IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut.

Von

Paul Trendelenburg.

(Nach Versuchen gemeinsam mit S. Yagi¹⁾.)

(Mit 21 Figuren.)

Die Frage, ob das Adrenalin im Organismus die Rolle eines Hormones, eines chemischen Regulators verschiedener Organfunktionen hat, läßt sich ohne die genaue Kenntnis der im Blut kreisenden Adrenalinmengen nicht beantworten. Nur wenn die unter normalen oder gestörten Bedingungen im peripheren Blut auftretende Adrenalinkonzentration die Schwelle der an den einzelnen Organsystemen wirkenden Adrenalinkonzentrationen übertrifft, kann die Hypothese der Hormonwirkung aufrecht erhalten werden, anderenfalls drängt sich die Annahme auf, daß das Adrenalin vornehmlich ein Stoffwechselprodukt sei, dem wir zunächst keine weitgehenderen Funktionen zuweisen dürfen, als etwa dem in der Leber gebildeten, von dieser in das Blut abgegebenen und im Prinzip ja auch differenten Harnstoff.

Ogleich es an Versuchen, den Adrenalingehalt des Blutes der Säugetiere oder des Menschen zu messen, in den letzten Jahren nicht gefehlt hat, ist die Lösung der Aufgabe noch keineswegs erreicht. Aber der Weg, der möglicherweise zum Ziele führen kann, ist klar gezeichnet. Da die anfangs als Messungsmethoden verwendeten chemischen Reaktionen viel zu unempfindlich sind, kommen nur die weit leistungsfähigeren biologischen Methoden des Adrenalinnachweises in Betracht. Unter diesen haben nur solche Anspruch auf Berücksichtigung, die den zu untersuchenden Körper nicht nur in schwächster Konzentration, sondern auch in ganz geringen Volumeinheiten zu messen gestatten.

1) Der vorzeitige Fortgang meines Mitarbeiters machte die Ausführung mancher der geplanten Ergänzungen und weiterer experimenteller Belege unserer Ergebnisse unmöglich.

Diese beiden Erfordernisse werden nach eigenen Erfahrungen und fremdem Urteil wohl am besten durch die vor einigen Jahren in die Reihe der Adrenalinmeßmethoden eingeführte »Froschdurchströmungsmethode«¹⁾ erfüllt. Sie war die Methode der Wahl, da sie hinter keiner der anderen biologischen Methoden an Empfindlichkeit zurücksteht. Von den beiden anderen häufig verwendeten biologischen Methoden zeigt die Methode der Untersuchung am ausgeschnittenen Froschbulbus Adrenalin-Ringer-Lösungen der Konzentration 1:1 Million bis 1:3 Millionen schon nicht mehr sicher an²⁾. Die zweite Methode, die Prüfung am überlebenden Kaninchen-darm, ist zwar für reine Adrenalin-Ringer-Lösungen sehr brauchbar (Grenze bei 1:400—1:500 Millionen³⁾), aber der Wert dieser Methode wird durch den Umstand sehr vermindert, daß bei Anwesenheit von Serum, und wohl sicher auch von Plasma⁴⁾, die Empfindlichkeitsgrenze auf die Konzentration von etwa 1:25 Millionen⁵⁾ heruntergedrückt wird. Wie außerordentlich viel empfindlicher das Froschpräparat ist, wird sich im Lauf der Arbeit mehrfach zeigen lassen⁶⁾.

1) A. Laewen, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung des Suprarenin. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1904, 51. Bd., S. 415. — P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenaliningehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161.

2) W. H. Schultz, Experimental criticism of recent results in testing adrenalin. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1909, 1. Bd., S. 291. — N. C. Borberg, Das Adrenalin und der Nachweis desselben. Skandinav. Archiv für Physiologie 1912, 27. Bd., S. 341.

3) R. G. Hoskins, A consideration of some biologic tests for epinephrin. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1911, 3. Bd., S. 93. — R. G. Hoskins, The stenic effect of epinephrine upon intestine. American Journal of Physiology 1912, 29. Bd., S. 363.

4) G. N. Stewart, Testing for epinephrin (adrenalin) in blood. Journal of experimental Medicine 1912, 16. Bd., S. 502.

5) G. N. Stewart, The alleged existence of adrenalin (epinephrin) in pathological sera. Journal of experimental Medicine 1912, 15. Bd., S. 547.

6) W. J. Moltchanow (Zur Frage der Adrenalinbestimmung im Blut. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1914, 1. Bd., S. 513) führte vor kurzem eine neue Meßmethode ein: Messung des Nasenschleimhautvolumens am Hund in situ. Die Empfindlichkeitsgrenze liegt bei 1:100, »in einigen Fällen« bei 1:200 Millionen Adrenalin, das in die Carotis eingespritzt wird. Wie Moltchanow mit dieser Methode, bei Injektion von arteriellem Hundeblood in den arteriellen Teil des Kreislaufs des Versuchstieres den normalen Adrenaliningehalt des Blutes messen will (S. 524 ff.), ist uns unerfindlich; die Adrenalinkonzentration im Blut des Versuchstieres kann ja durch Einspritzung des fremden Arterienblutes nicht vermehrt werden.

Als ebenso wesentlicher Vorzug des Froschpräparates ist zu betrachten, daß die zu jeder Prüfung nötige Flüssigkeitsmenge sehr viel kleiner ist als die für jede Messung am Froschbulbus oder Säugetierdarm nötige Menge (bei den folgenden Versuchen stets nur 0,2 ccm).

1. Methode.

Nur in nebensächlichen Punkten wich die Methode von der früher gegebenen Beschreibung¹⁾ ab. Es wurde für eine bessere Befestigung der die Ringersche Lösung aus der Mariotteschen Flasche in die Aorta des Frosches leitenden Glaskanüle gesorgt. Die Glaskanüle wurde dicht über ihrem engen Aortenende rechtwinkelig nach oben abgebogen, wodurch das quantitative Einstömen der durch den Gummischlauch eingespritzten Lösungen (immer 0,2 ccm) besser als mit der alten Anordnung gewährleistet wurde. Schließlich wurde die Einspritzung in den Schlauch so vorgenommen, daß einerseits die eingespritzte Flüssigkeit vor dem Eintritt in die Froschaorta keine Verdünnung durch beiströmende Ringer-Lösung erlitt, d. h. die Lösung wurde dicht oberhalb des Aortenendes der Glaskanüle eingespritzt, und mit einer solchen Geschwindigkeit, daß nicht mehr Flüssigkeit aus der Vene abtropfte als aus der Spritze zugegeben wurde. Andererseits wurde jede Drucksteigerung in der Mariotteschen Flasche, wie sie durch zu schnelle Injektion eintritt, vermieden. Beide Fehler werden leicht und sicher dadurch ausgeschaltet, daß die Injektion mit einer so großen Geschwindigkeit geschieht, daß sich der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr der Flasche nicht im geringsten verschiebt²⁾. Von der Technik der Injektion hängt die Genauigkeit des Ausschlages am Präparat sehr wesentlich ab. Vor jeder Injektion wurde die Tropfengeschwindigkeit mit der Stoppuhr kontrolliert und eventuell durch vorübergehende Drucksteigerung des Systems auf den Ursprungswert (meist 5 Tropfen in 20 Sekunden) gebracht. Alle Adrenalinlösungen wurden unmittelbar vor der Injektion aus der Stammlösung 1 : 1000 (Suprarenin HCl synthet. Höchst) ganz frisch hergestellt.

2. Gefäßverengernde Wirkung des arteriellen Blutes.

Bei unseren früheren Versuchen¹⁾, die vasokonstriktorische Wirkung des Blutes am Froschpräparat zu messen, wurde Blutserum ver-

1) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161. — E. Brücking und P. Trendelenburg, Adrenalinnachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1911, 103. Bd., S. 168.

2) R. G. Pearce (Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengung und -erweiterung usw., Zeitschrift für Biologie 1913, 62. Bd., S. 243) gibt an, die Injektionen dadurch möglichst exakt vorgenommen zu haben, daß er die Geschwindigkeit so einstellte, »daß die Luftblase in dem Rohr der Mariotteschen Flasche immer in derselben Zeit sich bildete, gleich ob injiziert wurde, oder nicht«. Nach diesem Verfahren muß die Injektion jeder nicht gefäß-erweiternd wirkenden Lösung unendlich lange dauern.

wendet. Die damals geäußerte Vermutung, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutserums auf die Froschgefäße eine Folge des im Blut enthaltenen Adrenalins sei und der Versuch, die Frage nach der Höhe der im Blut vorhandenen Adrenalinkonzentration zahlenmäßig zu beantworten, läßt sich nach den Einwänden von O'Connor¹⁾ nicht mehr aufrecht erhalten. O'Connor zeigte, daß die gefäßverengernden Wirkungen des Serums erst mit der Gerinnung des Blutes auftreten und daß sie mit Sicherheit keine Adrenalinwirkungen sind. Statt Blutserum ist deshalb ungerinnbar gemachtes Blut zu untersuchen. Diesen Weg beschritt O'Connor, und er kam zu dem Schluß, daß Arterien- und Venenplasma am Froschpräparat unwirksam oder nur so schwach wirksam sei, daß ein Adrenalingehalt nicht mehr mit Sicherheit nachweisbar sei.

Einer so negierenden Ansicht konnten wir uns nicht anschließen²⁾, da wir an empfindlichen Präparaten auch mit ungeronnenem Blut, mit Zitrat- oder Hirudinplasma, einwandfreie Ausschläge erhielten.

Der näheren Analyse der Natur der gefäßverengernden Wirkung ungeronnenen Blutes dienten die ersten Versuchsreihen.

Technik der Blutuntersuchung.

Aus Gründen, die weiter unten ersichtlich werden, verzichteten wir auf die Untersuchung des abzentrifugierten Blutplasmas, sondern verwendeten nur das ungeteilte Blut, dessen Gerinnung durch Zusatz von zitronensaurem Natrium verhindert wurde. Ein Zusatz von

Fig. 1. Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Hirudinzusatz.

