XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte.

I. Mitteilung.

Von

W. Storm van Leeuwen,

Direktor des pharmako-therapeutischen Institutes der Reichsuniversität Leiden

und

C. van den Broeke.

(Mit 8 Kurven im Text.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ hat Storm van Leeuwen nachgewiesen, daß in dem Serum und in den Geweben verschiedener Tiere Stoffe — die von ihm freie Chemorezeptoren genannt werden — vorkommen, welche die Fähigkeit besitzen, Alkaloide zu binden, und er war auf Grund jener Untersuchung zu der Auffassung gekommen, daß die Empfindlichkeit verschiedener Tiere für Gifte, speziell Alkaloide, nicht nur von der Empfindlichkeit derjenigen Organe abhängig ist, auf welche die Gifte einwirken, sondern namentlich auch von der Menge »freier Chemorezeptoren«, die daneben im Körper des betreffenden Tieres anwesend sind.

Bei diesen Untersuchungen war es wiederholt nötig gewesen, den Einfluß von Pilokarpin und von Gemischen von Pilokarpin und Serum auf überlebende Katzendärme zu untersuchen, und dabei hatte sich nun u. a. ergeben, daß in der Regel eine Dosis Pilokarpin, die verabfolgt wurde nachdem der Darm vorher wieder mit Serum be-

1) W. Storm van Leeuwen, Sur l'existence dans le corps des animaux, de substances fixant les alcaloïdes. Arch. Neerland. de Physiologie Tome II, S. 650, 1918.

handelt war, eine stärkere Wirkung hatte als das Pilokarpin vorher ausgeübt hatte. Wir haben nun in Untersuchungen, über welche hier referiert werden soll, diese Sache mehr systematisch untersucht und sind hierbei zu der Auffassung gelangt, daß die Rolle des Serums eine zweifache sein kann. Mischt man z. B. Kaninchenserum mit Pilokarpin, dann wird diese Kombination eine viel schwächere Wirkung auf den überlebenden Darm ausüben als Pilokarpin allein, weil das Kaninchenserum, wie schon erwähnt, Stoffe enthält, welche Pilokarpin binden; aber verabfolgt man dem Darm erst Pilokarpin, danach Serum und darauf, nach Auswaschung des Serums aufs neue Pilokarpin, dann wird die zweite Dosis Pilokarpin eine stärkere Wirkung ausüben als die erste Dosis. Daraus folgt also, daß neben den Stoffen, welche Alkaloide binden können, den freien Chemorezeptoren also, im Serum auch noch Stoffe vorkommen müssen, welche die Wirkung von Giften wie Pilokarpin auf den überlebenden Katzendarm fördern (natürlich ist es nicht ausgeschlossen, daß beide Stoffe leicht identisch sind). Es hatte für uns nun viel Interesse, einmal zu untersuchen, ob diese Erscheinung nur eine vereinzelt dastehende war, oder ob sie sich von mehr allgemeiner Bedeutung erweisen werde. Um dies zu entscheiden, haben wir zunächst untersucht, ob außer Serum auch noch andere Stoffe das Vermögen besitzen, eine derartige fördernde Wirkung auf Pilokarpin und andere Gifte auszuüben, und des weitern haben wir unsere Untersuchungen nicht nur auf den Einfluß von Giften auf überlebende Organe beschränkt, sondern haben auch den Einfluß von Giften auf das intakte Tier untersucht. In dieser ersten Mitteilung werden nur die Resultate unserer Untersuchungen auf den überlebenden Darm mitgeteilt werden.

Einfluß von Kaninchenserum auf die Empfindlichkeit von Katzendärmen für Pilokarpin.

In dieser Versuchsserie wurde mit dem überlebenden Katzendarm gearbeitet, und zwar wurden hierfür stets — ebenso wie bei früheren Untersuchungen — Streifen von einem Katzendünndarm genommen, bei dem die Mukosa entfernt war. Der Darm wurde zu diesem Zwecke längs der Anheftungsstelle des Mesenteriums aufgeschnitten, und nach dem Abpräparieren der Mukosa wurde noch an beiden Seiten der Anheftungsstelle ein Stück abgeschnitten, so daß allein die Kontraktionen der Längsmuskulatur und nicht diejenigen der zirkulären Fasern registriert wurden. Auf diese Weise behandelte Därme eignen sich besonders gut für quantitative Untersuchung über

die Wirkung von Giften; überdies hat man den Vorteil, daß man sie tagelang im Eisschrank reizbar halten kann.

