als Fährdungsmittel auf solche benützen zu können. Ferner sollen an Hand der gefundenen Erscheinungen neue Gesichtspunkte zu Studien über die Wirkung der Inkretstoffe im gesamten Organismus gewonnen werden. In dieser Richtung bedeuten die Studien über die Beeinflussung der Adrenalinwirkung auf das Blutgefäßsystem und insbesondere auf die Blutcapillaren bereits einen erfolgreichen Vorstoß. Im Mittelpunkt des Interesses an den Funktionen des gesamten Kreis-

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 243. 1921.

laufes steht zur Zeit die Frage nach der Selbständigkeit des Capillarkreislaufes. Immer mehr sind Beobachtungen bekannt geworden, die für eine solche sprechen. Es sei an die Untersuchungen von Dale¹⁾, Richards und Laidlaw, Ebbecke²⁾ und Krogh³⁾ erinnert. Sie sprechen im Sinne einer chemischen Regulierung des Capillarkreislaufes, sei es nun, daß bestimmte Produkte direkt auf die Capillarwand als Reizmittel in positivem oder negativem Sinne wirken, sei es, daß es sich um die Auslösung von Reflexen handelt. Unsere Beobachtungen legen den Schluß sehr nahe, daß es Inkretstoffe sind, die regulierend auf den Capillarkreislauf einwirken. Es wäre damit eine neue Funktion der Inkretstoffe bildenden Organe festgestellt. Offenbar handelt es sich um ein Zusammenwirken mehrerer Inkretstoffe, die in feinsten quantitativen Abstufungen allen Ansprüchen, die an den Capillarkreislauf unter verschiedenen Bedingungen gestellt werden, gerecht werden. Es erscheint uns von ganz besonderem Interesse, daß aus der Schilddrüse, der Hypophyse, der Thymus und den Generationsorganen stammende Produkte die Adrenalinwirkung auf Capillaren aufzuheben vermögen. Sicherlich beschränkt sich die Wirkung bestimmter Inkretstoffe nicht nur auf die Capillaren, vielmehr werden auch die Arterien beeinflusst. Besonders bedeutungsvoll ist die Beobachtung, daß bei örtlicher Anwendung von Optonen auf der Schwimnhaut des Frosches eine augenblickliche Erweiterung von Capillaren feststellbar war, ferner vermehrte sich ihre Zahl deutlich. Diese Feststellungen ließen sich auch dann machen, wenn an größeren Arterien keine Veränderung der Gefäßweite zu erkennen war. Abb. 21 und 22 (vgl. S. 78 u. 79) geben eine solche Beobachtung wieder. Sie zeigen das Aussehen der Froschschwimnhaut und zwar Abb. 21 nach Einwirkung von Adrenalin, während Abb. 22 den Einfluß von Adrenalin + Placenta — N. opton zeigt. Im letzteren Fall erkennt man ohne weiteres die stark erweiterten Capillaren. Im ersteren kann man die engen Capillaren kaum erkennen.

Wir beabsichtigen diese Beobachtungen weiter zu verfolgen und vor allem als Versuchsobjekte die Froschzunge und Harnblase heranzuziehen. Es dürfte die Feststellung, daß Inkretstoffe regulierend auf den Capillarkreislauf einwirken, nicht ohne weittragende Bedeutung für die Deutung des Einflusses der Organe mit Inkretion auf bestimmte Gewebefunktionen sein. Gewiß ist die Funktion der einzelnen Gewebe bei bestimmten Inanspruchnahmen ganz wesentlich von der Durchblutung

¹⁾ H. H. Dale and Richards, Journ. of physiol. **52**, 100. 1918. Dale and Laidlaw, ebenda p. 355.

²⁾ U. Ebbecke, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1. 1917.

³⁾ A. Krogh, Journ. of physiol. **52**, 391, 409, 457. 1919. **53**, 399. 1920.

und insbesondere auch von der Tätigkeit der Capillaren abhängig. Ihre Beeinflussung durch Inkretstoffe dürfte dabei von ausschlaggebender Bedeutung sein. Manche Ausfallerscheinungen beim Versagen der Lieferung bestimmter Inkretstoffe, sei es, daß das Organ, das sie zu liefern hat, verändert ist oder ganz fehlt, läßt sich wenigstens wahrscheinlich in gewissem Umfange mit dem Versagen des feineren Capillarmechanismus in Zusammenhang bringen. Es wird von größter Bedeutung sein, diesen Gedankengängen bei der Beobachtung von inkretorischen Störungen nachzugehen. Man darf bei derartigen Überlegungen nie außer acht lassen, daß die bei Studien über die Wirkung von Inkreten angewandten Methoden recht grober Natur sind. Wir wenden die Inkretstoffe ohne Zweifel in viel zu großen Konzentrationen an. Wir lassen außer acht, daß wahrscheinlich die Wirkung der Inkretstoffe stets die Resultante des in feinsten Weise abgestuften Zusammenspiels einer ganzen Reihe von solchen Stoffen ist. Der Ausfall des einen oder anderen Stoffes oder auch nur die quantitative Verschiebung in ihren Mengenverhältnissen kann schon bedeutungsvolle Folgen haben. Sie können aber auch von anderen Organen aus durch ähnlich oder gleich wirkende Inkretstoffe kompensiert werden. Man darf sich ohne Zweifel die Tätigkeit der einzelnen Organe hinsichtlich ihrer innensekretorischen Funktion nicht so vorstellen, daß nun jedes Gewebe ausschließlich ganz andere Inkretstoffe bereitet. Vielmehr scheint der Fall so zu liegen, daß alle Organe oder doch viele davon gleiche oder doch ähnliche Wirkungen hervorbringende Produkte bilden und sehr wahrscheinlich darüber hinaus noch ein für sie spezifisches Inkret abgeben. Endlich darf nicht außer acht gelassen werden, daß für den Mechanismus der Regulation der Blutcapillaren nicht nur chemische Agentien in Frage kommen, die an irgendeiner Stelle peripher angreifen, vielmehr kann das Nervensystem mit eingreifen und seinerseits in dem Wechselspiel der einzelnen Reize seinen Einfluß geltend machen¹⁾. Man darf bei der Frage nach dem Mechanismus der Regulierung des Capillarkreislaufes nicht einseitig entweder chemische, peripher wirkende Stoffe in Betracht ziehen oder nervöse Einflüsse — seien sie nun zentral bedingt oder aber reflektorischer Art. Vielmehr muß man beide Arten von Einflüssen, nebeneinander und getrennt, in Betracht ziehen. Selbstverständlich besteht durchaus die Möglichkeit, daß auch die „rein“ nervösen Mechanismen in engsten Beziehungen zu Wirkungen von Inkretstoffen stehen.

¹⁾ Vgl. hierzu E. Steinach und R. H. Kahn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 97, 105. 1903. Bezüglich der Wirkungen psychischer Vorgänge auf den Kreislauf vgl. Ernst Weber, Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin 1910 (daselbst Literatur) und E. Gellhorn und H. Lewin, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1913 u. 1915.

Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 193.

I. Versuche am Herzstreifenpräparat nach Löwe und am isolierten Froschherzen nach Straub.

In einer früheren Mitteilung¹⁾, in der das Herzstreifenpräparat unter verschiedenen Bedingungen untersucht wurde, hatte sich unter den in dieser Hinsicht geprüften Salzen fast ausschließlich Bariumchlorid als wirksam erwiesen, die Automatie des nicht schlagenden Streifens anzuregen, gleichgültig, ob es sich um einen ganglienzellreichen Kammerlängsstreifen oder um einen ganglienzellarme Herzspitze handelt. Dabei zeigte sich, daß Bariumchlorid die bisher bekannten, zur Anregung der Automatie von Herzstreifen geeigneten Reizmittel [Dehnung²⁾, Adrenalin] an Wirksamkeit bei weitem übertrifft. Es fragte sich nun, ob die von uns untersuchten Optone ebenfalls in diesem Sinne wirksam sind. Wir beschränkten uns hierbei nicht nur auf die Untersuchung der durch Autolyse bzw. fermentativen Abbau dargestellten Organpräparate (sog. Optone), sondern verwandten auch Extrakte, die durch Hydrolyse der Organe mit 10proz. Schwefelsäure hergestellt waren. Sie sind durch ein „S“ gekennzeichnet. Alle untersuchten Optone, die in den verschiedensten Konzentrationen angewendet wurden, erwiesen sich mit Ausnahme des Testishydrolysats (Testis S) als unwirksam. Daß das Fehlen der die Automatie anregenden Wirkung seitens aller Optone mit Ausnahme von Testis S nicht etwa daran lag, daß unerregbare Präparate verwendet wurden, konnte in jedem Versuche dadurch mit Sicherheit erwiesen werden, daß stets nach Ersatz der optonhaltigen Flüssigkeit durch frische Ringerlösung die Anregung der Automatie mit Bariumchloridlösung gelang. Wir müssen deshalb die Wirkung von Testis S auf den nicht schlagenden Herzstreifen als eine spezifische ansehen. Was die wirksame Dosis von Testis S anlangt, so genügte in allen Versuchen 0,01 g auf 60 ccm Ringerscher Flüssigkeit. Als Belege mögen die Abbildungen 1 und 2 dienen. In Abb. 1 wurde an einem Kammerlängsstreifen, der in gut durchlüfteter Ringerscher Flüssigkeit suspendiert war, aber weder spontan noch auf Dehnungsreiz automatische Kontraktionen zeigte, bei + 2 0,01 g Testis S gegeben mit dem Erfolg, daß nach einer kurzen Latenzzeit regelmäßige Kontraktionen einsetzen, die auch nach Erneuerung der Ringerschen Flüssigkeit längere Zeit anhalten. Die Abb. 2 rührt von einem anderen Kammerlängsstreifen her, der nach Suspension in Ringerscher Flüssigkeit spontan sich regelmäßig kontrahierte. Nachdem diese Kontraktionen eine Reihe von Stunden ge-

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **183**, 303. 1920.