Hirudin erwies sich als unzweckmäßig, da Hirudin die Eigenschaft hat, die Blutgefäße des Frosches zu erweitern³⁾, so daß beim Zusatz

1) J. M. O'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 27. — J. M. O'Connor, Über den Adrenalingehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195.

2) P. Trendelenburg, Zur Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut. Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 36.

3) Die Gefäßerweiterung und die Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Hirudin wurde schon von R. H. Kahn beobachtet. (Zur Frage nach der Adrenalinämie. Pflügers Archiv 1912, 144. Bd., S. 251.)

von Hirudin zu Adrenalinlösungen eine Abschwächung der Gefäßverengerung gegenüber gleich starken reinen Adrenalinlösungen eintritt (Fig. 1). Weiter macht sich besonders der Umstand störend geltend, daß die dauernde Durchströmung des Präparates mit schwachen Hirudinkonzentrationen (0,01 pro Mille), wie sie zur sicheren Vermeidung von intravaskulären Gerinnungen unumgänglich ist, die Empfindlichkeit des Präparates stark herabsetzt.

Befriedigende Ergebnisse erhielten wir bei dem auch schon von O'Connor verwendeten Zitratzusatz. Durch Vorversuche im Reagenzglas wurde festgestellt, daß das von uns verwendete Zitratblut (siehe unten) nach Zusammenbringen mit reichlichen Mengen normaler Ringer-Lösung noch zur Gerinnung kam, daß diese aber ganz ausblieb, wenn das Zitratblut mit 0,1- und 0,2%iger Zitrat-Ringer-Lösung gemischt wurde. Deshalb wurden die Präparate dauernd mit 0,2% Na-citricum enthaltender Ringer-Lösung durchströmt. Dieser Gehalt an Zitrat hat, wie aus den später mitzuteilenden Kurven ohne weiteres hervorgeht, keinen schädigenden Einfluß auf die Empfindlichkeit des Präparates. Bald nach der Durchleitung der Zitratlösung treten in der gesamten Beinmuskulatur des Frosches heftige fibrilläre Muskelzuckungen auf, die aber nach mehreren Stunden völlig schwinden und für das Experiment ohne Bedeutung sind, da die Prüfungen wegen der anfangs zu geringen, erst nach einigen Stunden auf eine genügende Höhe steigenden Empfindlichkeit des Präparates nicht vor Ablauf eines halben, meist eines ganzen Tages begonnen wurden.

Die Gerinnung des unverdünnten Kaninchenblutes wird durch 0,8%igen Zusatz von Na-citricum noch nicht mit Sicherheit verhindert, während 1,6% Zitrat jede Gerinnung ausschließt. Für unsere Versuche verdünnten wir das Blut sofort nach der Entnahme mit der gleichen Menge 4%iger Zitratlösung, und wir nahmen die weiteren Verdünnungen dieser 2% Zitrat enthaltenden Blutmischung 1:2 mit 0,2%iger Zitrat-Ringer-Lösung vor. Bei diesem Verfahren kam nie eine Gerinnung im Präparat vor. Da die Blutproben zur Injektion stets stark verdünnt wurden, meist auf das 5fache, und da wir fanden, daß die Einspritzung reiner Zitrat-Ringer-Lösungen erst in stärkerer Konzentration (4—10%ig) auf die Froschgefäße, und zwar im Sinne einer Gefäßerweiterung, einwirkt, waren Störungen in der gefäßverengernden Wirkung des Blutes durch den Zitratzusatz nicht zu befürchten. Um aber jeden Fehler, der durch das Zitrat verursacht werden könnte, mit voller Sicherheit auszuschließen, wurden alle Adrenalinlösungen vor ihrer Einspritzung in genau der gleichen

Weise wie die mit ihnen verglichenen Blutproben mit 4%iger und weiter mit 0,2%iger Zitratlösung verdünnt, so daß bei allen Einspritzungen einer Versuchsreihe ganz die gleichen Zitratmengen mit dem Blut oder Adrenalin in das Gefäßsystem kamen.

Zunahme der gefäßverengernden Wirkung des Blutes beim Stehen.

In den ersten Versuchen wurde Zitratblut oder Zitratplasma geprüft, das mehrere Stunden lang abgestanden hatte. Auch bei Fehlen jeder Spur von Gerinnung erhielten wir mit diesem Blut an empfindlichen Präparaten eine regelmäßige starke Gefäßverengung, die zwar schwächer als die des zugehörigen Blutserums war, aber doch Zweifel an der Richtigkeit der O'Connorschen Auffassung, nach der das Blut seine gesamten gefäßverengernden Wirkungen erst durch die Gerinnung erhält, erregen mußte.

Die gefäßverengernde Wirkung des ungeronnenen, abgestandenen Blutes ist keine Wirkung des im Blut etwa enthaltenen Adrenalins. Denn in Versuchen, in denen das Froschgefäßsystem mit Ergotoxin vergiftet und dadurch adrenalinrefraktär gemacht wurde (siehe unten S. 166), blieb die Wirksamkeit des abgestandenen, ungeronnenen Blutes oder Plasmas erhalten, obgleich Adrenalin unwirksam geworden war.

Hiermit schien die Möglichkeit, am Froschpräparat den wahren Adrenalinegehalt des Blutes zu messen, geschwunden. Aber es zeigte sich, daß die mit altem ungeronnenen Blut nachweisbaren erheblichen gefäßverengernden Wirkungen dem frischen Blute fehlen, d. h. daß die diese Wirkungen auslösenden Substanzen nicht im Blut präformiert vorhanden sind. Die Bildung gefäßverengernder Körper im ungeronnenen Blut nimmt nach der Entnahme aus dem Körper rasch steigend zu, so daß das einige Minuten oder ein paar Stunden alte Zitratblut eine viel stärkere gefäßverengernde Wirkung äußert als frisches Zitratblut.

Die Geschwindigkeit, mit der die gefäßverengernde Wirkung des Zitratblutes außerhalb des Körpers zunimmt, sei an folgendem Versuch gezeigt (Fig. 2).

Das Blut wurde mit feiner Nadel aus der unverletzten Carotis eines urethannarkotisierten Kaninchens in eine Spritze aufgesaugt, in der oben angegebenen Weise mit den Zitratlösungen auf 1:10 verdünnt und so rasch als möglich in das Präparat eingespritzt. Diese Blutprobe, die bei Beginn der Einspritzung nur 20 Sekunden alt war, hatte an dem außerordentlich empfindlichen Präparat, das auf Adre-

Fig. 2. Zunahme der gefäßverengernden Wirkung des Blutes mit dem Alter desselben.

nalin noch in der Konzentration $1 \cdot 10^{-10}$ deutlich ansprach¹⁾ (mehrere in der Figur nicht wiedergegebene Kontrollinjektionen), eine nur geringe Abnahme der aus der Vene des Frosches ausfließenden Flüssigkeitsmenge zur Folge. Eine auf die gleiche Weise hergestellte, aber nach 10 Minuten langem Stehen eingespritzte gleichstarke Blutverdünnung wirkte schon bedeutend stärker, und eine nach weiterem $\frac{1}{4}$ stündigen Aufenthalt in der Spritze, also 25 Minuten alte injizierte Blutprobe drückte die Zahl der ausfließenden Tropfen bis fast Null herunter. (Eine nicht wiedergegebene Kontrolleinspritzung am Ende der Versuchsreihe mit frischem, nur 20 Sekunden altem But bewies, daß die Empfindlichkeit des Präparates in der Zwischenzeit nicht zugenommen hatte, sondern im Gegenteil ein wenig abgesunken war²⁾.)

Hieraus folgt, daß wir zur Untersuchung des wahren Adrenalingehaltes am Froschpräparat das Plasma ebenso wenig verwenden können wie das Serum, da sich während des Abzentrifugierens schon reichliche Mengen gefäßverengernd wirkender Körper bilden.

Alle im folgenden erwähnten Bluteinspritzungen erfolgten daher so rasch als möglich nach der Entnahme aus dem Blutkreislauf des Tieres und nach der Mischung mit den Zitratlösungen; Beobachtungen mit der Stoppuhr zeigten, daß die zwischen Beginn der Entnahme und Beginn der Einspritzung verflossene Zeit stets 20—22 Sekunden betrug.

Die Erscheinung, daß das ungeronnene Blut viel stärkere gefäßverengernde Eigenschaften zeigt als sie dem frischen Blut eigen sind, ist nur so zu deuten, daß sich im Blut neue gefäßverengernd wirkende Körper bilden, wie es O'Connor beim Gerinnungsvorgang schon annahm. Sie spricht aber gegen die Richtigkeit der Annahme von Cushny und Gunn³⁾, die bei künstlichen Durchblutungsversuchen am Kaninchenherzen keinen Unterschied in der gefäßverengernden Wirkung des Serums und des Plasmas fanden und hieraus schlossen, daß im Serum nicht neue gefäßverengernde Substanzen, die dem normalen Blut fehlen, auftreten, sondern daß lediglich

1) Die in 0,2 ccm dieser Konzentration eingespritzte, am Präparat wirksame Menge Adrenalin ist = 0,000 000 02 mg!

2) Nachträglich stellten wir fest, daß schon P. Kaufmann (Über die vaso-konstriktorische Wirkung des Blutserums auf die Gefäßwand. Zentralblatt für Physiologie 1913, Nr. 27, S. 527) darauf hinwies, daß das unverdünnte Zitratplasma nach einigem Stehen eine Zunahme, bzw. das Neuauftreten gefäßverengernder Substanzen zeigt. Kaufmann nahm seine Versuche am künstlich durchströmten Kaninchenohr vor.