Die Empfindlichkeit der auf diese Weise behandelten Darmstücke ist sehr starken Schwankungen unterworfen. Mitunter reagieren sie bei der ersten Verabfolgung von Pilokarpin schon auf eine Dosis von 0,01 mg; aber andere Male sind viel höhere Dosen erforderlich, selbst bis 1 mg. Wenn man jedoch die ersten Dosen auswäscht und darnach aufs neue Pilokarpin verabreicht, wird meistens die Empfindlichkeit des Darmes bedeutend zunehmen. Es hat sich uns gezeigt, daß, wenn man dieses stets wiederholte Auswaschen und aufs neue Verabfolgen des Giftes lange genug fortsetzt, man meistens zum Schlusse erreicht, daß die Empfindlichkeit des Darmes derartig ist, daß dieser eine Kontraktion ergibt, wie sie durch Dosen von etwa 0,01 mg Pilokarpin in 75 ccm Tyrodeflüssigkeit bewirkt wird. Wenn einmal dieser Zustand erreicht ist, haben nacheinander verabreichte gleiche Dosen Pilokarpin, die immer nach 3 Minuten ausgewaschen werden, stets die gleiche Wirkung. In unseren Versuchen haben wir immer erst dann, wenn dieser Punkt erreicht war, Serum verabfolgt, um dessen Einfluß auf die Empfindlichkeit des Darmes zu ermitteln. Es ist durchaus notwendig, hier auf diesen Punkt hinzuweisen; denn es ist selbstredend, daß zu Anfang eines Versuches, wenn also der Darm nur noch auf große Dosen Pilokarpin reagiert und noch nicht auf die kleinen, viel mehr Aussicht besteht, die Empfindlichkeit durch einen oder den anderen Stoff erhöhen zu können als am Ende des Versuches, wenn der Darm schon die maximale Empfindlichkeit für Pilokarpin hat, welche er an sich an dem betreffenden Tage besitzen kann.

Wir haben nun in 20 Fällen, nachdem der Darm seine konstante Empfindlichkeit für Pilokarpin erhalten hatte, Serum verabfolgt (entweder Serum allein oder Serum und Pilokarpin), darauf das Serum samt dem Pilokarpin wieder ausgewaschen und dann wieder aufs neue dieselbe Dosis Pilokarpin verabreicht, welche vorher ein konstantes Resultat ergeben hatte. In diesen 20 untersuchten Fällen war 15 mal die Pilokarpinwirkung nach dem Darbieten des Serums stärker als zuvor (4 mal war die Reaktion viel stärker, 5 mal deutlich und 6 mal in geringem Grade stärker als vorher); 1 mal blieb die Wirkung gleich und 4 mal hatte die zweite Dosis Pilokarpin weniger Effekt als die erste.

Ein Beispiel einer bedeutenden Verstärkung der Pilokarpinwirkung durch Serum wird in Kurve 1 gegeben. Hier hatte der Darm nach wiederholter Verabfolgung von Pilokarpin schließlich eine solche

Empfindlichkeit erreicht, daß 0,04 mg Pilokarpin eine deutliche Wirkung in 3 Minuten hatte (*a*). Darauf wurde dieses Pilokarpin ausgewaschen und 0,4 ccm Kaninchenserum, dem eine ebensolche Dosis Pilokarpin zugesetzt war, verabfolgt (*b*). Der Darm reagierte hierauf mit einer großen Kontraktion. (Die Größe dieses Ausschlags tut hier nichts zur Sache.) Als auch dieses Gemisch von Serum und Pilokarpin ausgewaschen war, wurde aufs neue 0,04 mg Pilokarpin gegeben (*c*), und dessen Wirkung war, wie aus der Kurve deutlich ersichtlich, jetzt viel stärker als vorher.

Kurve 1. Einfluß von Kaninchenserum auf die Wirkung von Pilokarpin auf den überlebenden Dünndarm der Katze. *a* 0,04 mg Pilokarpin ergibt mäßige Kontraktion. *b* 0,4 ccm Kaninchenserum und 0,4 mg Pilokarpin ergibt starke Kontraktion. *c* 0,04 mg Pilokarpin ergibt stärkere Kontraktion als in *a*.

Nachdem sich auf diese Weise gezeigt hatte — was uns übrigens auch schon aus früheren Versuchen bekannt war —, daß Serum die Wirkung von Pilokarpin verstärken kann, haben wir versucht zu ermitteln, welcher Serumbestandteil für diese Wirkung verantwortlich ist. Zu diesem Zwecke haben wir eine Anzahl Stoffe untersucht.