²⁾ S. Löwe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **6**, 300. 1918.

währt hatten und in dieser Zeit verschiedene Salze in ihrer Einwirkung auf den schlagenden Kammerlängsstreifen studiert worden waren, stand der Kammerstreifen völlig still. Auf Dehnungsreiz wurde nur eine einmalige Kontraktion erzielt. Bei + 44 wird 0,01 g Testis S der Ringerschen Flüssigkeit zugesetzt. Bald darauf setzen automatische Kontraktionen in Form von Lucianischer Perioden ein, die auch nach Wechsel der Nährflüssigkeit noch andauerten. Die Tatsache, daß in diesem Versuche die Kontraktionen als Lucianische Perioden auftreten, findet wohl darin eine hinreichende Erklärung, daß der Herzstreifen durch zahlreiche Versuche bereits erheblich geschädigt war¹⁾. Auch an zahlreichen anderen Herzstreifenpräparaten, die verschiedenen Teilen des Froschherzens entnommen waren (Herzspitze, Kammerring-

Abb. 1. Kammerlängsstreifen. Bei +2 0,01 g Testishydrolysat auf 60 ccm Ringersche Flüssigkeit. Bei 3 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 2. Kammerlängsstreifen. Bei +44 0,01 g Testishydrolysat auf 60 ccm Ringersche Flüssigkeit. Bei +45 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

streifen) gelingt es, den nicht schlagenden Herzstreifen durch Testis S in Automatie zu versetzen. Allerdings muß betont werden, daß Bariumchloridlösung der Testis S-Optonlösung erheblich überlegen ist, da nicht selten an Präparaten, die auf Zusatz von Testis S nicht reagierten, Bariumchlorid dennoch die Automatie anzuregen vermochte.

Wir suchten nun die Wirksamkeit des Präparates zu steigern, indem wir zwecks Abtrennung unwirksamer Körper das Testishydrolysat einer fraktionierten Extraktion unterwarfen. Zunächst wurde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erschöpfend mit Alkohol extrahiert (12 Stunden), der Rückstand in wenig Wasser gelöst und abermals mit Alkohol extrahiert. Nunmehr wurden die Filtrate bei einer Temperatur von 40° im Vakuum zur

¹⁾ Vgl. Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 183, 309. 1920.

Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Wir erhielten so ein alkoholisches Extrakt (I), ein alkoholisch wässriges Extrakt (II) und, indem wir von dem letzteren abfiltrierten und den Rückstand in Wasser lösten, ein wässriges Extrakt (III). Alle drei Extrakte wurden in 1proz. Lösung (1 ccm auf 60 ccm Ringer-sche Flüssigkeit) hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Automatie des nicht schlagenden Herzstreifens anzuregen, geprüft. Dabei zeigte sich, daß, während Extrakt I und II unwirksam waren, dem wässrigen Extrakt die erwartete Wirkung zukam und zwar in erheblich höherem Maße als dem wässrigen Hydrolysat, das noch nicht der Extraktion mit Alkohol unterzogen worden war. Daß selbst unter sehr ungünstigen Bedingungen diese Wirkung zustande kommt, lehrt Abb. 3, in der ein

Abb. 3. Tiefer Kammerringstreifen ohne Durchlüftung. Bei +10 0,01 g wässriger Hodenextrakt III (cf. Text). Bei 11 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

ganglienzellarmer, tiefer Kammerringstreifen trotz Fehlens der Durchlüftung der Nährflüssigkeit zu regelmäßiger Tätigkeit angeregt wird, die nach der etwa 3 Minuten später erfolgten Erneuerung der Ringerschen Lösung noch mehrere Stunden anhält.

Die Steigerung der Wirksamkeit des Extraktes III gegenüber dem nicht weiter behandelten Hydrolysat legt den Gedanken nahe, daß in dem alkoholischen Extrakt eine Substanz vorhanden war, die eine die Automatie des Herzstreifens hemmende Wirkung ausübt. In der Tat läßt sich zeigen (vgl. Abb. 4), daß das alkoholische Hodenhydrolysat (0,01 g auf 60 ccm Nährflüssigkeit) eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung am schlagenden Herzstreifen entfaltet. Beide Wirkungen sind aber vollkommen reversibel, wenn man (+ 13 Abb. 4) die gleiche Dosis Extrakt III hinzufügt. Dieser Versuch wurde an zahlreichen Herzstreifen mit gleichem Erfolge wiederholt und gibt dadurch eine vollständige Erklärung für die größere Wirksamkeit des Extraktes III des Testishydrolysats gegenüber demselben Präparate vor Anwendung der Extraktion mit Alkohol.

Obwohl die Wirkung des Testishydrolysats wie des Extraktes III eine sehr charakteristische ist, so möchten wir doch betonen, daß die gleichsinnige Wirkung des Bariumchlorids weit stärker ist. Bei der Anwendung von Bariumchlorid sahen wir in weit über hundert Ver-

suchen kaum je einen Versager, während bei besonders geschädigten Präparaten die Anregung der Automatie mit Testishydrolysat mißlang, nachträglicher Zusatz von Bariumchlorid aber regelmäßige Kontraktionen hervorrief.

In einer weiteren Versuchsreihe konnte der Nachweis erbracht werden, daß der die Automatie des Herzstreifens anregende Körper nicht etwa durch die Autolyse und den fermentativen Abbau, dem die Hoden zur Darstellung des Testisoptons N unterworfen waren, zerstört wird, sondern daß die Unwirksamkeit des Testisoptons (N) im Gegensatz zu dem durch Schwefelsäure erhaltenen Hydrolysat in dem nicht weit genug erfolgten Abbau begründet ist, oder aber, es wird eine hemmende Substanz beseitigt. Es konnte nämlich in Versuchen an der ganglienzellarmen Herzspitze gezeigt werden, daß das Testisopton N, das nachträglich einer Hydrolyse mit 10 proz. Schwefelsäure unterworfen wird, in gleicher Weise wirksam ist wie das Testisopton S.

In Abb. 4 wird gezeigt, daß ein durch Extrakt I sowohl hinsichtlich seiner Chronotropie wie der Größe der Kontraktionen in negativem Sinne beeinflusster Herzstreifen durch Testishydrolysat Extrakt III wieder die ursprüngliche Zahl und Größe der Kontraktionen erhält. Dieser Antagonismus ist aber kein spezifischer, vielmehr wird durch Zusatz von Extrakt III die Arbeitsleistung eines auch z. B. durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzstreifens wesentlich erhöht. Eine derartige Beeinflussung ließ sich durch Testisopton, das durch Autolyse und Fermentwirkung abgebaut war, niemals erreichen. Vielmehr wurde mit diesem stets eine negative Einwirkung durch Verminderung der Pulsgröße und der Frequenz erzielt¹⁾.

Das Testishydrolysat reagiert in wässriger Lösung neutral und ist ebenso wie Extrakt III völlig frei von Barium in ionisierter Form (keine Trübung bei Zusatz von Schwefelsäure). Um dem

Abb. 4. Tiefer Kammeringstreifen. Bei + 12 alkoholischer Hodenextrakt I. Bei + 13 wässriger Hodenextrakt III. Bei + 14 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

¹⁾ Vgl. hierzu Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 187, 246ff. 1921.

Einwand zu begegnen, daß das Barium komplex gebunden sein könnte und an seine Anwesenheit die charakteristische Wirkung des Testishydrolysats und des Extraktes III gebunden sei, wurde eine kleine Menge von Testishydrolysat und Extrakt III verascht, die Asche in Wasser gelöst und in verschiedenen Konzentrationen am Herzstreifenpräparat geprüft. Sie erwiesen sich alle als völlig wirkungslos. Damit dürfte der Beweis erbracht sein, daß Testishydrolysat und Extrakt III nicht anorganischen Beimengungen, sondern organischer Substanz ihre charakteristische Wirkung verdanken.

Durch weitere Versuche suchten wir nun die Frage zu entscheiden, ob die auf verschiedene Weise (durch Autolyse und Ferment-

Abb. 5. Straubisches Präparat. Bei +5 Placenta N-Opton 0,002 g auf 1 cem Ringerscher Flüssigkeit. Bei +6 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

zusatz einerseits, durch Hydrolyse mit Schwefelsäure andererseits) erhaltenen Optone gleichartige oder verschiedene Wirkungsbilder ergeben. Diese Untersuchungen wurden vergleichend an den Optonen von Testis, Schilddrüse und Placenta ausgeführt.

Zunächst seien die mit den Optonen aus Placenta angestellten Versuche geschildert. Wir müssen dabei auch auf die Wirkungen des durch fermentativen Abbau erhaltenen Placentaoptons¹⁾ eingehen, da die diesbezüglichen Versuche in unseren früheren Mitteilungen noch nicht enthalten sind.

Versuche am isolierten Froschherzen nach Straub ergeben (Abb. 5 und 6), daß Placenta N und S in 0,2proz. oder stärkerer Lösung eine geringe Pulsverkleinerung bewirkt. Die Wirkungen sind

¹⁾ Statt Opton, durch Autolyse und Fermentzusatz dargestellt, sei der Kürze halber von Opton N im Gegensatz zu dem durch Hydrolyse mit Schwefelsäure erhaltenen Opton S gesprochen.

ebenso wie die der früher¹⁾ untersuchten Optone reversibel und zeigen niemals Änderungen der Pulsfrequenz. Läßt man nun die Placentaoptone N und S längere Zeit einwirken, so zeigen sich ver-

Abb. 6. Straubsches Präparat. Bei 1 Placenta S-Opton 0,002 g auf 1 cem Ringersche Flüssigkeit. Bei 2 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

schiedene Ergebnisse. Bei Placenta N ist nämlich die Pulsverkleinerung oft nur sehr gering und gleicht sich nach 1–2 Minuten von selbst aus; im Anschluß an diese Phase wird dann Vergrößerung der Pulse beobachtet, die z. B. in dem Versuche der Abb. 7 fünf Minuten nach Zusatz von Placenta N (Abb. 7b) ein

Abb. 7 a–c. Straubsches Präparat. a) Bei 4 Placenta N 0,002 g auf 1 cem Ringer. b) 5 Min. später. c) Nach Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Drittel der ursprünglichen Größe beträgt. Zuweilen wird die negativ-inotrope Wirkung gar nicht beobachtet, sondern es tritt nach einer Latenz von etwa einer Minute direkt die Pulsvergrößerung ein. Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit führt wieder zu einer Abnahme der

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 36 ff. 1920 und **187**, 248. 1921.

Pulsgröße, so daß diese sich der zu Beginn des Versuches bestehenden nähert. Placenta S hingegen vermag niemals die Kontraktionen zu vergrößern, vielmehr hält die Abnahme der Pulsgröße auch fünf Minuten nach Zusatz von Placenta S noch

Abb. 8 a—c. Strausches Präparat. a) Bei 1 Placenta S 0,002 g auf 1 cem Ringer. b) 5 Min. später. c) Nach Wechsel der Ringerschen Lösung.

an (Abb. 8b) und erst die Erneuerung der Nährflüssigkeit vermag allmählich die ursprüngliche Kontraktionsgröße wiederherzustellen.