3) A. R. Cushny und J. A. Gunn, The action of serum on the perfused heart of the rabbit. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1913, 5. Bd., S. 1.

die aus dem Körperkreislauf entfernten und mit Salzlösung durchströmten Blutgefäße eine vorher nicht vorhandene hochgradige Reaktionsfähigkeit gegen Proteine, ja vermutlich gegen alle Kolloide erwerben. Nach unseren Ergebnissen liegt der Grund für die starke Gefäßverengung durch altes Plasma oder Serum in dem Neuauftreten vorher nicht oder nur in sehr viel geringerer Menge enthaltener Stoffe. Die von Cushny und Gunn beobachtete Zunahme der Empfindlichkeit der Herzblutgefäße gegen Proteine des Serums dürfte wohl mit der von uns schon früher wiederholt erwähnten sehr starken Steigerung der Empfindlichkeit der Froschblutgefäße gegen gefäßverengernd wirkende Körper identisch sein, und zwar gegen alle gefäßverengernden Körper, nicht nur in spezifischer Weise gegen die Blutproteine oder gegen Kolloide, sondern auch gegen die krystalloiden Alkaloide, wie Adrenalin, oder gegen anorganische Salze, wie Chlorbarium.

Wirkung des frisch entnommenen Arterienblutes auf die Froschgefäße.

Ehe die Frage nach der Natur der gefäßverengernd wirkenden Stoffe des frischen Blutes erörtert werden soll, seien einige Bestimmungen mitgeteilt, in denen an hochempfindlichen Präparaten diese Wirkung mit der Wirkung frisch bereiteter Adrenalinlösungen verglichen wurde. Diese Bestimmungen erlauben zwar noch nicht ohne weiteres positive Angaben über die Höhe des Adrenalingehaltes im Blut zu geben, aber sie sind geeignet, den möglicherweise vorhandenen Maximalwert mit viel größerer Genauigkeit als dies bisher der Fall war, festzulegen.

Die Zahl dieser Bestimmungen ist eine beschränkte. Da nämlich die gefäßverengernde Wirkung des frischen Blutes — geprüft wurde immer das Carotisblut urethannarkotisierter Kaninchen — eine außerordentlich geringe ist, zeigt die Mehrzahl der Präparate auf die Einspritzung des im Verhältnis 1:5 verdünnten Blutes keine Gefäßverengung. Für frisches Blut und nicht maximal empfindliche Präparate besteht also O'Connors Angabe, daß der Adrenalingehalt des ungeronnenen Blutes jenseits der Nachweisbarkeit liegt, zu Recht. Anders aber, wenn hochempfindliche Präparate verwendet werden, wie sie unter größeren Versuchsreihen hin und wieder auftreten, leider so selten, daß die Zahl der Bestimmungen klein bleiben mußte.

An diesen Ausnahmepräparaten, die auf eine Adrenalinkonzentration von 1:1 Milliarde oder darunter noch ansprechen, hat frisches Zitratblut vom Kaninchen einen sicheren gefäßverengernden Einfluß.

Versuch 1 (Fig. 3). 0,2 ccm einer Adrenalinlösung 1:10 Milliarden führt zu einer Gefäßverengung, die geringer ist als die durch frisches Zitratblut 1:10, 0,2 ccm, hervorgerufene Verengung. (Durch 5malige

Wiederholung der genannten Adrenalineinspritzung ließ sich feststellen, daß das Präparat in seiner Empfindlichkeit sich kaum, und zwar nach der negativen Seite hin, veränderte.)

Das unverdünnte Blut hatte also eine etwas stärkere Gefäßverengerung als eine Adrenalinlösung 1:1 Milliarde. (Daß die Wirkung der Lösung 1:10 Milliarden eine echte Adrenalinwirkung und

Fig. 3. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes 1:10, verglichen mit Adrenalinlösungen 1:100 Millionen, 1:1 Milliarde und 1:10 Milliarden, je 0,2 ccm.

nicht etwa eine Zitratswirkung ist, ergibt sich aus dem Vergleich mit der Wirkung der Lösung 1:100 Millionen und 1:1 Milliarde.)

Versuche 2 und 3 (Fig. 4). Diese beiden Versuche wurden am gleichen Präparat vorgenommen. Das auf das 5fache verdünnte Zitrats-

Fig. 4. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes (I und II), 1:5, verglichen mit Adrenalinlösungen 1:100 Millionen, 1:1 Milliarde und 1:10 Milliarden, je 0,2 ccm. (Zwischen 6,15 Uhr und 7,18 Uhr wurde Blut II noch mehrmals mit stets gleicher Wirkung eingespritzt; hier nicht reproduziert.)

blut des Kaninchens I wirkte etwas schwächer als das Zitratblut des Kaninchens II (zwei gleich verlaufende Prüfungen). Die aus hier nicht zu erörternden Gründen erst später vorgenommene Auswertung des Blutes II, wieder 0,2 ccm einer Verdünnung 1:5, ergab, daß die gefäßverengernde Wirkung a) weit schwächer, als die einer Adrenalin-Zitratlösung 1:1 Mil-

liarde, dagegen b) nahezu ebenso stark wie die einer Lösung 1 : 10 Milliarden war.

Die gefäßverengernde Wirkung des unverdünnten Blutes I war also etwa ebenso stark, die des unverdünnten Blutes II etwas stärker als die einer Adrenalinlösung 1 : 2 Milliarden.

Versuch 4 (Fig. 5). Das Zitratblut 1 : 5 eines neuen Tieres wirkte a) viel schwächer als Adrenalin 1 : 1 Milliarde, b) etwas stärker als Adrenalin 1 : 10 Milliarden und c) deutlich schwächer als Adrenalin 1 : 5 Milliarden. Hieraus folgt, daß dem unverdünnten Blut eine etwas stärkere Wirkung als einer Adrenalinlösung 1 : 2 Milliarden und eine deutlich schwächere als einer Lösung 1 : 1 Milliarde zukommt.

Fig. 5. Gefäßverengernde Wirkung frischen Carotisblutes 1 : 5, verglichen mit Adrenalinlösungen 1 : 1, 1 : 5 und 1 : 10 Milliarden, je 0,2 ccm.

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Versuchen schließen, daß das nicht geronnene, nicht über 20 Sekunden alte Blut aus der Carotis urethannarkotisierter Kaninchen mit Sicherheit nicht viel mehr Adrenalin, als einer Konzentration von 1 : 1 bis 1 : 2 Milliarden entspricht, enthalten kann. Alle in früheren Arbeiten am Froschpräparat oder mit anderen Methoden erhaltenen Werte, die, soweit sie überhaupt zu positiven Angaben führten, durchweg viel stärkere Konzentrationen nennen, sind durch methodische Fehler entstellt. Mit welcher Sicherheit in unseren Versuchen eine Adrenalinkonzentration im Blut von etwa 1 : 100 Millionen aufzufinden gewesen wäre, lehrt die Betrachtung der Fig. 3.

Erwähnt sei, daß wir gelegentlich eine erheblich stärkere gefäßverengernde Wirkung frischen Blutes fanden, so daß das unverdünnte Blut entsprechend einer Adrenalinkonzentration bis zu 1 : 100 Millionen wirkte. Zweifellos liegt der Grund dieser Ausnahmeresultate in einer besonderen Empfindlichkeit des verwendeten Präparates gegen im Blut vorhandene gefäßverengernde Stoffe. Denn bei solchen Präparaten wirkten alle Blutproben verschiedener Tiere übermäßig stark, während das gleiche Blut an anderen Präparaten diese starke Wirkung nicht zeigte.

3. Ist die gefäßverengernde Wirkung des Blutes eine Adrenalinwirkung?

Vor einer Entscheidung dieser Frage ist festzustellen, daß die Abnahme der durch das Präparat fließenden Flüssigkeitsmenge nach der Einspritzung des Blutes eine Wirkung chemischer, im Blute enthaltener Körper und nicht der Ausdruck physikalischer Eigenschaften des Blutes ist. Die Möglichkeit, daß die Viskosität des Blutes durch Verlangsamung der Geschwindigkeit des Flüssigkeitsdurchflusses eine aktive Gefäßverengung vortäuschen kann, ist abzulehnen. Denn am frisch hergestellten Präparat ist selbst unverdünntes Blut ganz wirkungslos; die Einflüsse der Viskosität können sich aber, da sie an die im Laufe des Versuchs nicht abgeänderten physikalischen Eigenschaften des Präparates gebunden sind, nicht nach anfänglicher Latenz erst später geltend machen. Weiter läßt sich durch einen chemischen Eingriff, wie weiter unten noch ausführlicher gezeigt werden soll, nämlich durch Ergotoxinvergiftung, die Reaktion des alten Präparates gegen frisches Blut vollständig unterdrücken, das Blut wirkt am ergotoxinvergifteten Präparat nicht mehr, obgleich weder die kapillaren Kräfte des Präparates noch die viskösen Werte des Blutes durch die Ergotoxinvergiftung abgeändert sein können.

Um aber jede Erörterung über Störung der Kurven durch Viskosität vollends überflüssig zu machen, wurden alle Blutproben nur in starker Verdünnung, meist in der Verdünnung 1:5, und nie in schwächerer Verdünnung, eingespritzt.

Da sich, wie oben gezeigt wurde, schon wenige Minuten nach Entnahme des Blutes aus dem Kreislauf eine Zunahme der gefäßverengernden Wirkung nachweisen läßt, liegt die Vermutung nahe, daß die bei dem frischen Blut beobachtete schwache gefäßverengernde Wirkung auf der Bildung neuer, im strömenden Blut des intakten Kreislaufes nicht vorhandener Substanzen während der von dem Beginn der Blutentnahme aus der Carotis des Tieres bis zur vollendeten Passage der Zitratblutverdünnung durch die Froschgefäße verstrichenden Zeit beruht.

Diesen Einfluß durch außerhalb des Körpers im Blut entstandene Substanzen suchten wir durch sehr schnelles Arbeiten möglichst klein zu halten: bis zur Einspritzung blieb das Blut nur 20 Sekunden in der Spritze. Aber da bis zum Maximum der Wirkung des eingespritzten Blutes, wie die Kurven zeigen, noch etwa eine Minute verstrich, ist eine Störung der Kurve durch neu entstandene, im Blute nicht präformiert enthaltener Stoffe nicht auszuschließen.