Einfluß des Cholesterins auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

In vier Fällen haben wir die Wirkung einer Cholesterinemulsion auf die Empfindlichkeit für Pilokarpin untersucht; in allen diesen vier Fällen war das Resultat positiv. 2 mal war nach Verabfolgung von Cholesterin die Pilokarpinwirkung viel stärker als vorher, 1 mal

deutlich stärker und 1 mal merklich stärker. Zwei Beispiele einer deutlich verstärkenden Wirkung geben die Kurven 2 und 3.

In Kurve 2 war, nachdem wiederholte Male der Flüssigkeit, in der sich der Darm befand, Pilokarpin zugesetzt und wieder ausgewaschen war, schließlich die Empfindlichkeit des Darmes konstant geworden und reagierte dieser mit einer deutlichen Kontraktion auf 0,1 mg Pilokarpin (*a*). Nachdem auch dieses Pilokarpin ausgewaschen und der Darm wieder in den Behälter von 75 ccm, in welchem stets experimentiert wurde, gebracht worden war, wurde der Flüssigkeit in diesem Behälter 0,02 ccm einer Cholesterinemulsion hinzugesetzt (*b*), worauf der Darm nicht reagierte. Dieses Cholesterin wurde

Kurve 2. Einfluß von Cholesterin auf die Pilokarpinwirkung.

im Gefäß gelassen, und darauf wurde aufs neue 0,1 mg Pilokarpin zugesetzt (*c*). Man bemerkt deutlich, daß die Pilokarpinwirkung danach bedeutend stärker geworden ist.

In Kurve 3 verlief der Versuch auf etwas andere Weise. Hier war die Empfindlichkeit des Stückes Dünndarm derartig, daß es sehr deutlich auf 0,03 mg Pilokarpin in 75 ccm Tyrodeflüssigkeit reagierte (*a*).

Es ist bei unseren Versuchen Gewohnheit, den Darm, nachdem ein Gift auf ihn eingewirkt hat, aus dem Behälter von 75 ccm in einen solchen von 150 ccm zu bringen, in welchem dann das Gift ausgewaschen wird. In dem jetzt zu beschreibenden Versuch wurde nun der Flüssigkeit in dem Behälter von 150 ccm, in welchem also der Darm ausgewaschen wurde, 0,5 ccm einer Cholesterinemulsion zugesetzt. Nachdem der Darm hierin 15 Minuten verblieben war,

wurde er in den Behälter von 75 ccm gebracht und nach einem gewissen Zeitraum setzten wir der Flüssigkeit in diesem Behälter aufs neue 0,03 mg Pilokarpin hinzu, ebenso, wie dies auch vorhin geschehen war (*b*). Aus Kurve 3 erhält nun wieder deutlich, daß die nun folgende Pilokarpinwirkung wieder viel stärker ist als sie vorher war. Man muß auf Grund dieser und anderer, in gleicher Weise verlaufender Versuche also schließen, daß das Cholesterin die Pilokarpinwirkung verstärken kann sowohl wenn Cholesterin und Pilokarpin zugleich dem Darm zugesetzt werden, als auch, wenn erst

Kurve 3. Einfluß von Cholesterin auf die Pilokarpinwirkung.

das Cholesterin hinzugefügt, letzteres danach ausgewaschen und darauf Pilokarpin verabfolgt wird. Man darf hier, wenn man dieser Erscheinung einen Namen geben will, also nicht von einer eigentlichen Potenzierung von Cholesterin und Serum sprechen, sondern vielmehr von einer Sensibilisierung des Darmes durch Cholesterin und Serum.

Einfluß von Lezithin auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

Nachdem auf diese Weise die Wirkung von Cholesterin untersucht war, wurde diejenige eines andern Serumbestandteiles, nämlich des Lezithins verfolgt. Bei den ersten Versuchen mit demselben

stellte sich heraus, daß in der Tat das Lezithin in der Regel eine verstärkende Wirkung ausübt. Als später diese Untersuchung mit sehr reinem, aus Hirnsubstanz hergestelltem Lezithin¹⁾ wiederholt werden konnte, zeigte sich aber, daß mit dem sehr reinen Lezithin eine minder konstante Wirkung erzielt wurde als mit dem früher benutzten ungereinigten. Daß indessen auch reines Lezithin eine verstärkende Wirkung auszuüben vermag, geht aus Kurve 4 hervor. Hier hatte 0,01 mg Pilokarpin nur eine sehr geringe Wirkung auf den Darm (a). Nachdem dieses Pilokarpin ausgewaschen war, wurde aufs neue dieselbe Pilokarpinmenge in den kleineren, 75 ccm Tyrodeflüssigkeit enthaltenden Behälter gebracht (b) und nach etwa 4 Minuten ein Tropfen einer 5% igen Lezithinemulsion hinzugefügt, worauf sofort