Es interessierte uns nun die Frage, ob in Analogie zu den Wirkungen, die die bisher untersuchten Optone am Herzstreifen ergaben, auch durch Placentaopton negativ chronotrope Wirkungen auftreten können. Das ist nun in der Tat der Fall. In Abb. 9 (Kammerlängsstreifen) beobachtet man nach Zusatz von

Abb. 9. Kammerlängsstreifen. Bei +1 Placenta N 0,1 g auf 50 cem Ringersche Flüssigkeit. Bei x Kymographion für 1 Min. angehalten. Bei 2 5 Min. später. 3 und 4 je weitere 5 Min. später.

Placenta N (0,2%) eine geringe Pulsverkleinerung, allmählich kommt eine Pulsverlangsamung hinzu, die während des ganzen Versuches in etwa gleichem Maße beibehalten wird, während gleichzeitig die Pulsverkleinerung verschwindet und einer Vergrößerung der Pulse (Abb. 9, 4) weicht. Noch bedeutend stärker im Sinne der Verlangsamung ist am Herzstreifen die Wirkung von Placenta-S-Opton in Abb. 10. Hier führt sie (0,2%) zu unregelmäßigen, seltenen Kontraktionen, schließlich zum Stillstand in Diastole. Es genügt jedoch, lediglich die Nähr-

Abb. 10. Kammerlängsstreifen. Bei 7 Placenta S 0,1 g auf 50 cem Ringersche Flüssigkeit. Bei 8 5 Min. später. Bei 9 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 11. Kammerlängsstreifen. Bei 15 Placenta S 0,1 g auf 50 cem Ringer. 16 und 17 je 5 Min. später.

flüssigkeit zu erneuern, um wieder regelmäßige Kontraktionen von hoher Frequenz zu erhalten (Abb. 10; 9). In einem anderen Versuche (Abb. 11) entstehen durch Zusatz von Placenta S Lucianische Perioden von verminderter Pulsgröße. Die Abb. 12 und 13 stellen je einen Versuch dar, in dem die Optone der Placenta an dem Herzstreifen nach Amsler und Pick¹⁾ geprüft werden. Die obere Kurve rührt von der linken Herzkammerhälfte her, die noch mit Sinus und Vorhof in Verbindung steht, die untere verzeichnet die Kontraktionen der rechten Herzkammerhälfte. In beiden Kurven erkennen wir, daß Placenta N und S an dem in Verbindung mit den übergeordneten Zentren stehenden Kam-

¹⁾ C. Amsler und E. P. Pick, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 62. 1920. Vgl. auch Abderhalden u. Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 249 ff. 1921.

Abb. 12. Herzstreifenpräparat nach Amsler und Pick. Obere Kurve: Linke Herzkammerhälfte + Vorhof + Sinus. Untere Kurve: Rechte Herzkammerhälfte. Bei +1 Placenta S-Opton 0,1 g auf 50 ccm Ringer. Bei 2 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 13 a. Herzstreifenpräparat nach Amsler und Pick (wie Abb. 12). Bei 3 Placenta N-Opton 0,1 g auf 50 ccm Ringer.

merlängsstreifen lediglich die Pulsgröße verändern, während an dem isolierten Kammerstreifen (untere Kurve) die Pulsverlangsamung deutlich in Erscheinung tritt. Der Vergleich der Kurven 9 und 10 mit den Abb. 12 und 13 zeigt, daß bald Placenta N bald S die stärkste Pulsverlangsamung an dem isolierten Kammerstreifen hervorruft. Die Empfindlichkeit der Herzstreifen ist eben eine variable, gemeinsam aber ist allen Versuchen das qualitative Verhalten der Kammerstreifenkurve. Es geht also aus diesen Untersuchungen in völliger Übereinstimmung mit unseren

früheren Ergebnissen¹⁾ hervor, daß Optone, die am isolierten Kammerstreifen die Pulsfrequenz verändern (negative Chronotropie), diese Wirkung am Gesamtherzen nach Straub ebenso wie am Kammerstreifen, der in Verbindung mit den primären Zentren steht, vermissen lassen²⁾.

Die Untersuchungen am Herzstreifen haben also ergeben, daß Optone, die auf verschiedene Weise aus dem gleichen Organe hergestellt waren (Optone N durch fermentativen Abbau, Optone S durch Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure) verschiedene physiologische Wirkungen entfalten können. Die positiv inotrope Wirkung kommt nur dem Placenta N und nicht dem Placenta S-Opton zu. Außerdem ließ sich zeigen, daß Hydrolyse des Testis zu einem Präparat führt, das die Automatie des nicht schlagenden Herzstreifens anzuregen vermag, während das entsprechende N-Opton in dieser Hinsicht unwirksam ist. Es ergab sich nun die weitere Frage, ob auch an anderen Substraten den S und N-Optonen stets verschiedene

Abb. 13 b.
3 Min. später.

Abb. 13 c. Nach Wechsel
der Ringerschen Flüssigkeit.

Wirkung zukommt, und welches Opton diejenige Substanz enthält, der wir die spezifische inkretorische Substanz zubilligen müssen. In dieser Richtung wurden Versuche mit den S- und N-Optonen von Testis, Thyreoidea und Placenta am Oesophagus des Frosches wie am Kreislauf (Beobachtung desselben in der Schwimmhaut) angestellt.

¹⁾ Vgl. Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 257. 1921.

²⁾ Bezüglich der Deutung sei auf unsere frühere Mitteilung verwiesen.

II. Versuche am Oesophagus des Frosches.

Die Methodik war wiederum die gleiche, wie sie früher von uns beschrieben wurde¹⁾. Unsere früheren Untersuchungen hatten ergeben, daß die durch fermentativen Abbau dargestellten Optone der Schilddrüse eine geringe, vorübergehende Verkleinerung der Kontraktionen des überlebenden Oesophagus und eine geringe Abnahme des Tonus hervorrufen. Eine sehr viel stärkere und entgegengesetzt verlaufende Wirkung zeigt Schilddrüsenhydrolysat in der gleichen Konzentration (0,1 g auf 50,0 Ringer). Zunächst zeigt sich eine geringe Verkleinerung der Kontraktionen ohne Änderung des Tonus, sodann setzt aber eine

Abb. 14. Ringpräparat des Oesophagus mit Schleimhaut von *Rana esculenta*. Bei +3 0,1 g Schilddrüsenhydrolysat auf 50 cem Ringersche Flüssigkeit.

sehr bedeutende Zunahme des Tonus ein, die zur Folge hat, daß 2—3 Minuten nach Zusatz von Thyreoidea-hydrolysat die Fußpunkte der einzelnen Kontraktionen etwa in Höhe der Gipfelpunkte der Kurve vor Einwirkung des Schilddrüsenhydrolysates sich befinden (Abb. 14). Dieser Wirkungstypus findet sich immer wieder mit nur geringen Abweichungen, indem nämlich in einem Versuche bald die Zunahme des Tonus in

einem anderen Versuche bald die Vergrößerung der Kontraktionen überwiegt. Versuche mit Strumahydrolysat lehren, daß auch dieses erregend auf die Kontraktionen des überlebenden Oesophagus des Frosches einwirkt. Bevor aber die erregende Wirkung (Zunahme des Tonus, Vergrößerung der Kontraktionen) einsetzt, findet sich (Abb. 15) eine etwas längere negative Phase, in der der Tonus abnimmt und die Kontraktionen eine erhebliche Verkleinerung erfahren. Es hat die Kurve des Strumahydrolysats dadurch sehr viel Ähnlichkeit mit den stark erregend wirkenden Optonen (z. B. Corpus luteum, Testis) erhalten, bei denen ebenfalls vor Eintritt der Tonus-

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 257. 1921.

zunahme ein mehr oder minder lang dauerndes Lähmungsstadium beobachtet werden konnte.

Die Optone der Placenta (N und S) zeigen in den Konzentrationen von 0,1 oder 0,05 g auf 50,0 Ringersche Flüssig-

Abb. 15. Ringpräparat des Oesophagus. Bei +4 0,1 g Strumahydrolysat auf 50 cem Ringersche Flüssigkeit.

keit, die die Scheidung der bisher untersuchten Optone in erregende und lähmende in Hinsicht auf die Beeinflussung der Automatie gestatteten, eine sehr starke lähmende Wirkung auf den überlebenden Oesophagus. Als Beispiel sei die Kurve der Abb. 16 wiedergegeben, in der der Zusatz von 0,1 g Placenta N die Automatie des Oesophagus völlig beseitigte. Placenta S zeigt genau die gleichen Wirkungen, so daß von der einer Wiedergabe der Kurven Abstand genommen werden kann. Aber auch diese Wirkungen sind völlig reversibel. Es genügt, die Ringersche

Abb. 16. Ringpräparat des Oesophagus. Bei +1 Placenta N-Opton 0,1 g auf 50 cem Ringer.

Flüssigkeit ein oder mehrere Male zu erneuern, um wieder normale Kontraktionen zu erhalten. Prüft man nun die Optone in der fünf-fach schwächeren Konzentration (0,02 auf 50,0 Ringer), so ergeben Placenta N und S verschiedene Resultate. Abb. 17 zeigt, daß Placenta N

Abb. 17. Ringpräparat des Oesophagus. Bei +5 Placenta N-Opton 0,02 g auf 50 cem Ringer.

fast keine Veränderung der Kontraktionen hervorruft. Nur der Tonus nimmt vorübergehend in geringem Maße ab. Ist somit bei Placenta N noch eine geringe lähmende Wirkung angedeutet, so zeigt Placenta S (Abb. 18) den entgegengesetzten Effekt. Die Kontraktionen nehmen nun etwa 100% in Abb. 18 an Größe zu; die Wirkung ist aber nur eine vorübergehende, wie die letzten Kontraktionen der Abbildung bereits zeigen.

Die erregende Wirkung, die früher von Testisopton am Oesophagus des Frosches beschrieben wurde, kommt auch

Abb. 18. Ringpräparat des Oesophagus. Bei +4 Placenta S-Opton 0,02 g auf 50 cem Ringer.

— in gleichen Konzentrationen — dem mit Schwefelsäure hydrolysierten Testisopton zu. Nur scheint es uns, als sei die Wirkung quantitativ erheblich stärker als die von Testis N. Für die außerordentlich starke Erhöhung des Tonus durch Testisopton S gibt Abb. 19 ein Beispiel.