Die unmittelbare Entscheidung, ob die gefäßverengernde Wirkung des frischen Zitratblutes eine reine Adrenalinwirkung ist oder nicht, wäre sehr leicht dadurch zu bringen, daß man das frische Blut des normalen Tieres mit einer nach der Nebennierenexstirpation, oder nach der Nebennierenvenen-Unterbindung gewonnenen Blutprobe vergleicht: nur ersteres darf seine Wirkung zeigen, letzteres muß wirkungslos sein. Wir sind aber infolge des vorzeitigen Abbruches unserer Arbeit leider nicht mehr dazu gekommen, dieses einfache Experimentum crucis anzustellen. Es soll nachgeliefert werden.

Einen mittelbaren Beweis suchten wir auf folgenden Wegen zu liefern.

1. Durch Stewart und Harvey¹⁾, Kaufmann²⁾ und Pearce³⁾ ist bekannt, daß die Gifte Apokodein und Ergotoxin, die bekanntlich die Gefäßmuskulatur des Warmblüters gegen die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins unempfindlich machen, die Gefäßwirkung des Serums nicht unterdrücken. So war zu vermuten, daß nach der Durchströmung eines genügend empfindlichen Froschpräparates mit Ergotoxinlösung, die, wie Pearce zeigte, auch an den Froschgefäßen die Adrenalinverengerung aufhebt, der positive oder negative Ausfall einer Bluteinspritzung die Adrenalinnatur der gefäßverengernd wirkenden Substanz des frischen Blutes aufdecken mußte. Die im ungeronnenen Blut beim Stehen auftretenden Substanzen verhalten sich nämlich ebenso wie die bei der Gerinnung im Serum sich bildenden gefäßverengernden Körper: nach der Ergotoxinvergiftung des Froschgefäßsystems war altes Zitratblut oder -plasma noch wirksam. Trotzdem ließ sich die Differentialdiagnose zwischen Adrenalinwirkung und Wirkung sekundär entstandener, gefäßverengernder Stoffe durch Ergotoxin nicht durchführen. Denn der Unterschied in der Reaktion der ergotoxinvergifteten Froschgefäße gegen Adrenalin und sekundär entstandene Substanzen ist kein absoluter, sondern nur ein quantitativer; am ergotoxinvergifteten Frosch findet sich neben der völligen Unterdrückung der Adrenalinwirkung eine deutliche Abschwächung der Wirkung von altem Blut oder Plasma.

1) H. N. Stewart und S. C. Harvey, The vasodilation and vasoconstrictor properties of blood serum and plasma. *Journal of experimental Medicine* 1912, 16. Bd., S. 103.

2) P. Kaufmann, Über die vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums auf die Gefäßwand. *Zentralblatt für Physiologie* 1913, Nr. 27, S. 527.

3) R. G. Pearce, Studien über antagonistische Nerven. Nr. VII. *Zeitschrift für Biologie* 1913, 62. Bd., S. 243.

Fig. 6 zeigt, wie selbst bei sehr vorsichtiger Ergotoxinvergiftung des Präparates die Plasmawirkung abgeschwächt wird. Nach Festlegung der Wirkung einer Adrenalinlösung 1 : 20 Millionen und eines auf das Vierfache verdünnten Plasmas wurde das Präparat durch Durchleiten einer Ergotoxin-Ringer-Lösung vergiftet. $\frac{1}{4}$ Stunde später eingespritzte Plasmaverdünnung hatte eine deutlich geringere gefäßverengernde Wirkung als vor der Vergiftung, obgleich das Präparat nur so schwach vergiftet war, daß eine etwas später vorgenommene Einspritzung von Adrenalin 1 : 20 Millionen noch eine ganz schwache Wirkung äußerte.

Wenn wir also an einem unserer Präparate (Versuch 1) nach der Vergiftung mit Ergotoxinlösung 1 : 300000 ein völliges Ver-

Fig. 6. Ergotoxinvergiftung des Froschpräparates hebt die Adrenalinwirkung auf, die Plasmawirkung bleibt bestehen, wird aber abgeschwächt.

schwinden der am unvergifteten Präparat sehr deutlich ausgeprägten gefäßverengernden Wirkung ganz frischen Blutes (1 : 10, vgl. Fig. 3) sahen, so sind wir noch nicht berechtigt, diese Tatsache als Beweis für die Adrenalinnatur der gefäßverengernden Substanz des frischen Blutes hinzunehmen. Aber die Unwirksamkeit läßt zweifellos die Möglichkeit, daß wir an unseren hochempfindlichen Präparaten tatsächlich das Adrenalin des Blutes messen können, offen.

2. Dieser Möglichkeit den Charakter der Wahrscheinlichkeit zu geben, gelang uns auf anderem Weg. Wir versuchten, zu bestimmen, welche Adrenalin-konzentration im arteriellen Blut des Kaninchens zu erwarten ist. Wenn wir wissen, welche Adrenalin-menge aus den Nebennieren des Kaninchens in die Venen abgegeben wird, und wenn wir zweitens messen, wie stark in das Venenblut infundierte Adrenalinlösungen verdünnt werden, d. h. welche Adrenalin-konzentration im arteriellen Blut einer in der Zeiteinheit durch die Vene in den Kreislauf eingelaufenen Adrenalinmenge entspricht, muß

sich der normale Adrenalingehalt des arteriellen Blutes bei der physiologischen Dauerinfusion in die Nebennierenvenen hinein berechnen lassen.

4. Höhe der Adrenalinkonzentration im Arterienblut bei intravenösen Dauerinfusionen.

Die Adrenalinlösungen, die zur sicheren Haltbarmachung schwach sauer gemacht wurden, infundierten wir mit Hilfe des Straubsehen Infusionsapparates in ganz gleichbleibender Geschwindigkeit in die Ohr- oder Jugularvene urethannarkotisierter Kaninchen. Die Blutentnahme geschah aus dem Blutstrom der Carotis durch Punktion mit feiner Nadel, wie früher angegeben wurde, und wieder wurde so rasch mit den Zitratlösungen verdünnt, daß die Injektion in das Froschgefäßsystem spätestens 20—22 Sekunden nach der Entnahme aus dem Kreislauf stattfand. Da für jede Prüfung am Präparat nur 0,2 ccm Blut abgezapft wurde, konnten lange Versuchsreihen am gleichen Tier vorgenommen werden, ohne daß eine Schädigung durch Blutverlust zu befürchten gewesen wäre.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils nicht früher als $2\frac{1}{2}$ bis 3 Minuten nach Beginn der Dauerinfusion, d. h. erst zu einer Zeit, wo der zur Kontrolle häufig geschriebene Blutdruck eine ganz stationäre Erhöhung zeigte und demnach die Erhöhung der Adrenalin-konzentration des arteriellen Blutes ein konstantes neues Niveau eingenommen hatte. Nach jeder Blutentnahme wurde die Infusion, deren Menge gegen $\frac{1}{2}$ bis 2 ccm pro Minute und pro Kilo betrug, vorübergehend abgestellt, um den Kreislauf des Tieres nicht mit Adrenalin und Flüssigkeit zu überlasten.

Die Auswertung der während der Infusion erhaltenen Blutproben wurde nicht mit reinen Adrenalin-Ringer-Lösungen angestellt. Auf diesem Weg hätte nur die gefäßverengernde Gesamtwirkung des Infusionsblutes gemessen werden können, die sich aus dem Normalgehalt des Blutes an Adrenalin + eventuellen sonstigen gefäßverengernden Substanzen + endlich dem durch die Infusion einverleibten Adrenalin zusammensetzt. Wir mischten vielmehr zu den Vergleichsadrenalinlösungen normales, bei abgestellter Infusion gewonnenes Carotis-Zitratblut in solcher Menge hinzu, daß die Adrenalinlösungen den gleichen Blutgehalt (meist 1:5) und selbstverständlich auch den gleichen Zitratgehalt hatten, wie die Injektionen des Infusionsblutes. Auf diese Weise wurde der Normalgehalt des Blutes an gefäßverengernden Substanzen aus der Rechnung gehalten und einwandfrei nur das aus der Infusion herrührende Adrenalin gemessen.

Um die erhaltenen Werte besser vergleichen zu können, haben wir den Ergebnissen einen zahlenmäßigen Ausdruck gegeben. Als Verteilungsquotienten bezeichnen wir das Verhältnis zwischen der bei der Auswertung des Carotisblutes mit der Froschmethode in 1 ccm des strömenden Carotisblutes gefundenen Adrenalinmenge und der innerhalb einer Minute pro Kilo Tier infundierten Adrenalinmenge (also $Q = \frac{\text{Adrenalin in 1 ccm Blut}}{\text{Adrenalin, pro Min. und pro Kilo infundiert}}$). Die Menge des infundierten Adrenalins wurde so bemessen, daß das im Arterienblut kreisende Infusionsadrenalin an dem gerade zur Verfügung stehenden Präparat gut nachzuweisen war. Wir fanden:

Versuch 1 (Fig. 7). Während einer intravenösen Dauerinfusion mit 2,0 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 100 000 pro Minute und pro Kilo = 0,02 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo aus dem linken Ventrikel¹⁾

Fig. 7. Messung der Adrenalin-konzentration im Blut des linken Ventrikels bei einer Infusion von 0,02 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.
NB. Bei der 2. Kurve läuft das Kymographion schneller.

entnommenes Blut 1 : 5 wirkte etwa ebenso stark wie eine Adrenalinlösung 1 : 3 Millionen (+ Zusatz von normalem Ventrikelblut 1 : 5!). Die Adrenalin-konzentration des Ventrikelblutes während der Infusion betrug also 1 : 600 000, in 1 ccm war demnach 0,00166 mg enthalten. Der Verdünnungsquotient war 1 : 12.

Versuch 2 (Fig. 8). Die Infusion betrug 0,8 ccm der Lösung 1 : 100 000 pro Minute und pro Kilo = 0,008 mg pro Minute und pro

Fig. 8. Messung der Adrenalin-konzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,008 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

1) In diesem Versuch wurde statt des Carotisblutes Blut aus dem linken Ventrikel verwendet.