Kurve 4. Einfluß von Lezithin auf die Pilokarpinwirkung.

starke Kontraktionen des Darmes auftraten. Nach erfolgter Auswaschung wurde dem Darm abermals ein Tropfen Lezithin zugesetzt, um nachzuweisen, daß dieser Stoff an sich keinen Einfluß auf die Darmbewegungen ausübte (c); dieses Lezithin blieb nun in der Flüssigkeit, und jetzt wurde aufs neue 0,01 mg Pilokarpin hinzugefügt, mit dem Erfolge, daß wiederum eine größere Wirkung eintrat, wie das Pilokarpin vorher gehabt hatte. Die hier gegebene Kurve 4 ist indessen nicht ein typisches Beispiel der Lezithinwirkung, weil, wie erwähnt, in sehr vielen Fällen das Lezithin nicht wirksam war. Wir stellten hierüber 13 Versuche an; 5 von diesen fielen positiv aus; d. h. 5 mal hatte das Lezithin eine verstärkende Wirkung auf die Pilokarpinwirkung, 6 mal jedoch war das Resultat negativ, 1 mal war

1) Dieses Lezithin wurde uns von Dr. Levene aus dem Rockefeller-Institut mit großer Bereitwilligkeit zur Verfügung gestellt, ebenso wie Zerebron und andere Stoffe, die später noch Erwähnung finden werden. Auch an dieser Stelle möchten wir nicht unterlassen, Dr. Levene für seine Bereitwilligkeit unseren wärmsten Dank auszusprechen.

es zweifelhaft und 1 mal war die Wirkung des Pilokarpins nach Anwendung von Lezithin geringer als vorher.

Obwohl also zweifelsohne das Lezithin in einigen Fällen die Pilokarpinwirkung verstärkt, ist diese Erscheinung nicht konstant. Einstweilen ist der Grund hierfür noch nicht anzugeben. Möglicherweise würde die Ursache in dem Umstande liegen können, daß — wie oben schon dargelegt wurde — wir stets das Lezithin erst dann zusetzten, wenn nach wiederholter Verabfolgung von Pilokarpin der Darm seine maximale Empfindlichkeit für dieses Gift erhalten hatte. Vielleicht würde das Lezithin die Pilokarpinwirkung regelmäßiger und intensiver fördern, falls es in einem früheren Stadium verabreicht werden würde, wenn also der Darm noch verhältnismäßig unempfindlich für dieses Gift ist. Bei solchem Verfahren würde man aber den Nachteil haben, daß die Resultate der Versuche viel weniger bequem zu beurteilen wären.

Einfluß von Zerebron auf die Empfindlichkeit des Katzendarmes für Pilokarpin.

Der Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung mußte — ebenso wie der nachstehend zu vermeldende Fall für Pepton Witte — in zweierlei Hinsicht untersucht werden. In der oben zitierten Untersuchung Storm van Leeuwens hatte sich herausgestellt, daß Kaninchenserum und auch Organe des Kaninchens Stoffe enthalten, welche Pilokarpin physikalisch binden können. Noch immer ist es nicht möglich gewesen, die Art dieser Stoffe näher festzustellen. Daß Cholesterin und Lezithin nicht die gesuchten Stoffe sind, hatte die betreffende Untersuchung schon ergeben.

Somit war noch die Aufgabe zu erledigen, auch das Zerebron (und das Pepton Witte) in dieser Richtung zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde erst gewartet, bis die Empfindlichkeit des Darmes für Pilokarpin konstant geworden war. Dann wurde Pilokarpin verabfolgt, darauf Pilokarpin, Zerebron und schließlich wieder Pilokarpin allein. Auf diese Weise ließ sich verfolgen, ob ein Zusatz Zerebron zu der Pilokarpinlösung (das Zerebron blieb $\frac{1}{2}$ —2 Stunden mit dem Pilokarpin in Berührung, ehe es dem Darm verabfolgt wurde) die Wirkung des Pilokarpins vermindert, und außerdem konnte verfolgt werden, ob die folgende Dosis Pilokarpin — nachdem das Gemisch von Zerebron und Pilokarpin wieder ausgewaschen war — eine stärkere Wirkung als vorher hatte, woraus also zu folgern war, ob Zerebron auf die Pilokarpinwirkung einen fördernden Einfluß hat oder nicht.