Es war nun für uns von besonderem Interesse, festzustellen, ob dem Extrakt III, der aus hydrolysiertem Testis nach Entfernung der alkohol-löslichen Bestandteile hergestellt war (vgl. S. 52), eine von dem Testisopton S verschiedene Wirkung zukommt. Dies ist in der Tat der Fall. Es geht dies daraus hervor, daß es neben der erregenden Wirkung auf den überlebenden Oesophagusstreifen, die sich in nichts von der Wirkung von Testisopton N oder S unterscheidet, mit dem Extrakt III gelingt, die Automatie eines nicht schlagenden Streifens hervorzurufen, und zwar — und daraus

Abb. 19. Ringpräparat des Oesophagus. Bei +1 Testis-
hydrolysat 0,05 auf 50 cem Ringer.

geht wieder die besonders elektive Wirkung dieses Extraktes hervor — in einer Konzentration, in der die Optone im allgemeinen am überlebenden Oesophagus unwirksam sind. Abb. 20 zeigt, wie durch 0,01 g Extrakt III auf 50,0 Ringersche Flüssigkeit nicht allein Kontraktionen wieder hervorgerufen werden, sondern wie auch gleichzeitig der Tonus eine erhebliche Zunahme erfährt.

III. Versuche an der Schwimmhaut des Frosches.

Nachdem an einer Reihe überlebender Organe unsere bisherigen Untersuchungen charakteristische Wirkungen der aus verschiedenen Organen mit innerer Sekretion dargestellten Optone ergeben hatten, waren wir bestrebt, ihre Bedeutung am Gesamtorganismus festzu-

Abb. 20. Ringpräparat des Oesophagus. Bei + 4 wäßriger Hodenextrakt III 0,01 g auf 50 cem Ringer.

stellen. Die folgenden Versuche hatten den Zweck, den Kreislauf des Frosches unter Einwirkung verschiedener Optone zu studieren. So geeignet die Schwimmhaut des Frosches zur Beobachtung des Kreislaufes ist, so erscheint die Möglichkeit, durch örtliche Anwendung bestimmter Präparate ihre Kreislaufwirkung studieren zu können, wegen der ungenügenden Resorption seitens der Schwimmhaut des Frosches gering. Es war deshalb für uns methodisch von Wichtigkeit, den Untersuchungen Jacobys¹⁾ entnehmen zu können, daß dem Veronalnatrium eine erhebliche resorptionssteigernde Wirkung zukommt. Dieselbe ermöglicht es, noch durch Aufträufeln von Adrenalin 1 : 500 000 eine Gefäßverengung an der Schwimmhaut zu erhalten, während ohne Veronalnatrium bereits Adrenalin 1 : 3000 unwirksam ist. Jacobys²⁾ weitere Untersuchungen zeigten nun, daß die Resorptionssteigerung nicht für Veronal spezifisch ist, wiewohl er glaubt, auch diesem einen Anteil an der Wirkung zuerteilen zu sollen, sondern vielmehr hauptsächlich durch die alkalische Reaktion von Veronalnatrium bedingt sei. So konnte er mit Na_2CO_3 oder NaOH bestimmter Konzentration die gleichen Wirkungen erzielen. Wir haben zu unseren Untersuchungen stets eine Behandlung mit 4proz. Na_2CO_3 vorausgehen lassen — die von Jacoby als optimal empfohlene 8proz. Lösung führte nicht selten unter maximaler Gefäß-erweiterung zum Stillstand des Kreislaufes in der Schwimmhaut — und sahen in Bestätigung der Untersuchungen Jacobys die Gefäße sich stark erweitern. Gleichzeitig trat auch eine Beschleunigung des Kreislaufes ein. Hatte die Sodalösung etwa 10 Minuten auf die Schwimmhaut eingewirkt, so wurde sie durch 0,6proz. Kochsalzlösung abgespült. Gleichzeitig ging die Gefäßerweiterung allmählich zurück. Nach etwa 2 Minuten wurde dann die Optonlösung auf die Schwimmhaut aufgeträufelt.

Wir suchten nun ebenso wie Jacoby in seinen Versuchen die Wirkungen der Optone auf den Kreislauf in der Schwimmhaut durch Messen der Gefäßweite festzustellen. Da wir aber — ganz wenige Versuche ausgenommen — nur negative Resultate hatten, gingen wir dazu über, in Analogie zu den von uns früher beschriebenen Versuchen am enucleierten Froschbulbus³⁾ die Frage zu entscheiden, ob die Optone die Adrenalinwirkung zu hemmen oder zu fördern imstande sind, um auf diese Weise indirekt ihre Kreislaufwirkung erschließen zu können. In diesen Versuchen curaresierten wir den Frosch — es kam nur *Rana temporaria* zur Verwendung — durch so schwache Dosen, daß die Lähmung erst nach 30–45 Minuten ein-

¹⁾ Walther Jacoby, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 86, 49. 1920.

²⁾ Walther Jacoby, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 88, 333. 1920.

³⁾ Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 182, 28. 1920.

trat. Auf diese Weise wird der Kreislauf, wie auch Klemensiewicz¹⁾ hervorhebt, fast gar nicht geschädigt. Sodann spannten wir die Schwimmhäute in der üblichen Weise aus und betrachteten sie durch zwei Mikroskope (Leitz Okular 4, Objektiv A). Zu den Versuchen kamen nur solche Frösche zur Verwendung, in deren beiden Schwimmhäuten der Kreislauf völlig gleichmäßig war. Außerdem suchten wir uns von der Richtigkeit der Optonwirkungen in jedem Falle, nachdem die Reversibilität ihrer Kreislaufswirkungen sich in zahlreichen Experimenten erwiesen hatte, nicht nur durch sehr häufige Wiederholungen der Versuche mit wechselnden Konzentrationen der Optone zu überzeugen, sondern wir sahen die Wirkung der Optone nur dann als bewiesen an, wenn es gelang, an demselben Frosch in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen die Änderung der Adrenalinwirkung durch den Zusatz bestimmter Optone an beiden Schwimmhäuten in gleichem Sinne aufzuweisen, während bald die eine bald die andere Schwimmhaut zum Kontrollversuche über die reine Adrenalinwirkung diente.

In den Untersuchungen kamen die Optone aus Thyreoidca, Hypophyse, Ovar, Corpus luteum, Testis, Thymus und Placenta zur Verwendung und zwar bei Testis und Placenta auch die durch Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure dargestellten Präparate.

Es zeigte sich, daß mit Ausnahme von Testis (N) und Placenta (S) sämtliche Optone, wenn auch in verschiedenem Grade, die Adrenalinwirkung zu hemmen vermögen.

Dies sei an der Hand einiger, verkürzt wiedergegebener Protokolle erläutert. Die linke bzw. rechte Spalte der Protokolle enthält die Bemerkungen über die Kreislaufsveränderungen an der gleichnamigen Schwimmhaut. Die durch 4proz. Na_2CO_3 bewirkte Gefäßerweiterung und Kreislaufbeschleunigung ist, weil sie regelmäßig eintritt, nicht weiter beschrieben worden.

Die Wirkung des Schilddrüsenoptons zeigt sich in folgendem Versuche:

Ran. tempor. Protokoll I.

10 ^h 45'	4% Na_2CO_3 .	4% Na_2CO_3 .
10 ^h 35'	0,6% NaCl .	0,6% NaCl .
10 ^h 37'	Adrenalin 1 : 50 000 - - Thyreoidaepton 1%.	Adrenalin 1 : 50 000.
10 ^h 38'	Beiderseits zeigt sich eine mäßige Verlangsamung der Zirkulation in Verbindung mit einer Verengerung der arteriellen Gefäße.	
10 ^h 39'	Kreislauf wieder gebessert, fast normal.	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.

¹⁾ Klemensiewicz, Verfahren und Einrichtungen zur Beobachtung des Blutstromes an Kaltblütern. Aus Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden.

Ran. tempor. Protokoll I (Fortsetzung).

10 ^h 41'	In einem kleinen Teil des Gesichtsfeldes Stase; sonst fast normaler Kreislauf.	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.
10 ^h 44'	Keine Stase mehr vorhanden. Nur geringe Verlangsamung des Kreislaufes und minimale Gefäßverengerung.	Dasselbe. Gefäße sehr stark verengt.
10 ^h 48'	Dasselbe.	Völlige Ruhe.
11 ^h	Fast normaler Kreislauf.	Völlige Ruhe.
11 ^h 5'	Kreislauf völlig wiederhergestellt.	Völlige Ruhe.
11 ^h 8'	Dasselbe.	In der sehr stark verengten großen Vene sehr langsame Zirkulation. Sonst Ruhe.
11 ^h 11'	Dasselbe.	In der Vene Zirkulation etwas schneller als 11 ^h 8', auch in zwei Capillaren langsame, ruckweise Blutbewegung. Sonst Ruhe.
11 ^h 20'	Dasselbe.	Im größten Teil des Gesichtsfeldes noch Ruhe. In der Vene und ihren venösen Zuflüssen Kreislauf gebessert, aber noch verlangsamt.
11 ^h 27'	Dasselbe.	Auch in mehreren anderen kleinen Gefäßen langsame Zirkulation. Sonst wie 11 ^h 20'.
11 ^h 30'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 33'	Normaler Kreislauf.	Dasselbe wie 11 ^h 30'.
11 ^h 35'	Dasselbe.	Kreislauf wesentlich gebessert. Gefäße weiter. Kreislauf noch verlangsamt, aber in allen Gefäßen vorhanden.
11 ^h 39'	Dasselbe.	Weitere Besserung des Kreislaufs. Nur wenig langsamer als normal.
11 ^h 41'	Dasselbe.	Normaler Kreislauf.

Aus diesem Versuche geht hervor, daß im Kontrollversuche (rechte Schwimmhaut) nach Vorbehandlung mit 4proz. Na_2CO_3 Adrenalin (Höchst) in einer Konzentration 1 : 50 000 bereits nach 2 Minuten vollständigen Kreislaufstillstand bewirkt, der erst eine halbe Stunde später (11^h 8') allmählich zurückgeht. In der linken Schwimmhaut dagegen hat der Zusatz von 1proz. Thyreoidaopton bei gleicher Konzentration¹⁾ des Adrenalins nur eine unbedeutende, rasch vorübergehende Verlangsamung des Kreislaufes zur Folge. So kommt es, daß, während der Adrenalinkreislauf vollständige Stase im ganzen Gesichtsfeld aufweist,

¹⁾ Die Lösungen waren wie folgt zusammengesetzt:

a) Adrenalin 1 : 25 000

Aq. dsst. $\overline{\text{aa}}$.

b) Adrenalin 1 : 25 000

Thyreoidaopton 2% $\overline{\text{aa}}$.

der mit Thyreoideaopton + Adrenalin behandelte Kreislauf der anderen Schwimmhaut ein annähernd normales Bild ergibt. Die Fortspülung der Adrenalinlösung und des Optons mit 0,6proz. NaCl-Lösung führt nun auch an der rechten Schwimmhaut zur vollständigen Wiederherstellung des Kreislaufes; der bereits vorher völlig normale linke Kreislauf wird naturgemäß hierdurch nicht weiter beeinflusst.