Kilo. Das 1:5 verdünnte frische Carotisblut wirkte a) deutlich stärker als Adrenalin 1:100 Millionen und b) genau so stark wie 1:50 Millionen. Das unverdünnte Blut enthielt also 1:10 Millionen Adrenalin, = 0,0001 mg pro Kubikzentimeter. Der Quotient war nur 1:80.

Versuch 3 (Fig. 9). Bei einem neuen Tier wird die gleiche Adrenalinmenge infundiert = 0,008 mg pro Minute und pro Kilo. Die

Fig. 9. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,008 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

Auswertung des 1:5 verdünnten Infusionsblutes gibt einen Adrenalinhalt von a) weniger als 1:25 Millionen und b) = 1:50 Millionen. Der Quotient ist derselbe wie bei 2, = 1:80.

Versuch 4 (Fig. 10). Ein neues Tier erhält 0,6 der Lösung 1:100000, = 0,006 mg pro Minute und pro Kilo. Das 1:5 ver-

Fig. 10. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,006 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

dünnte Infusionsblut wirkte a) stärker als Adrenalin 1:50 Millionen und b) ebenso wie Adrenalin 1:33 Millionen, d. h. das unverdünnte Blut enthielt pro Kubikzentimeter = 0,00015 mg. Der Quotient ist 1:40.

Versuch 5 (Fig. 11). Infundiert wurden mit einer Lösung 1:200000 die Menge von 0,004 mg pro Minute und pro Kilo. Das Blut 1:5

zeigte einen Adrenaliningehalt von 1 : 200 Millionen oder 1 ccm unverdünntes Blut enthielt 0,000025 mg. Der Quotient ist 1 : 160.

Fig. 11. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,004 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

Versuch 6 (Fig. 12). Am gleichen Tier wird 0,0025 mg pro Minute und pro Kilo infundiert. Das Blut 1 : 5 hat geringere Gefäßverengung zur Folge als Adrenalin 1 : 200 Millionen, dagegen ebenso

Fig. 12. Messung der Adrenalinkonzentration im Carotisblut bei einer Infusion von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo.

starke wie Adrenalin 1 : 400 Millionen. Im unverdünnten Blut befanden sich also pro Kubikzentimeter = 0,0000125 mg Adrenalin. Der Quotient hat den Wert 1 : 200.

Zusammenfassung der Infusionsversuche.

Versuch	Infundierte Adrenalinmenge pro Minute und pro Kilo	Adrenalin-konzentration im Carotisblut	Verdünnungs-quotient	Infusionswert von Versuch 1 = 1	Adrenalin im Blut von Versuch 1 = 1
1	0,02 mg	1 : 600 000	1 : 12	1	1
2	0,008 >	1 : 10 Millionen	1 : 80	0,4	0,06
3	0,008 >	1 : 10 >	1 : 80	0,4	0,06
4	0,006 >	1 : 6,6 >	1 : 40	0,3	0,12
5	0,004 >	1 : 40 >	1 : 160	0,2	0,015
6	0,0025 >	1 : 80 >	1 : 200	0,125	0,0075

Die Betrachtung der letzten drei Stäbe weist eindeutig darauf hin, daß bei der Dauerinfusion hoher Adrenalinmengen eine relativ viel höhere Adrenalinkonzentration im Blute auftritt, als bei der Infusion kleiner Adrenalinmengen. (Nur

der Versuch 4 fällt etwas aus der Reihe, wofür wir keine Erklärung wissen.)

Eine Stütze für die Richtigkeit des hohen Quotienten bei der Infusion starker Adrenalinlösungen findet sich bei Borberg¹⁾, der in einem Versuch die Blutkonzentration bei einer Infusion mit 0,03 mg Adrenalin pro Minute (leider ist das Gewicht des Tieres nicht angegeben) mit Hilfe der Froshbulbusmethode maß und den Wert von etwa 1:250000 fand. Hieraus würde sich, das Gewicht des Kaninchens zu 1 oder 2 kg angenommen, ein Quotient von etwa 1:8 bzw. 1:4 berechnen. (Nebenbei sei darauf hingewiesen, daß Borberg bei Infusionen mit weniger als 0,03 mg Adrenalin pro Minute mit der Froshangenmethode im arteriellen Blute kein Adrenalin mehr nachweisen konnte, ein schlagender Beweis für die Unterlegenheit dieser Methode gegen die Froshdurchströmungsmethode.) Ein ebenfalls sehr hoher Quotient, wie in Borbergs Versuch, berechnet sich aus einem weiteren Versuch, den O'Connor²⁾ veröffentlichte. O'Connor infundierte 0,7 ccm einer Lösung 1:100000 = 0,007 mg pro Minute und pro Kilo und fand bei der Auswertung des Carotisplasmas am Froshpräparat die hohe Konzentration von etwa 1:1 Million, so daß der Quotient etwa 1:7 beträgt.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die Tatsache, daß schwache Adrenalininfusionen die Adrenalinkonzentration des Blutes relativ außerordentlich viel weniger erhöhen als starke Infusionen — ist doch die Konzentration in unserem letzten Versuch nur etwa $\frac{1}{16}$ der nach dem ersten Versuch zu erwartenden — könnte in einer Abhängigkeit der adrenalinzerstörenden Fähigkeit der Blutgefäße von der absoluten Höhe der sie umgebenden Adrenalinkonzentration oder mit anderen Worten vom Zustand ihrer Funktion (geringe Tonuszunahme bei kleiner und maximaler Tonuszunahme bei starker Infusion) liegen.

In mehreren Versuchen haben wir deshalb die Fähigkeit der Blutgefäße, das in ihnen kreisende Adrenalin zu zerstören, direkt gemessen.

Adrenalinzerstörung im Kreislauf.

Ein Ausdruck für die adrenalinzerstörende Kraft des Kreislaufes ist das Verhältnis zwischen den Adrenalinkonzentrationen im peripheren Arterien- und im venösen Herzblut. Die Bestimmung der

1) N. C. Borberg, Das Adrenalin und der Nachweis desselben. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1912, 27. Bd., S. 341.

2) J. M. O'Connor, Über den Adrenalinegehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195.

Konzentration im Arterienblut erfolgte genau wie oben erwähnt wurde. Zur Messung des Adrenaliningehaltes im Infusionsvenenblut wurde bei der Auswertung statt des Carotisblutes Venenblut zugesetzt.

In diesen Versuchen wurde trotz starker Differenz der Quotienten die Adrenalinkonzentration im Blut bei der Passage durch die Kapillaren bis auf fast unmeßbare Werte vermindert. Die Adrenalinzerstörung im Kreislauf scheint also von der absoluten Höhe der Adrenalinkonzentration, d. h. vom Kontraktionszustand der Gefäße unabhängig zu sein.

Dies Resultat war zu erwarten. Denn wenn ein größerer Bruchteil des in den Arterien vorhandenen Adrenalins in die Venen gelangen würde, müßte der Blutdruck bei Dauerinfusion von Adrenalin kontinuierliche Steigerung zeigen. Dies ist aber bekanntlich selbst bei sehr starken Infusionen nicht der Fall, sondern das erhöhte Blutdruckniveau verläuft horizontal.

Aus der sehr großen Differenz, die zwischen dem Adrenaliningehalt des Carotisblutes und des Venenblutes bei Infusionen besteht, folgt, daß

Fig. 13. Gefäßverengernde Wirkung von Carotisblut 1:5; *a* vor der Infusion, *b* während der Infusion (= weißer Strich) von 0,006 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo, *c*—*e* nach Abstellen der Infusion; *b*—*e* wurde bei bzw. nach verschiedenen Infusionen, die zeitlich mehrere Minuten auseinander lagen, erhalten.

das Adrenalin nach Abstellen der Infusion sehr rasch aus dem Kreislauf verschwinden muß. Die Geschwindigkeit der Adrenalinzerstörung nach Infusionen wurde in einigen Versuchen an Kaninchen zur Ergänzung früherer Versuche¹⁾ genauer verfolgt: Wir entnahmen Blutproben in den verschiedenen Stadien des Druckabfalles nach Abstellen der Infusion und fanden bei der sofortigen Injektion dieser Blutproben in das Froschpräparat,

Fig. 14. Gefäßverengernde Wirkung des Carotisblutes und Blutdruckwirkung nach 0,1 mg Adrenalin; 1 normal (1:5), 2 auf der Höhe der Blutdrucksteigerung (1:20), 3 während des Absinkens des Blutdruckes (1:5), 4 zur Zeit der sekundären Blutdrucksenkung (1:5); 1 und 4 wurden während der reproduzierten Blutdruckkurve gewonnen, 2 und 3 bei zwei anderen gleich wirkenden Adrenalininjektionen, etwa $\frac{1}{4}$ Stunde später; 2 wirkte etwa ebenso stark wie Adrenalin (+ Normalblut 1:20) 1:100 Millionen.

daß der Adrenalingehalt nach Beendigung der Infusion sofort absinkt. Wenn der Blutdruck die Normalhöhe kreuzt, ist keine oder nur eine sehr geringe Vermehrung des Adrenalingehalts im Blut gegenüber dem Normalwert vor der Infusion zu beobachten; zur Zeit der sekundären Senkung ist das Adrenalin stets verschwunden (siehe Fig. 13). Dies gilt auch für die Injektion kleiner und mittlerer Adrenalingaben (0,1 mg), wie wir

1) P. Trendelenburg, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161.

Fig. 15. Gefäßverengernde Wirkung des Carotisblutes und Blutdruckwirkung nach 1 mg Adrenalin (Kaninchen, 1,6 kg); 1 normal (1:5, oben Kurve), 2 unmittelbar nach der Injektion (1:100), 3 bei der Kreuzung des Normalwertes (1:5), 4 nach der sekundären Senkung (1:5). Die Blutentnahmen erfolgten fortlaufend nach einmaliger Adrenalininjektion. Zwischen 3 und 4 wurde der Druck am Froeschpräparat vorübergehend erhöht (nicht reproduziert).

es schon früher bei der Verwendung von Blutserum feststellen konnten¹⁾ (siehe Fig. 14).

Bei der Injektion großer Adrenalinindosen (1 mg) sind die Ergebnisse dagegen andere: zu der Zeit, wo der Blutdruck den Normalwert kreuzt, ist noch sehr viel Adrenalin im Blut enthalten, und auch nach den definitiven Wiedereinstellen auf die Ausgangshöhe ist die Adrenalinvermehrung noch deutlich vorhanden (siehe Fig. 15). Unsere Versuche mit großen Adrenalinindosen sind somit eine Bestätigung der Experimente Ehrmanns und Kahns²⁾.

Eine sichere Erklärung dieses auffallenden Unterschiedes ist zur Zeit noch unmöglich. Auf Grund unserer erwähnten Versuche, in denen wir den Adrenalingehalt des Venenblutes bei starken Dauerinfusionen maßen und außerordentlich niedrig fanden, halten wir es für ausgeschlossen, daß die Blutgefäße nach der Injektion einmaliger hoher Adrenalinindosen die Fähigkeit verlieren, das Adrenalin zu zerstören. Wahrscheinlich erlahmt vielmehr einer der beiden die Blutdruckhöhe beherrschenden Faktoren, das Gefäßsystem oder das Herz. Die folgenden Herzvolumenkurven, die bei Dauerinfusionen aufgenommen wurden, sprechen für Herzinsuffizienz; ob auch die Blutgefäßmuskulatur unter dem Einfluß stärkster Adrenalinwirkung schließlich erlahmt, ist noch durch okometrische Versuche zu untersuchen.

Ein zweiter Weg, auf dem man zu einer Erklärung der Differenzen der Quotienten bei verschiedenen starken Infusionen gelangen könnte, wird durch eine Betrachtung der Kreislaufdynamik bei Adrenalin-dauerinfusion gewiesen.

Die starken Adrenalinkonzentrationen bewirken eine hochgradige Verengung der Gefäße und Blutdrucksteigerung. Durch diese muß der Blutkreislauf dann stark verlangsamt werden, wenn das Produkt aus Herzfrequenz und Herzschlagvolumen absinkt. Die Herzfrequenz wird aber, solange die nervösen Bahnen zum Herzen nicht unterbrochen sind, bekanntlich durch Vagusreizung stark vermindert. So kann ein Absinken der Kreislaufgeschwindigkeit nur durch eine Zunahme der Schlagvolumina verhindert werden.

1) P. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1910, 63. Bd., S. 161. In dieser Arbeit habe ich leider übersehen, daß Elliott (The action of adrenalin. Journal of Physiology 1905, 32. Bd., S. 401) schon festgestellt hatte, daß das Blut von Katzen nach Rückkehr des durch Adrenalin gesteigerten Blutdrucks nahezu kein Adrenalin mehr enthält (Prüfung am Blutdruck eines zweiten Tieres).

2) R. H. Kahn, Weitere Untersuchungen zur Adrenalinämiefrage. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie 1912, 144. Bd., S. 396.

Schlagvolumina des Herzens bei Adrenalininfusionen.

Wir registrierten das Herzventrikelvolumen von Kaninchen in der bekannten Weise: das Herz der künstlich respirierten Tiere wurde in eine Glashalbkugel eingeführt, über deren Basis eine Gummimembran gebunden war; in diese Membran wurde ein Loch von der Größe, daß sich das Herz bis zur Atrioventrikulargrenze einschieben ließ, eingebracht. Die Volumschwankungen der in der Glashalbkugel eingeschlossenen Luft, die durch ein Glasrohr mit dem Registrierinstrument (ein aus Deckgläschen zusammenge kitteter, auf Wasser schwimmender und an einem Hebel befestigter Glaskasten) verbunden wurde, wurden aufgezeichnet.

Sehr starke Adrenalininfusionen (entsprechend dem oben erwähnten Versuch 1) führten überraschenderweise zu einer sehr starken Verkleinerung der Ventrikelvolumina (siehe Fig. 16). Da gleichzeitig die Pulsfrequenz stark absinkt — in dem wiedergegebenen Versuch fand sich ausnahmsweise eine geringe Beschleunigung —, folgt, daß der Kreislauf durch die Infusion sehr erheblich verlangsamt worden ist.

Auch noch bei mittlerer Infusionsstärke, z. B. von

0,0055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (dies entspricht etwa dem Versuch 4 mit dem Quotienten 1 : 40), ist eine deutliche Ver-

Fig. 16. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,013 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei ↓ Beginn der Infusion. Das rechte Kurvenstück wurde 3 Minuten nach Ende der Infusion aufgenommen. Eichung siehe Fig. 17. Starke Abnahme der Schlagvolumina bei geringer Frequenzzunahme (von 274 auf 300 in der Minute).

Fig. 17. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,0055 mg Adrenalin pro Kilo und pro Minute. Bei ↑ Beginn der Infusion. Abnahme der Schlagvolumina auf etwa $\frac{2}{3}$ des Normalwertes bei Absinken der Frequenz von 254 in der Minute auf 240. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer.

minderung der Herzschlagvolumina zu beobachten (Fig. 17), und selbst 0,0032 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo war in einem Versuch (siehe Fig. 18) von geringer abschwächender Wirkung.

Fig. 18. Herzplethysmogramm eines Kaninchens bei einer Infusion von 0,0032 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei ↑ Beginn der Infusion. Geringe Abnahme der Schlagvolumina und Abnahme der Frequenz von 230 auf 220 in der Minute. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer.

Das Herz des Kaninchens ist also nicht imstande, die durch die Adrenalinblutdrucksteigerung bewirkte Frequenzabnahme durch eine Vergrößerung der Schlagvolumina so zu kompensieren, daß das Produkt aus Frequenz und Schlagvolumen auf der alten Höhe bliebe. Dieses nimmt vielmehr infolge Abnahme der diastolischen Dehnung stark ab, d. h. die Kreislaufgeschwindigkeit wird während der Infusion stärker blutdrucksteigender Adrenalin Dosen sehr wesentlich verlangsamt. In der Zeiteinheit strömt also bei starken Infusionen weit weniger Blut an der Injektionskanüle vorbei, wodurch das in der Zeiteinheit infundierte Adrenalin in einer geringeren absoluten Blutmenge vermischt wird, als bei schwachen Infusionen, die die Kreislaufgeschwindigkeiten nicht beeinflussen. Dies heißt aber, daß bei starken Infusionen ein großer, bei schwachen ein kleiner Quotient gefunden werden muß, wie es nach der oben mitgeteilten Tabelle ja tatsächlich der Fall war.

Über die kreislaufverlangsamende Wirkung stärkerer Adrenalin Dosen finden wir nur eine isolierte Angabe von Tigerstedt und Airila¹⁾, die die durch die Aorta eines Kaninchens strömende Blutmenge mit der Stromuhr maßen, und nach intravenöser Adrenalininjektion von etwa 0,13 mg pro Kilo ein Absinken der die Aorta in der Minute und pro Kilo Gewicht durchströmenden Blutmenge auf etwa $\frac{1}{5}$ fanden (von 47 ccm auf 9 ccm, nachdem der Blutdruck von 77 mm auf 165 mm Hg gestiegen war). Das Resultat deckt sich also mit unseren Ergebnissen: Das Kaninchenherz hat nicht die Fähigkeit, bei stärkeren, durch Adrenalin bewirkten Blutdrucksteigerungen die Kreislaufgeschwindigkeit auf dem normalen Wert zu halten.

Ganz anders wie das Kaninchenherz verhält sich das Katzenherz. Bei der Infusion selbst sehr stark blutdrucksteigernder Adrenalinmengen, wie z. B. von 0,055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (siehe Fig. 19) findet sich nicht die beim Kaninchen beobachtete relative Herzinsuffizienz, sondern, im Gegenteil, es wird das Schlagvolumen des Herzens so kräftig vermehrt, daß die Pulsverlangsamung überkompensiert wird. Der Kreislauf wird also erheblich beschleunigt! Die herzfördernde Wirkung tritt auch bei den auf den Blutdruck nur ganz wenig einwirkenden Infusionen regelmäßig in Erscheinung (siehe Fig. 20), so daß auch bei diesen die Kreislaufgeschwindigkeit erhöht wird; bei Kaninchen dagegen haben wir in unseren, allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen mit schwachen Infusionen nie eine Zunahme der Schlagvolumina gesehen.

1) C. Tigerstedt und Y. Airila, Über die Einwirkung des Pituitrins auf die durch die Aorta strömende Blutmenge. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1913, 30. Bd., S. 303.

Fig. 19. Herzplethysmogramm einer Katze bei einer Infusion von 0,055 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Bei $\uparrow$ Beginn der Infusion. Starke Zunahme der Schlagvolumina bei Frequenzabnahme von 166 auf 150 in der Minute. (Im Beginn des Volumkurvenanstiegs wurde der registrierende Hebel gesenkt.) Blutdruck (Quecksilbermanometer): normal 60 mm, auf der Höhe der Infusionswirkung am Ende der Kurve 200 mm Hg. ($\frac{1}{2}$ der Originalgröße.)

Fig. 20. Herzplethysmogramm einer Katze bei einer Infusion von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo. Das rechte Kurvenstück wurde 3 Minuten nach Ende der Infusion aufgenommen. Zunahme der Schlagvolumina und Zunahme der Frequenz (von 170 in der Minute auf 188). Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer. ($\frac{1}{2}$ der Originalgröße.)

Nach den mitgeteilten Versuchen bietet die Erklärung der relativen Höhe der Quotienten bei starken Infusionen keine Schwierigkeiten mehr. Dagegen ist der bei den schwachen Infusionen gefundene absolute Wert des Quotienten noch kurz zu diskutieren. Der bei der Infusion von 0,0025 mg gefundene Quotient ist 1:200, d. h. das innerhalb einer Minute infundierte Adrenalin wird in 200 ccm Blut wiedergefunden. Hiernach müßten in der Minute und pro Kilo 200 ccm Blut durch das Herz befördert sein.