Ran. tempor. Protokoll II.

11 ^h	Natr. carbon. 4‰.	Natr. carbon. 4‰.
11 ^h 10'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 11'	12 Tropfen 10proz. Thyreoidea-opton.	
11 ^h 15'	Kreislauf normal; unverändert.	
11 ^h 15'	Adrenalin 1 : 50 000.	Adrenalin 1 : 50 000.
11 ^h 16'	Beiderseits deutliche Verengung der großen Arterien.	
11 ^h 17'	Gefäße stark verengt, aber guter Kreislauf in denselben.	Strömung stark verlangsamt, in der Arterie nur ruckweise Zirkulation.
11 ^h 18'	Dasselbe.	Nur in den großen Venen langsame Zirkulation; in der Arterie und der Capillare völlige Ruhe.
11 ^h 19'	Trotz Gefäßverengung noch im ganzen Gesichtsfeld guter Kreislauf.	Die überwiegende Mehrzahl der Capillaren und kleineren Arteriolen ist nicht wahrnehmbar. In der großen Arterie und einem kleinen Teil der Capillaren Wiederbeginn der Zirkulation. Diese ist stark verlangsamt und erfolgt ruckweise.
11 ^h 21'	Gefäßverengung abgeklungen. Kreislauf normal.	Weitere Besserung des Kreislaufs. In einem Teil der Capillaren besteht noch Ruhe.
11 ^h 23'	Kreislauf normal.	Kreislauf fast normal, nur wenig verlangsamt.
11 ^h 25'	Dasselbe.	Kreislauf normal.

In diesem Versuch wird dargetan, daß auch die Vorbehandlung mit Schilddrüsenopton genügt, um die Adrenalinwirkung wesentlich abzuschwächen. Zwar tritt auch in dem mit Thyreoideaopton behandelten Kreislauf eine Gefäßverengung auf, es kommt aber nirgends zu einer Stase und die Beseitigung der Gefäßverengung und Kreislaufsverlangsamung erfolgt schneller als in dem Kontrollversuche.

Ran. tempor. Protokoll III.

2 ^h 35'	4‰ Na ₂ CO ₃ .	4‰ Na ₂ CO ₃ .
2 ^h 45'	0,6‰ NaCl.	0,6‰ NaCl.
2 ^h 47'	Adrenalin 1 : 50 000.	Adrenalin 1 : 50 000 + Thyreoideaopton 0,1‰.

Ran. tempor. Protokoll III (Fortsetzung).

2 ^h 48'	Nur in den großen Venen langsame Zirkulation, sonst völlige Ruhe.	
2 ^h 50', 3 ^h und 3 ^h 14'	Beiderseits völlige Ruhe.	
3 ^h 15'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 18'	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfelde.	Kreislauf normal.
3 ^h 24' u. 3 ^h 27'	Dasselbe.	Dasselbe.
3 ^h 28'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
3 ^h 29'	Völlige Ruhe.	Kreislauf stark beschleunigt, Gefäße etwas erweitert.
3 ^h 30'	Langsamer Wiederbeginn der Zirkulation. In einem Teil der Gefäße noch Stase.	Dasselbe.
3 ^h 30'	Weitere Besserung der Zirkulation, Stase noch vorhanden.	Dasselbe.
3 ^h 40'	Zirkulation bedeutend schneller als 3 ^h 33', aber noch langsamer als rechts. Nur zum geringen Teil noch Stase.	
3 ^h 50'	Kreislauf fast normal.	Dasselbe.
4 ^h 10'	Kreislauf normal.	Dasselbe.

Protokoll III zeigt endlich, daß sogar 0,1proz. Thyreoideaopton noch eine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung zu entfalten vermag. Hier führt zwar Adrenalin 1 : 50 000 in beiden Schwimmhäuten zu vollständigem Kreislaufsstillstand. Aber in der rechten mit 0,1proz. Thyreoideaopton vorbehandelten Schwimmhaut genügt die Fortspülung des Adrenalins durch Kochsalzlösung, um nach wenigen Minuten den Kreislauf völlig wiederherzustellen. Dagegen beharrte der nur mit Adrenalin 1 : 50 000 behandelte Kreislauf auch 15 Minuten nach Abspülen der Adrenalinlösung durch physiologische Kochsalzlösung in vollständiger Ruhe. Erst durch Anwendung von 4proz. Sodalösung, die an dem zuvor mit Thyreoideaopton behandelten Kreislauf der (rechten) Schwimmhaut zu einer starken Beschleunigung des Kreislaufes mit Erweiterung der Gefäße führt, gelingt es sehr allmählich den Kreislauf wiederherzustellen.

Aus den drei aus einer größeren Anzahl gleichartiger Versuche gewählten Protokollen über Versuche mit Schilddrüsenopton dürfte unzweifelhaft hervorgehen, daß Schilddrüsenopton bezüglich des Gefäßapparates eine gegenüber dem Adrenalin antagonistische Wirkung hervorbringt. Soweit die an der Schwimmhaut des Frosches angestellten Versuche ein Urteil über das Ausmaß dieser Wirkung erlauben, scheint uns das Thyreoideaopton alle anderen gleichsinnig wirksamen Optone zu übertreffen. Denn es gelingt, auch direkt

mit Schilddrüsenopton eine Gefäßerweiterung zu erzielen. Allerdings ist auch für diesen Nachweis die Resorptionssteigerung von seiten der Schwimmhaut mittels 4proz. Na_2CO_3 unbedingt erforderlich. In einzelnen Versuchen konnten wir, gemessen am Okularmikrometer, eine Verdoppelung der Weite größerer arterieller Gefäße durch 5—10proz. Schilddrüsenopton beobachten.

Auch dem Ovarialopton kommt eine deutliche Hemmung der Adrenalinwirkung zu.

Ran. tempor. Protokoll IV.

4 ^h 35'	4% Na_2CO_3 .	4% Na_2CO_3 .
4 ^h 45'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
4 ^h 47'	Adrenalin 1 : 100 000.	Adrenalin 1 : 100 000 + Ovarial- opton 2½%.
4 ^h 48'	Die Arterie ist sehr stark verengt. Der Kreislauf im ganzen Gesichtsfeld verlangsamt, in einigen Capillaren bereits Stase.	Kreislauf unverändert, vielleicht sogar etwas beschleunigt.
4 ^h 49'	Nur in der großen Vene noch gute Zirkulation. Die Arterie ist fast nicht mehr sichtbar. In einem Teil der Capillaren Stase, im anderen Teil sehr langsame, zum Teil ruckweise Bewegung.	Dasselbe.
4 ^h 51'	In der Vene noch langsame Zirkulation, sonst völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.	Dasselbe.
4 ^h 56'	Wiederbeginn der Zirkulation in der Arterie. In der Vene noch verlangsamte Strömung, in den Capillaren völlige Ruhe.	Dasselbe.
5 ^h 5'	Kreislauf wesentlich gebessert, nirgends Stase, aber noch langsamer als zu Beginn des Versuches.	Dasselbe.
5 ^h 10'	Kreislauf normal.	Dasselbe.
5 ^h 15'	4% Na_2CO_3 .	4% Na_2CO_3 .
5 ^h 25'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
5 ^h 27'	Adrenalin 1 : 100 000 + Ovarial- opton 2½%.	Adrenalin 1 : 100 000.
5 ^h 29'	Kreislauf verlangsamt, Gefäße wenig verengt.	Kreislauf verlangsamt. Gefäße sehr stark verengt.
5 ^h 33'	Dasselbe, Gefäßverengung vermindert.	Dasselbe.
5 ^h 37'	Kreislauf fast völlig wiederhergestellt sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit der Blutbewegung wie der Gefäßweite.	Gefäße stark verengt. In einem Teil der Capillaren Stase, im übrigen stark verlangsamte Zirkulation.
5 ^h 48'	Kreislauf fast normal.	In einem großen Teil des Gesichtsfeldes noch Ruhe. In den größeren Gefäßen langsame, z. T. ruckweise Bewegung.

Ran. tempor. Protokoll IV (Fortsetzung).

5 ^h 50'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
5 ^h 52'	Kreislauf völlig normal.	Gefäße noch stark verengt. Zirkulation verlangsamt, z. T. Stase.
6 ^h	Dasselbe.	Kreislauf gebessert, aber noch wesentlich verlangsamt.
6 ^h 10'	Dasselbe.	Nirgends Stase. Keine Gefäßverengung; dagegen noch etwas verlangsamte Strömung.

In diesem Protokoll ist ein Doppelversuch wiedergegeben, den wir sehr häufig zur Sicherstellung der Optonwirkung ausführten. Im ersten Versuch (4^h 35' bis 5^h 10') erfolgte der Zusatz des Ovarialoptons auf die rechte Schwimmhaut, im zweiten Versuche dagegen, der sich nach Wiederherstellung des Kreislaufes in beiden Schwimmhäuten dem ersten unmittelbar anschließt, auf die linke. Es wird — bei gleichsinnigem Ausfall beider Experimente — auf diese Weise absolut sicher der Einwand entkräftet, daß der Kreislauf auch vor Beginn des Versuches nicht ganz gleichmäßig sei und deshalb durch den Adrenalinversuch eine ungleichmäßige Wirkung an beiden Schwimmhäuten zustande komme, die nicht auf Rechnung der Optone zu setzen sei.

Während Adrenalin 1 : 100 000 + 2¹/₂proz. Ovarialopton im ersten Versuche keine Kreislaufsänderung hervorruft, — die Adrenalinwirkung wird also vollständig paralysiert, — können wir im reinen Adrenalinversuche (linke Schwimmhaut) sehr schön die typische Beeinflussung des Kreislaufes durch schwache Adrenalinlösungen verfolgen. Es geht aus dem Protokoll hervor, wie die Verlangsamung des Kreislaufes vorwiegend die mittleren und kleineren Arterien betrifft, so daß in den Venen noch Zirkulation vorhanden ist, wenn in allen übrigen Gefäßen vollkommener Stillstand des Kreislaufes eingetreten ist. Entsprechend der relativ geringen Konzentration des Adrenalin geht seine Wirkung allmählich von selbst zurück und erlaubt nach abermaliger Verwendung von 4proz. Na₂CO₃ die Wirkung des Ovarialoptons an der anderen Schwimmhaut zu studieren. Auch hier sehen wir, daß Adrenalin zu Gefäßverengung und Kreislaufsverlangsamung führt, und daß in einem großen Teil des Gesichtsfeldes jede Blutbewegung sistiert, während der Zusatz von 2¹/₂proz. Ovarialopton an der linken Schwimmhaut die Adrenalinwirkung auf eine geringe, schnell vorübergehende Kreislaufsverlangsamung herabmindert.