Nach Tigerstedt¹⁾ befördert aber das normale Kaninchenherz in der Minute pro Kilo Körpergewicht durchschnittlich nur 51 ccm Blut. Danach wäre für den ungestörten Kreislauf ein Quotient von 1:51 zu erwarten.

Wenn wir bei unseren Adrenalinmessungen trotzdem einen weit niedrigeren Quotienten fanden, so liegen zwei Erklärungsmöglichkeiten vor. Einmal könnte eine Beschleunigung des Kreislaufs durch die schwachen Infusionen eingetreten sein. Wie schon oben erwähnt wurde, ist diese aber bei Kaninchen — im Gegensatz zur Katze — nicht nachzuweisen (siehe auch Fig. 18).

So bleibt noch die Annahme, daß ein Teil des Adrenalins zwischen der Stelle, an der es von dem Kreislauf aufgenommen wird und der Stelle, an der wir die Adrenalinkonzentration des Blutes messen, zerstört wird, übrig.

Da Adrenalin im Blut oder in Blut- und Serumverdünnungen bei Körpertemperatur stundenlang ohne Wirksamkeitsverlust haltbar ist, müßte der Adrenalinverlust bei der Passage des Adrenalins durch die Kapillaren des kleinen Kreislaufs sich ereignen.

Die Adrenalinzerstörung in den Lungen müßte sich beim Umschalten einer Dauerinfusion in den vor und in den hinter dem Lungenkreislauf gelegenen Teil der Zirkulation am Verhalten des Blutdrucks leicht nachweisen lassen. Ein Schenkel des gegabelten Infusionsschlauches wurde in die Jugularvene geleitet, der zweite Schenkel dagegen durch eine Punktionsnadel mit dem linken Vorhof des Herzens verbunden: der Blutdruck erreicht bei der Infusion in die Jugularvene, d. h. bei der Passage des Adrenalins durch die Lungen, ganz die gleiche Höhe, wie bei direktem Einleiten der Lösung in den arteriellen Teil der Gefäßbahn (siehe Fig. 21). (Der Versuch wirkt besonders überzeugend dann, wenn man eine dritte Verbindung vom Infusionsapparat in den peripheren Teil des Portal-

1) R. Tigerstedt, Studien über die Blutverteilung im Körper. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1892, 3. Bd., S. 145.

kreislaufes [in eine Vena mesenterica] herstellt: Infusionen von Adrenalin sind nun unwirksam oder nur sehr schwach wirksam, wie schon von Langlois¹⁾ und von Elliott²⁾ gezeigt wurde, da das Adrenalin in der Leber weitgehend zerstört wird.)

Eine Zerstörung von Adrenalin findet also in den Lungen nicht statt, sondern unsere Versuche decken sich mit den Ergebnissen, die Elliott anführt. Elliott ließ adrenalinhaltiges Blut 7 mal durch eine isolierte Katzenlunge strömen und fand bei der Prüfung

Fig. 21. Adrenalininfusion von 0,006 mg pro Minute und pro Kilo a) hinter den Lungenkreislauf (linker Vorhof), b) vor den Lungenkreislauf (V. jugularis). Die vorübergehende Senkung nach dem Umschalten der Infusion in die Jugularvene ist durch den längeren Weg, den das Adrenalin vor Eintritt in die Arterien des großen Kreislaufes zurückzulegen hat, bedingt.

von Blutproben eine so geringe Adrenalinabnahme, daß er eine Zerstörung von Adrenalin im Lungenkreislauf ablehnt.

Die Differenz zwischen den von uns bei schwachen Infusionen gefundenen Quotienten 1 : 160 bzw. 1 : 200 und dem nach Tigerstedts Zahlen zu erwartenden Quotienten von etwa 1 : 50 können wir demnach nicht erklären, vielleicht spielen in den letzten beiden Infusions-

1) M. P. Langlois, Du foie comme organe destructive de la substance active des capsules surrénales. Comptes rendus de la Société de Biologie 1897, 10. Reihe, 4. Bd., S. 571.

2) T. R. Elliott, The action of adrenalin. Journal of Physiology 1905, 32. Bd., S. 401.

versuchen individuelle Schwankungen eine Rolle, derart, daß die Blutzirkulation eine abnorm rasche war. Da sich aber andererseits nach der Tigerstedtschen Zahl für das Kaninchenblut eine Adrenalin-konzentration ergibt, die sicher viel zu hoch ist (siehe unten), halten wir die Möglichkeit, daß der durch die Stromuhrversuche von Tigerstedt erhaltene Mittelwert zu klein ist, nicht für ausgeschlossen.

Zur rechnerischen Ermittlung der im arteriellen Blut des Kaninchens zu erwartenden Adrenalin-konzentration ist nun noch die Größe der Adrenalinsekretion aus den Nebennieren des Kaninchens zu bestimmen.

Unter den Experimenten, in denen die Adrenalinabgabe aus den Nebennieren des Kaninchens gemessen worden ist, leiden die älteren unter der damals noch ungenauen Nachweismethodik. Ehrmann¹⁾ erhielt mit der Froshbulbusmethode einen Adrenaliningehalt von 1 : 1 Million bis zu 1 : 10 Millionen im Nebennierenblut des Kaninchens, während Waterman und Smith²⁾ einen etwa fünffach niedrigeren Wert beobachteten. Borberg³⁾, der ebenfalls mit der Froshbulbusmethode arbeitete, fand dagegen etwas höhere Werte: bei einer Ausströmungsgeschwindigkeit von etwa 1 ccm pro Minute lag die Adrenalin-konzentration zwischen 1 : 250000 und 1 : 1 Million (= 0,004 — 0,001 mg pro Minute und pro Tier). O'Connor⁴⁾ bestimmte den Gehalt des Nebennierenvenenplasmas des Kaninchens mit der Froshmethode und erhielt Konzentrationen von 1 : 1 bis 1 : 5 Millionen (meist von 1 : 2½ Millionen) bei einer Ausflußgeschwindigkeit von etwa 0,7 ccm pro Minute (= 0,0007 bis 0,00014 mg Adrenalin pro Minute, pro Tier).

Wir fanden in eigenen Versuchen, in denen wir so wie die genannten Autoren den Adrenaliningehalt des aus der Cava inferior, nach Unterbindung der Nierenvenen sowie des peripher und des zentral von der Nebennierenveneneinmündungsstelle gelegenen Abschnitts der Cava, ausströmenden Blutes am Kaninchenblutdruck maßen, daß die O'Connorschen Werte richtig sein dürften: in der Minute strömten

1) R. Ehrmann, Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1906, 55. Bd., S. 39.

2) N. Waterman und H. J. Smith, Nebenniere und Sympathikus. Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie 1908, 124. Bd., S. 198.

3) N. C. Borberg, Das chromaffine Gewebe. Skandinavisches Archiv für Physiologie 1913, 28. Bd., S. 91.

4) J. M. O'Connor, Über den Adrenaliningehalt des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 67. Bd., S. 195. Über die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnikus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1912, 68. Bd., S. 383.

aus den beiden Nebennieren etwa 0,00015—0,0002 mg Adrenalin pro Kilo. Eine genaue Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle erübrigt sich, da diese Bestimmungen nur Annäherungswerte geben können. Denn durch den operativen Eingriff leidet beim Kaninchen der Blutdruck so stark, daß die aus den Nebennieren abströmende Blutmenge sicher sehr gestört ist. Nach O'Connors¹⁾ Beobachtung sinkt aber die absolute Adrenalinmenge, die in der Zeiteinheit in den Kreislauf gelangt, mit fallender Ausströmungsgeschwindigkeit stark ab. (Bei der Katze liegen nach eigenen Versuchen²⁾ die Verhältnisse anders, bei ihnen bleibt die absolute Adrenalinmenge, die in der Zeiteinheit aus der Nebenniere in das Blut fließt, bei Blutdrucksenkung nur wenig hinter den Normalwerten zurück.) Demnach scheint der Wert von 0,00015—0,0002 mg Adrenalin pro Kilo und Minute ein zu kleiner zu sein.

Zum Vergleich seien die bei anderen Tieren sezernierten Adrenalinmengen erwähnt. An der Katze entströmt pro Minute und Kilo aus der linken Nebenniere 0,0003 bis 0,0008 mg Adrenalin, im Durchschnitt von fünf Versuchen 0,0005 [Trendelenburg²⁾, Messung am Froschpräparat]. Unter der Annahme, daß beide Nebennieren gleiche Adrenalinmengen sezernieren, würde demnach in den Kreislauf 0,001 mg Adrenalin pro Minute und Kilo gelangen. (Dieser Wert ist etwas zu hoch, da die Messung am Froschpräparat seinerzeit mit Serum statt mit frischem Blut vorgenommen wurde.)

Für den Hund liegen Bestimmungen von Popielski³⁾ und Hoskins und McClure⁴⁾ vor. Popielski sah nach Lösen einer temporären Aortenkompression am Zwerchfell eine Drucksteigerung, die er als Wirkung des während der Blutzirkulationsunterbrechung in den Venenräumen der Nebennieren angestauten Adrenalins deutet. Er vergleicht diese Drucksteigerung mit der durch intravenöse Adrenalininjektionen ausgelöst und kommt zum Schluß, daß beim Hund 0,0039 mg pro Minute und pro Kilo sezerniert werden. Genauer dürften aber die Angaben von Hoskins und McClure sein. Sie entnahmen aus der Cava das isolierte Nebennierenvenenblut und maßen seinen Adrenaliningehalt am Kaninchendarm. Als Mittel von fünf Versuchen ergab sich eine Adrenalinsekretion von 0,00025 mg pro Minute und pro Kilo. Weniger sicher scheint uns ein zweiter, von denselben Autoren auf anderem Weg erhaltener Wert zu sein. Sie bestimmten bei Hunden die minimal wirksame Adrenalindose

1) l. c. 68. Bd., S. 384.

2) P. Trendelenburg, Zur Physiologie der Nebennieren. Einfluß des Blutdruckes auf die Adrenalinsekretion. Zeitschrift für Biologie 1911, 57. Bd., S 90.

3) L. Popielski, Über die innere Sekretion der Nebenniere. Pflügers Archiv 1911, 139. Bd., S. 571.

4) R. G. Hoskins und C. W. McClure, The adrenal glands and the blood-pressure. Archives of internal Medicine 1912, 10. Bd., S. 343.

vor und nach der Nebennierenexstirpation und halten die Differenz — fast stets sind nach der Nebennierenentfernung zum Erzielen einer Blutdruckerhöhung größere Infusionswerte nötig — für einen Ausdruck der normalerweise aus den Nebennieren strömenden Adrenalinmenge. Diese Differenz betrug im Mittel von neun Versuchen 0,00013 mg pro Kilo, bei einer Infusionsdauer von 1 Minute.

Tabelle.

Aus den Nebennieren ausströmende Adrenalinmenge, in mg; pro Minute:

		pro Kilo	pro Tier
Borberg	Kaninchen	—	0,004—0,001
O'Connor	»	—	0,0007—0,000 14
Trendelenburg	»	0,000 15—0,0002	—
»	Katze	0,0006—0,0016	—
Popielski	Hund	0,0039	—
Hoskins und Mc Clure	»	0,000 25	—
» » »	»	0,000 13	—

Legen wir nun die von uns am Kaninchen gefundenen Sekretionsmengen von 0,00015 bis 0,0002 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo und unseren niedrigsten Quotienten von 1:200 der Berechnung zugrunde, so erhalten wir für 1 ccm Blut 0,00000075 bis 0,000001 mg Adrenalin, d. h. die Adrenalinkonzentration würde 1:1,2 bis 1:1 Milliarde betragen. Dieser Wert würde sehr gut zu den anfangs erwähnten Messungen des Adrenaliningehaltes im Karotisblut von Kaninchen stimmen; es ergab sich ja, daß die Blutproben ebenso stark wirkten, wie Adrenalinlösungen der Konzentration 1:1 bis 2 Milliarden.

Dagegen führt die Berechnung bei Verwendung des Tigerstedtschen Wertes (51 ccm vom Herzen beförderte Blutmenge, pro Kilo und pro Minute) zu falschen Ergebnissen. Sie ergibt eine Adrenalinkonzentration von 1:250 bis 1:300 Millionen¹⁾. So starke Konzentra-

1) O'Connor stellte eine ähnliche Betrachtung an. Er fand, daß aus den Nebennieren 0,7 ccm Blut mit einer Adrenalinkonzentration von 1:1 Million ausströmt. Die Verdünnung des Nebennierenvenenblutes im Kreislauf läßt sich leicht berechnen, denn nach Tigerstedt kann der Durchschnittswert für das Pulsvolumen des Kaninchens zu 0,7 ccm angenommen werden. Zur Berechnung der im peripheren Blut strömenden Adrenalinkonzentration braucht man also die Nebennierenblutkonzentration nur durch die mittlere Minutenpulszahl, 187, zu dividieren. — Diese Zahlenangaben (0,7 ccm und 187 Pulse) finden sich jedoch nicht an der zitierten Stelle (Skandinav. Archiv für Physiologie 1891, 3. Bd., S. 233). Sie dürften aus Nicolais Tabelle (Nagels Handbuch der Physiologie 1909, S. 750)

tionen sind aber, wie aus den oben wiedergegebenen Versuchen folgt, mit Sicherheit nicht als Normalwerte des Carotisblutes zu betrachten. Ob der Grund für die zu hohen Werte in einer zu kleinen Kreislaufzahl (s. o.) liegt, oder ob die im Nebennierenblut nachgewiesenen Adrenalinmengen die Normalwerte überschreiten, wagen wir nicht zu entscheiden. Doch sei darauf hingewiesen, daß die normaliter aus den Nebennieren strömenden Adrenalinmengen vielleicht weit niedriger sind, als wir sie nach der zur Gewinnung des Nebennierenblutes notwendigen Operation finden; die Adrenalinsekretion steht unter dem Einfluß des Splanchnikus, dessen Erregungszustand durch die Operation möglicherweise stark gesteigert ist.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung.

Es ist bisher noch nicht gelungen, den wahren Adrenaliningehalt des arteriellen Blutes zu messen. Auch die in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche können noch keine endgültige Antwort über die absolute Höhe der Adrenalinkonzentration im Blut geben. Aber sie berechtigen zu der Behauptung, daß diese Konzentration im normalen Kaninchencarotisblut sicher nicht stärker als 1:1 bis 1:2 Milliarden ist.

Denn wenn wir die Wirkung von ganz frisch dem Tier entnommenem Carotisblut — nur solches eignet sich zur biologischen Adrenalinmessung an überlebenden Gefäßpräparaten, da sich schon bei kurzem Stehen, auch des ungerinnbar gemachten Blutes rasch nicht adrenalinartige gefäßverengernde Substanzen bilden — mit Adrenalinlösungen an den leider nur selten zur Beobachtung gelangenden, extrem empfindlichen Froschpräparaten vergleichen, so finden wir, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutes eine über-raschend geringe ist, und daß sie den oben genannten Konzentrationen entspricht.

Wahrscheinlich ist die Adrenalinkonzentration aber noch kleiner, da ein Teil der gefäßverengernden Wirkung des Blutes wohl sicher durch jene nicht adrenalinartigen Körper, die sich nach der Entnahme des Blutes rasch bilden, ausgelöst sein dürfte; denn nach der Blutentnahme verstreichen bis zum Moment der Injektion noch etwa 20 Sekunden, bis zum Einfließen in die Kapillaren des Präparates mindestens $\frac{3}{4}$ —1 Minute.

übernommen sein, wo die Tigerstedtschen Werte mit den angeführten Zahlen unrichtig wiedergegeben sind. Tatsächlich fand Tigerstedt in der erwähnten Arbeit als mittleres Pulsvolumen des Kaninchens 0,43 ccm (S. 227) und als mittlere Pulsfrequenz 32,2 in 10 Sekunden = 193,2 in der Minute.

Die im Blute des Kaninchens zu erwartende Adrenalinkonzentration suchten wir auf zwei Wegen zu ermitteln. Es wurde zunächst einmal festgestellt, wie stark in eine Vene des Körpers infundiertes Adrenalin verdünnt wurde. Da die Dauerinfusion starker Lösungen infolge von Herzinsuffizienz zu sehr starker Kreislaufverlangsamung führt, so daß das in der Zeiteinheit infundierte Adrenalin von einer relativ kleinen Blutmenge aufgenommen wird, wodurch die Adrenalinkonzentration relativ sehr hoch wird, können nur die Bestimmungen mit schwachen Infusionen für die Berechnung verwertet werden. Wir fanden, daß sich das in einer Minute pro Kilo Körpergewicht infundierte Adrenalin (bei kleiner absoluter Menge) in 160—200 ccm Blut wieder findet. Da die Adrenalinsekretion der Nebennieren wenigstens annähernd bestimmbar ist — wir fanden 0,00015 bis 0,0002 mg pro Minute und pro Kilo — war etwa die Konzentration von 1:1 Milliarde zu erwarten.

Eine viel höhere Konzentration ergibt die Berechnung unter Zugrundelegung der Tigerstedtschen Zahlen: Nach Tigerstedt fördert das Kaninchenherz etwa 50 ccm Blut pro Kilo und pro Minute, in dieser Blutmenge würde also die obengenannte Nebennierenadrenalinmenge aufgenommen, die Konzentration müßte also bei 1:250 Millionen liegen. Ob der Fehler dieser Berechnung in einer zu niedrigen Fördermenge, wie sie Tigerstedt erhalten hat, oder, wie wir eher vermuten möchten, in einer Unrichtigkeit der gemessenen Nebennieren-Adrenalinmengen liegt, konnte nicht entschieden werden.

Lassen sich nun aus der Tatsache, daß die Adrenalinkonzentration im normalen Arterienblut bestenfalls 1:1 Milliarde bis 1:2 Milliarden beträgt, Schlüsse über eine etwaige Hormonrolle des Adrenalins ziehen? Zunächst ist festzustellen, daß diese Adrenalinkonzentration so gering ist, daß sie auf den Blutdruck keine Hormonwirkung äußern kann. Denn der den Blutdruck nur um einige Millimeter Quecksilber steigernden Infusionsmenge von 0,0025 mg Adrenalin pro Minute und pro Kilo (Versuch 6, S. 171) entspricht eine Adrenalinkonzentration von etwa 1:80 Millionen, danach entspricht der den Blutdruck eben nicht mehr beeinflussenden Infusionsmenge von 0,001 bis 0,0005 mg pro Minute und pro Kilo die Konzentration von 1:200 bis 1:400 Millionen Adrenalin im Arterienblute. Da aber die normale Adrenalinkonzentration bestenfalls fünfmal geringer ist, bleibt sie für den Blutdruck weit unerschwellig.

Der Tonus und die Pendelbewegung des Kaninchendarmes wird in der Regel erst durch solche Adrenalininfusionen gehemmt, die den

Blutdruck erheblich steigern¹⁾. In seltenen Fällen liegt der Schwellenwert für die Darmhemmung etwas unter dem für die Blutdrucksteigerung. Aber auch in diesen Ausnahmefällen ist der Abstand der Schwellenwerte gering und sicher nicht so groß, daß das Adrenalin im Blut für den Darm überschwellig wäre.

Da die bestenfalls vorhandene Adrenalin-konzentration des Blutes so weit unter dem für Blutdruck und Darm gültigen Schwellenwert gelegen ist (die Angaben über den Hyperglykämie bewirkenden Schwellenwert sind zu ungenau, um verwertbar zu sein), erscheint es recht unwahrscheinlich, daß das aus den Nebennieren abgegebene Adrenalin im normalen Organismus zur Dauerreizung seiner Organfunktionen verwendet wird.

1) P. Trendelenburg und K. Fleischhauer, Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1913, 1. Bd., S. 369.