Protokoll V.

Versuche mit Ovarialopton. Ran. tempor.

	Linke Schwimmhaut:	Rechte Schwimmhaut.
10 ^h 51'	Natr. carbon. 4%.	Natr. carbon. 4%.
11 ^h 1'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 2'	Adrenalin 1 : 20 000 + Ovarialopton 1%.	Adrenalin 1 : 20 000.

Protokoll V (Fortsetzung).

11 ^h 3'	Fast völlige Stase des ganzen Kreislaufes.	11 ^h 5'	Fast völlige Stase des Kreislaufes.
11 ^h 5'	Kreislauf im ganzen Gesichtsfeld fast normal. Nur in vereinzelten Capillaren noch Stase.	11 ^h 5'	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.
11 ^h 6' 30''	Kreislauf völlig wiederhergestellt. Gefäße von normaler Weite.	11 ^h 7'	Dasselbe. Gefäße deutlich verengt.
11 ^h 15'	Normaler Kreislauf.	11 ^h 13'	Wiederbeginn des Kreislaufes in den großen Gefäßen. Die kleineren Arteriolen und Capillaren zeigen noch völlige Stase.
		11 ^h 15'	Nirgends Stase. Die Zirkulation ist deutlich gebessert, aber im ganzen noch verlangsamt.

Dieser Versuch zeigt, wie stärkeren Adrenalinlösungen gegenüber (1 : 20 000) Ovarialopton den völligen Kreislaufstillstand nicht zu verhindern vermag. Seine Wirkung kommt aber in der bedeutend schnelleren Wiederherstellung des Kreislaufes als im reinen Adrenalinversuch zum Ausdruck.

Rau. tempor. Protokoll VI.

4 ^h 42'	4% Na ₂ CO ₃ .	4 ^h 50'	4% Na ₂ CO ₃ .
4 ^h 53'	0,6% NaCl.	4 ^h 53'	0,6% NaCl.
4 ^h 55'	Adrenalin 1 : 75 000 + Ovarialopton 1%.	4 ^h 55'	Adrenalin 1 : 75 000.
4 ^h 56'	Gefäße etwas erweitert, Kreislauf sonst völlig unverändert.	4 ^h 56'	In der großen Arterie, die ad maximum verengt ist, Stase. Im übrigen Zirkulation noch vorhanden, aber stark verlangsamt.
4 ^h 57'	Dasselbe.	4 ^h 57'	Nur in der großen Vene und einigen Nebenästen dieser Venen langsame, z. T. ruckweise Zirkulation. Im übrigen Gesichtsfeld völlige Aufhebung des Kreislaufes unter starker Verengung der arteriellen Gefäße.
4 ^h 58'	Kreislauf stark verlangsamt; in einem großen Teil des Gesichtsfeldes völlige Ruhe. Nur in der großen Vene noch gute Zirkulation.	4 ^h 58'	Dasselbe.

Bemerkenswert an diesem Versuch ist, daß sofort nach örtlicher Anwendung der Adrenalin-Ovarialoptonlösung eine Gefäß-erweiterung beobachtet wird, während im Adrenalin-kontrollversuche sich maximale Gefäßverengung und Ver-

langsamung des Kreislaufes einstellt. Die relativ geringe Wirksamkeit des Ovarialoptons in 1proz. Lösung zeigt sich in diesem Versuche darin, daß es die Adrenalinwirkung nur zeitlich hinausschiebt, ohne die Intensität der Wirkung zu vermindern. Denn in diesem Versuche trat in beiden Schwimmhäuten vollständiger Stillstand des Kreislaufes ein, der erst durch Abspülen der Adrenalinlösung beseitigt werden konnte.

Der Vergleich der Stärke der Adrenalinwirkung in den Versuchen V und VI zeigt, daß bei den einzelnen Fröschen trotz gleicher Vorbehandlung mit 4proz. Na_2CO_3 -Lösung starke Verschiedenheiten in der Wirksamkeit des Adrenalins in Erscheinung treten. Deshalb beruhte auch eine Hauptschwierigkeit bei diesen Versuchen darin, eine Adrenalinlösung in Anwendung zu bringen, die weder zu stark war, so daß antagonistische Wirkungen der Optone verdeckt werden konnten, noch zu schwach, so daß keine deutlichen Unterschiede in den Kreisläufen der beiden Schwimmhäute sichtbar wurden. Ob der Unterschied in dem ungleichen Verhalten der Frösche in einer ungleichen Empfindlichkeit für Adrenalin oder in einer verschiedenen großen Steigerung der Resorption durch 4proz. Na_2CO_3 beruht, möchten wir noch unentschieden lassen.

Eine direkte Gefäßerweiterung durch Ovarialopton an der Schwimmhaut des Frosches wurde nur in ganz seltenen Fällen und in geringem Ausmaße beobachtet.

Ran. tempor. Protokoll VII.

10 ^h 3'	4% Na_2CO_3 .	4% Na_2CO_3 .
10 ^h 13'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
10 ^h 15'	Adrenalin 1 : 50 000 + 3% Hypophysiopton.	Adrenalin 1 : 50 000.
10 ^h 16'	Kreislauf normal, unverändert.	Arterie völlig verengt, nicht mehr sichtbar. In einem Teil der Capillaren Stase des Kreislaufes.
10 ^h 17' u. Dasselbe.		10 ^h 17' u. 10 ^h 19' Völlige Ruhe mit Ausnahme der langsamen Zirkulation des Blutes in der großen Vene und einem kleinen Seitenast derselben.
10 ^h 19'		
10 ^h 20'	Dasselbe.	In einem Teil der Capillaren Wiederbeginn der Zirkulation. Die Bewegung des Blutes ist aber noch sehr langsam und ruckweise. Die große Arterie ist noch ad maximum kontrahiert und deshalb fast unsichtbar.
10 ^h 24'	Dasselbe, vielleicht ein wenig verlangsam.	Wiederbeginn der Zirkulation in der großen Arterie, die noch deutlich verengt ist. Capillarkreislauf gebessert, aber noch sehr langsam.

Ran. tempor. Protokoll VII (Fortsetzung).

10 ^h 25'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
10 ^h 27'	Der Kreislauf ist beiderseits völlig normal.	
10 ^h 54'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
11 ^h 4'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 6'	Adrenalin 1 : 50 000.	Adrenalin 1 : 50 000 + Hypophysisopton 3%.
11 ^h 7'	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld. Gefäße blutleer, sehr stark verengt.	Kreislauf in den Capillaren und kleineren Gefäßen ein wenig verlangsamt. Keine Gefäßverengung.
11 ^h 8'	Dasselbe.	In einem Teil der Capillaren, die strotzend mit Blutkörperchen gefüllt sind, Stase. Im übrigen, besonders in den größeren Gefäßen gute, nur wenig verlangsamte Zirkulation.
11 ^h 11'	Bis auf minimale Bewegung des Blutes in einer kleinen Vene völlige Ruhe.	Bis auf die geringe Stase in einem kleinen Teil des Gesichtsfeldes normaler Kreislauf.
11 ^h 16'	Dasselbe. In der kleinen Vene nur zeitweilig ruckweise Bewegung. Sonst völlige Ruhe. Gefäße noch verengt und blutleer.	Dasselbe; Gefäße sehr gut gefüllt.
11 ^h 22'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 23'	Allmählicher Wiederbeginn der Zirkulation.	11 ^h 22' Kreislauf normal.
11 ^h 33'	Kreislauf normal.	

In diesem Doppelversuch zeigt sich ebenso wie in den bisher geschilderten Versuchen, daß auch das Opton der Hypophyse die Adrenalinwirkung zu hemmen imstande ist. Bemerkenswert ist in dem zweiten Versuch, daß der Unterschied in der Weite der Gefäße in den beiden Schwimnhäuten stark hervortritt. Adrenalin allein erzeugt blutleere, maximal verengte Capillaren, während in dem Versuche mit Adrenalin + Hypophysisopton die Capillaren weit und strotzend gefüllt sind. Das gleiche Phänomen ist auch in dem Versuche des Protokolls VIII deutlich.

Ran. tempor. Protokoll VIII.

2 ^h 57'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
3 ^h 15'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 17'	Adrenalin 1 : 75 000 + Hypophysisopton 1%.	Adrenalin 1 : 75 000.
3 ^h 19'	Beiderseits starke Verlangsamung des Kreislaufes. Im größten Teil des Gesichtsfeldes keine Blutbewegung. In den großen Venen rhythmische Blutbewegung.	

Ran. tempor. Protokoll VIII (Fortsetzung).

3 ^h 22'	Beiderseits fast völliger Stillstand der Blutbewegung. Capillaren strotzend mit Blut gefüllt.	Capillaren und auch größere arterielle Gefäße blutleer und so stark kontrahiert, daß sie kaum sichtbar sind.
3 ^h 25'	Zirkulation in der großen Vene gebessert. Gefäßerweiterung und Blutfüllung unverändert. Fast überall völlige Ruhe.	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld. Sonst wie 3 ^h 22'.
3 ^h 29'	Wiederbeginn der Zirkulation in einem Teil der übrigen Gefäße.	
3 ^h 33'	In der Hälfte der Capillaren noch Stase. In den übrigen Gefäßen weitere Besserung der Zirkulation.	Dasselbe.
3 ^h 40'	Nur vereinzelt noch Stase; sonst normale, nur wenig verlangsamte Zirkulation.	Dasselbe.
3 ^h 44'	Fast normaler Kreislauf, nirgends Stase.	Bis auf geringe Blutbewegung in einer Vene völlige Ruhe.
3 ^h 50'	Dasselbe.	Dasselbe.
	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 54'	Normaler Kreislauf.	Völlige Ruhe.

Hier vermag die 1proz. Hypophysisoptonlösung den Eintritt des Kreislaufstillstandes nicht zu verhindern oder zeitlich zu beeinflussen. Dagegen ist durch das Hypophysisopton das Kreislaufsbild in dem beschriebenen Sinne völlig geändert. Außerdem geht die Stase in der mit Hypophysisopton behandelten Schwimnhaut bedeutend schneller zurück, Befunde, die also dem Hypophysisopton Gefäßerweiterung und Hemmung der Adrenalinwirkung als charakteristische Eigenschaften zuzuerkennen nötigen.

Ran. tempor. Protokoll IX.

3 ^h 35'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
3 ^h 47'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 49'	Adrenalin 1 : 75 000.	Adrenalin 1 : 75 000 + Corp. lut.-opt. 2%.
3 ^h 50'	Die arteriellen Gefäße sind etwas verengt. Der Kreislauf ist etwas verlangsamt.	Keine Veränderung des Kreislaufes sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit der Blutbewegung wie der Weite der Gefäße.
3 ^h 51'	Weitere Verlangsamung des Kreislaufes. Die Blutbewegung ist deutlich ruckweise.	Dasselbe.
3 ^h 53'	Die große Arterie ist nicht mehr sichtbar. Auch die übrigen Gefäße verengt. Z. T. besteht Stase, z. T. langsame Zirkulation, letztere besonders in den großen Venen und ihren Zuflüssen.	Dasselbe.

Ran. tempor. Protokoll IX (Fortsetzung).

3 ^h 58'	Im größten Teil des Gesichtsfeldes vollständige Ruhe. Nur in wenigen Gefäßen sehr langsame Zirkulation.	Dasselbe.
4 ^h 3'	Wesentliche Besserung des Kreislaufes. Nur in einem kleinen Teil des Gesichtsfeldes besteht noch Stase, im übrigen nur wenig verlangsamte Blutbewegung.	Dasselbe.
4 ^h 10'	Kreislauf wieder völlig hergestellt.	Dasselbe.

Ran. tempor. Protokoll X.

12 ^h 8'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
12 ^h 18'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
12 ^h 20'	Adrenalin 1 : 75 000 + Corpus lut. opton 1%.	Adrenalin 1 : 75 000.
12 ^h 22'	Beiderseits Arterie verengt. Der Gesamtkreislauf ist etwas verlangsamt.	
12 ^h 27'	Es besteht noch geringe Verengung der Arterie. Die Verlangsamung des Kreislaufes ist nur sehr gering.	Kreislauf erheblich verlangsamt. Starke Verengung der Arterie.
12 ^h 32'	Der Kreislauf ist wieder fast völlig normal. Keine Gefäßverengung, nur unbedeutende Verlangsamung der Zirkulation.	In einem großen Teil der Capillaren Stase. In der Arterie stark verlangsamte Blutbewegung. Auch in der großen Vene Verlangsamung der Zirkulation, aber in geringerem Maße.
12 ^h 38'	Kreislauf normal, wie vor Beginn des Versuchs.	Wie 12 ^h 32'.
12 ^h 45'	Dasselbe.	Nur in der großen Vene Zirkulation; sonst völlige Ruhe.
12 ^h 49'	Dasselbe.	12 ^h 49' Wiederbeginn der arteriellen Zirkulation. Dieselbe ist aber noch sehr stark verlangsamt und erfolgt ruckweise.
12 ^h 57'	Dasselbe.	12 ^h 57' Zeitweilig völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld. Dann wieder ruckweise Zirkulation.

In beiden Versuchen ist eine Hemmung der Adrenalinwirkung durch 1 bzw. 2proz. Corpus luteum-Opton erkennbar. Wir möchten hierbei betonen, daß der starken Wirksamkeit des Corpus luteum-Optons in den von uns früher beschriebenen Versuchen [besonders am Auge und überlebendem Froschherz¹⁾] sowie am Oeso-

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**. 28. 1920.

phagus¹⁾] die Gefäßwirkung an der Schwimmhaut nicht entspricht. Vielmehr ließ sich in einer Anzahl von Versuchen, besonders mit etwas stärkeren Adrenalinlösungen, keine sichere Wirkung nachweisen, ein Befund, der um so merkwürdiger ist, als das in den bisherigen Versuchen nur in geringem Maße wirksame Ovarialopton konstant und in viel stärkerem Maße der Adrenalinwirkung am Kreislauf in der Schwimmhaut entgegenwirkte.

Es bleiben nunmehr noch die Versuche, die mit Testis- und Placentaopton angestellt sind, zu besprechen. Von beiden verwendeten wir fermentativ abgebaute (N-Präparate) sowie durch Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure dargestellte Präparate (S-Präparate). Wir haben eine außerordentlich große Anzahl von Versuchen angestellt, um die Frage zu entscheiden, ob durch die verschiedene Darstellung Körper von verschiedenartiger Wirkung gebildet werden. Hatten doch neben Gemeinsamkeiten z. B. die Optone der Placenta (S und N) auch verschiedene Wirkungen am Herzstreifen ergeben und ferner wurde in zahlreichen Versuchen festgestellt, daß nur dem durch Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure dargestellten Testisopton die auf die Automatie des nicht schlagenden Herzstreifens anregende Wirkung zukommt. Die Versuche an der Schwimmhaut führten zu dem Resultat, daß Testis N ebenso wie Placenta S keine sichere Beeinflussung des Kreislaufes zeigt. Vielmehr glauben wir den ungleichmäßigen Ausfall einer großen Reihe von Versuchen sowie dem Mißlingen eines Doppelversuches an ein und demselben Präparat, der als Experimentum crucis angesehen werden könnte, im Sinne der Unwirksamkeit der genannten Präparate deuten zu müssen. Dagegen konnten mit Placenta N und Testis S, wie die Protokolle XI und XII zeigen, eindeutige Versuche ausgeführt werden, die die Hemmung der Adrenalinwirkung durch die genannten Optone dartun.

Ran. temp. Protokoll XI.

11 ^h 15'	Natr. carbon 4%.	Natr. carbon. 4%.
11 ^h 25'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
11 ^h 26'	Adrenalin 1 : 40 000 + 2½% Placenta N-Opton.	Adrenalin 1 : 40 000.
11 ^h 27'	Gefäße erweitert. Kreislauf etwas beschleunigt.	Arterie stark verengt, Kreis verlangsamt.
11 ^h 28'	Sehr stark beschleunigter Kreislauf mit erweiterten Gefäßen.	In der großen Arterie ganz langsame, ruckweise Blutbewegung. In den Capillaren und kleinen Arteriolen vollständige Ruhe. Die große Vene zeigt noch gute Zirkulation.

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 243. 1921.

Ran. tempor. Protokoll XI (Fortsetzung).

		11 ^h 27' In der großen Vene nur sehr langsame, ruckweise Blutbewegung. Die große Arterie ist fast nicht sichtbar. Sonst völlige Ruhe.
11 ^h 30'	Dasselbe. Auch Capillaren erweitert, strotzend mit Blut gefüllt.	Minimale Bewegung des Blutes in der großen Vene. Arterie nicht mehr sichtbar. Sonst völlige Ruhe.
11 ^h 32'—11 ^h 40'	Dasselbe.	Völlige Ruhe im ganz. Gesichtsfeld.
11 ^h 43' u.	Kreislauf normal, nicht mehr beschleunigt.	Dasselbe.
11 ^h 50'	schleunigt. Gefäße von normaler Weite.	
11 ^h 57'	Dasselbe.	Die große Vene und ein Teil ihrer kleineren Äste zeigt langsame Zirkulation. Sonst Ruhe.
12 ^h 5'	Dasselbe.	In den Venen normale Zirkulation. Sonst Ruhe.
12 ^h 6'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
12 ^h 9'	Kreislauf normal.	In der großen Arterie und Vene und einem Teil der Capillaren normale Zirkulation. Arterie noch deutlich verengt.
12 ^h 12'	Dasselbe.	Weitere Besserung des Gesamt-kreislaufes.
12 ^h 15'	Beiderseits normaler Kreislauf.	
12 ^h 17'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
12 ^h 23'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
12 ^h 24'	Adrenalin 1 : 40 000.	Adrenalin 1 : 40 000 + Placenta N-Opton 2 1/2%.
12 ^h 25'	In der großen Arterie Stillstand der Blutbewegung. Sonst guter Kreislauf.	Kreislauf normal.
12 ^h 26'	Starke Verlangsamung auch in den Venen und Capillaren.	Dasselbe.
12 ^h 27'	Im ganzen Gesichtsfeld fast völlige Ruhe. Nur in einigen kleineren Venen langsame Zirkulation.	Dasselbe.
12 ^h 29'	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.	Kreislauf unter Erweiterung der Gefäße deutlich beschleunigt.
12 ^h 34'	Wiederbeginn der Zirkulation. In einem Teil der Capillaren und kleineren Arterien und Venen noch Ruhe. Im übrigen sehr langsame, ruckweise Blutbewegung.	Dasselbe.
12 ^h 45'	Wieder völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.	Kreislauf normal, nicht mehr beschleunigt.
1 ^h 5'	Dasselbe.	Dasselbe.
2 ^h 15'	Fast normaler Kreislauf. Nur die große Arterie ist deutlich verengt und zeigt langsame Strömung.	Dasselbe.

Die Kreislaufswirkung von Placenta N-Opton sei auch durch ein Mikrophotogramm illustriert, das aus dem Versuche des Protokolls XI stammt. Während unter der Einwirkung des Adrenalins sich die Gefäße sehr stark verengern und blutleer werden (Abb. 21), so daß sie oft nur schwer wahrzunehmen sind, bewirkt der Zusatz von Placenta N-Opton nicht nur eine Hemmung der vasoconstrictorischen Adrenalin-

Abb. 21.

Rana temporaria. Mikrophotogramm der linken Schwimnhaut nach Einwirkung von Adrenalin 1 : 40 000.

wirkung, sondern ruft direkte Erweiterung der Gefäße, insbesondere der Capillaren und kleineren Arteriolen hervor, die ganz prall mit roten Blutkörperchen gefüllt sind (Abb. 22). Dabei möchten wir betonen, daß diese Wirkung nicht etwa speziell für Placenta N charakteristisch ist, sondern in mehr oder minderem Maße auch den übrigen Optonen zukommt, die die Adrenalinwirkung zu hemmen oder zu vermindern imstande sind.

Ran. temp. Protokoll XII.

2 ^h 10'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
2 ^h 20'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl
2 ^h 22'	Adrenalin 1 : 40 000.	Adrenalin 1 : 40 000 + Testis S- Opton 1%.
2 ^h 24'	Beiderseits Kreislauf verlangsamt.	
2 ^h 25'	In dem größten Teil des Gesichtsfeldes Stase.	Nirgends Stase. Kreislauf nur etwas verlangsamt.

Abb. 22. Mikrophotogramm der rechten Schwimnhaut des gleichen Frosches wie Abb. 21 nach Einwirkung von Adrenalin 1 : 40 000 + 2 1/2% Placenta N-Opton.

2 ^h 27'	Nur in der großen Vene sehr langsame Blutbewegung. Sonst Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.	Nur geringe Verlangsamung des Kreislaufes.
2 ^h 30'	Dasselbe.	Dasselbe.
2 ^h 32'	Völlige Ruhe im ganz. Gesichtsfeld.	Dasselbe.
2 ^h 42'	Dasselbe.	Kreislauf nur wenig verlangsamt. In einem kleinen Teil des Gesichtsfeldes Stase.
2 ^h 44'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
2 ^h 46'	In der großen Arterie ganz langsame, rhythmische Blutbewegungen. Sonst völlige Ruhe.	Zirkulation erheblich beschleunigt, wieder völlig normal.

Ran. tempor. Protokoll XII (Fortsetzung).

2 ^h 50'	Kreislauf beiderseits wiederhergestellt.	
2 ^h 55'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
3 ^h 5'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 8'	Adrenalin 1 : 40 000 + Testis S-opton 1%.	Adrenalin 1 : 40 000.
3 ^h 9'	In zwei Venen noch Zirkulation; sonst Stase. Keine Verengung der Gefäße.	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld. Gefäße sehr eng.
3 ^h 11' u. 3 ^h 13'	Beiderseits völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.	
3 ^h 20'	Wiederbeginn der Zirkulation in zwei Venen. Sonst Ruhe.	Völlige Ruhe.
3 ^h 42'	Fast normaler Kreislauf. Nirgends Stase. Nur unbedeutende Verlangsamung der Zirkulation.	Dasselbe.
4 ^h	Normaler Kreislauf.	Dasselbe.
4 ^h 25'	Dasselbe.	Kreislauf wiederhergestellt. Nirgends Stase. Aber noch deutliche Verlangsamung der Zirkulation.

Aus dem Versuche mit Placenta N-Opton ist besonders hervorzuheben, daß nicht allein Adrenalin 1 : 40 000 unwirksam gemacht wurde, sondern außerdem eine bedeutende Kreislaufsbeschleunigung und Erweiterung der Gefäße eintritt. Dabei ist bemerkenswert, daß der Erfolg 1proz. Placenta N-Optonlösungen bereits ein sehr unsicherer ist.

Der Hemmung der Adrenalinwirkung durch Testis S, die aus dem Doppelversuch des Protokolls XII hervorgeht, scheint nichts hinzuzufügen notwendig. Die interessante Tatsache aber, daß das hinsichtlich des Kreislaufes inaktive Testis N-Opton wirksam wird, sobald es nachträglich der Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure unterzogen wird (Testis N. S), sei durch einen Versuch (Protokoll XIII) näher illustriert.

Ran. tempor. Protokoll XIII.

9 ^h 40'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
9 ^h 50'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
9 ^h 52'	Adrenalin 1 : 60 000.	Adrenalin 1 : 60 000 + Testis-opton NS 3,3%.
9 ^h 53'	Beiderseits Verlangsamung des Kreislaufes mit Verengung der Gefäße.	
9 ^h 55'	Fast völlige Ruhe. Gefäße sehr stark verengt.	Kreislauf etwas verlangsamt, zum kleinen Teil Stase.
9 ^h 57'	Nur in einer kleinen Vene etwas Blutbewegung; sonst völlige Ruhe.	Gefäße nicht mehr verengt, gut mit Blut gefüllt. Kreislauf nur unbedeutend verlangsamt.

Ran. tempor. Protokoll XIII (Fortsetzung).

		Nirgends Stase.
10 ^h	Fast völlige Ruhe.	Kreislauf fast normal.
10 ^h 5'	0,6 NaCl.	0,6% NaCl.
10 ^h 7'	Wiederbeginn der Zirkulation in der großen Arterie und Vene. Im größten Teil der Capillaren noch Stase.	Kreislauf normal.
10 ^h 12'	Keine weitere Besserung.	Kreislauf normal.
10 ^h 22'	Kreislauf völlig wiederhergestellt.	Kreislauf normal.
10 ^h 23'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
10 ^h 33'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
10 ^h 35'	Adrenalin 1 : 60 000 + Testis NS 3,3%.	Adrenalin 1 : 60 000.
10 ^h 36'	Beiderseits Verlangsamung des Kreislaufes.	
10 ^h 38'	Verlangsamung fast völlig beseitigt. Gefäße weit, strotzend mit Blut gefüllt. Nirgends Stase.	Fast völlige Ruhe. Nur in der großen Vene sehr langsame Zirkulation. Capillaren, Arteriolen und kleine Arterien ganz eng und blutleer.
10 ^h 42'	Zirkulation verlangsamt, ruckweise. Sämtliche Gefäße weit und gut gefüllt. In einem Teil des Gesichtsfeldes Stase.	Völlige Ruhe bis auf die ruckweise, sehr langsame Zirkulation in der großen Vene. Gesichtsfeld ganz blaß und blutleer.
10 ^h 45'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
10 ^h 49'	Kreislauf wiederhergestellt. Nirgends Stase. Im ganzen noch geringe Verlangsamung der Blutbewegung.	In der großen Vene normale Zirkulation. Sonst Ruhe.
10 ^h 55'	Kreislauf beiderseits fast normal. Gefäße weit. Nur geringe Stromverlangsamung.	

Endlich sei noch erwähnt, daß auch das Thymusopton die Adrenalinwirkung hemmt.

Ran. tempor. Protokoll XIV.

2 ^h 6'	Natr. carbon 4%.	Natr. carbon. 4%.
2 ^h 16'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
2 ^h 17'	Adrenalin 1 : 30 000 + 2% Thymusopton.	Adrenalin 1 : 30 000.
2 ^h 18'	Kreislauf unverändert.	Arterie stark verengt. Zirkulation im ganzen Gesichtsfeld deutlich verlangsamt.
		12 ^h 18' 30'' Arterie fast nicht mehr sichtbar. In der großen Vene rückläufige Bewegung des Blutes.

Ran. tempor. Protokoll XIV (Fortsetzung).

12 ^h 19'	Im ganzen ist der Kreislauf verlangsamt, in einem Teil der Capillaren Stase, in der großen Arterie Zirkulation kaum verlangsamt.	12 ^h 19' Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld.
12 ^h 22'	Auch in der Arterie etwas verlangsamte Blutbewegung. Capillaren wie 12 ^h 19'. In größeren und kleineren Venen langsame Zirkulation in normaler Richtung.	12 ^h 22' Dasselbe. Arterie völlig verschwunden.
12 ^h 25'	Fast derselbe Befund. Nur in einigen Capillaren wieder beginnende Strömung.	Völlige Ruhe.
12 ^h 26'	Kreislauf erheblich gebessert. Nirgends Stase. Zirkulation nur wenig verlangsamt.	Völlige Ruhe.
12 ^h 28'	Kreislauf fast völlig normal. Gefäße noch etwas verengt.	Völlige Ruhe.
12 ^h 29'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
12 ^h 29' 80''	Kreislauf bedeutend beschleunigt, wieder völlig normal. Gefäße wieder weiter.	Ruhe unverändert.

Ran. tempor. Protokoll XV.

3 ^h 45'	4% Na ₂ CO ₃ .	4% Na ₂ CO ₃ .
3 ^h 55'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
3 ^h 57'	Adrenalin 1 : 40 000 + 3% Thymusopton.	Adrenalin 1 : 40 000.
3 ^h 58'	Geringe Verlangsamung des Kreislaufes.	Völlige Ruhe im ganzen Gesichtsfeld mit starker Gefäßverengung.
3 ^h 59'	Gegenüber der Norm nur unbedeutende Verlangsamung des Kreislaufes; nirgends Stase.	Dasselbe.
4 ^h 1'	Kreislauf etwas stärker verlangsamt.	Dasselbe.
4 ^h 4'	Kreislauf wieder gebessert. Es besteht nur geringe Verlangsamung.	Dasselbe.
4 ^h 9'	Dasselbe.	Dasselbe.
4 ^h 10'	0,6% NaCl.	0,6% NaCl.
4 ^h 12'	Kreislauf nicht wesentlich verändert, fast normal.	In den großen Arterien und Venen Wiederbeginn der Zirkulation. Sonst noch völlige Ruhe.

In einigen Versuchen gelang es auch direkt durch Thymusopton eine geringe Gefäßerweiterung zu erzielen.

Zusammenfassung.

1. Mit durch Hydrolyse mit 10proz. Schwefelsäure gewonnenem Testisopton (S) gelingt es, die Automatie nicht-schlagender Herzstreifen (auch Herzspitze) zu erregen. Hoden, die durch Fermente abgebaut sind (N), haben keine Wirkung. Nachträgliche Hydrolyse dieser Präparate mit 10proz. Schwefelsäure führen wieder zu der charakteristischen Wirkung.

2. Die Wirkung des Testishydrolysats wird durch Entfernung der alkohollöslichen Produkte verstärkt (Extrakt C).

3. Placenta N-Opton bewirkt am Straubischen Präparat nach vorübergehender Pulsverkleinerung eine Vergrößerung der Kontraktionen. Placenta S-Opton besitzt lediglich eine negative inotrope Wirkung. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen kommt auch diesen Optonen am Herzstreifen eine negativ chronotrope Wirkung zu.

4. Schilddrüsen- und Strumahydrolysate erregen die Automatie und den Tonus des überlebenden Froschoesophagus. In gleichen Konzentrationen wirkt Placenta N- und S-Opton stark lähmend. In schwächeren Lösungen hat Placenta S-Opton Vergrößerung der Kontraktionen zur Folge.

5. Der Extrakt C aus Hodenhydrolysate regt auch die Automatie des nicht schlagenden Oesophagus an.

6. Die Optone aus Schilddrüse, Hypophyse, Thymus, Ovar, Placenta N, Testis S besitzen eine mehr oder minder starke capillar- und z. T. auch arterienerweiternde Wirkung. Die Adrenalinwirkung wird durch die genannten Optone gehemmt oder vermindert.

Es geht aus den gemachten Feststellungen mit größter Wahrscheinlichkeit hervor, daß die Inkrete als Regulatoren des Capillarmechanismus eine bedeutsame Rolle spielen. Es wird darauf hingewiesen, daß in Zukunft diesem Zusammenwirken von Organ und Capillarsystem auch bei der Feststellung des Wesens von Ausfallerscheinungen beim Versagen von Inkretstoffe liefernden Geweben vermehrte Aufmerksamkeit zuzuwenden ist.