Im Hinblick auf die nur geringe Menge Zerebron, die zu unserer Verfügung stand, wurden hiermit nur drei Versuche angestellt. In diesen Versuchen stellte sich nun heraus, daß Zerebron nicht imstande ist, Pilokarpin zu binden; daß es aber wohl einen deutlichen, wenn auch nur geringen fördernden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübt. Die Kurven 5 und 6 lassen dies deutlich erkennen.

Kurve 5. Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung. Zwischen *b* und *c* ist der Darm ausgewaschen in 150 ccm Tyrodeflüssigkeit, die 1 ccm 1%iger Zerebronemulsion enthielt.

Kurve 6. Einfluß von Zerebron auf die Pilokarpinwirkung.

In dem zu Kurve 5 gehörenden Versuch hatte 0,01 mg Pilokarpin eine deutliche Wirkung (*a*), die bei der zweiten Verabfolgung etwas kleiner wurde (*b*).

Darauf wurde der Darm in 150 ccm Tyrodeflüssigkeit, der 1 ccm einer 1%igen Zerebronemulsion zugesetzt war, ausgewaschen und dann in den Behälter mit 75 ccm Tyrodeflüssigkeit zurückgebracht, in welchem immer experimentiert wurde, wonach aufs neue ein Zu-

satz von 0,01 mg. Pilokarpin erfolgte (*c*); die nunmehr eintretende Kontraktion war deutlich größer als zuvor.

Der zu Kurve 6 gehörende Versuch verlief anders; 0,01 mg Pilokarpin ergab hier eine deutliche Wirkung (*a*); nachdem diese Dosis ausgewaschen war, wurde 0,01 mg Pilokarpin verabfolgt, welches vor mehr als 1 Stunde in einer 1%igen Zerebroneulsion aufgelöst worden war (*b*). Die darauf erfolgende Kontraktion des Darmes war genau ebensogroß wie vorher, was also beweist, daß Zerebron die Wirkung von Pilokarpin nicht hemmt.

Nachdem das Pilokarpin und Zerebron ausgewaschen war, wurde aufs neue 0,01 mg Pilokarpin verabreicht (*c*), das nun ebenso wie in Kurve 5 eine etwas größere Wirkung als vorher zeitigte. Ein dritter mit Zerebron angestellter Versuch hatte dasselbe Ergebnis.

Einfluß von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung auf den Darm.

Ebenso wie von Zerebron mußten auch vom Pepton zwei Eigenschaften untersucht werden, nämlich erstens das Vermögen, Pilokarpin zu binden und zweitens das Vermögen, die Pilokarpinwirkung zu fördern. Es schien uns sehr wohl möglich, daß Pepton Witte (ein Gemisch von Albumosen) Pilokarpin binden werde, besonders in Anbetracht des Umstandes, daß Abel¹⁾ vor kurzem nachgewiesen hat, daß in normalem Serum Albumosen vorkommen, die an sich nicht giftig sind, wohl aber giftige Stoffe in hohem Grade adsorbieren können.

Die Untersuchung des vorgenannten Peptons erfolgte in derselben Weise wie diejenige mit Zerebron und hierbei stellte sich nun heraus, daß das Pepton ein nur sehr geringes Bindungsvermögen besitzt, dagegen aber einen sehr ausgesprochenen fördernden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübt, wie u. a. aus Kurve 7 hervorgeht. In dem zu dieser Kurve gehörenden Versuche wurde erst 3mal hintereinander 0,05 mg Pilokarpin verabfolgt (*a, b, c*) und die dadurch hervorgerufenen Kontraktionen des Darmes waren in den drei Fällen genau gleich. Dann wurde nach Auswaschung des Pilokarpins und Zurückbringung des Darmes in den Behälter von 75 ccm zu der darin enthaltenen Flüssigkeit $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Pepton Witte hinzugefügt, um zu zeigen, daß dasselbe an sich keinen Einfluß auf den Darm

1) J. Abel, On the presence of histamine (β -Iminazolyethylamine) in the hypophysis cerebri and other tissues of the body and its occurrence among the hydrolytic decomposition of proteins. Proc. Amer. Soc. for pharm. and exp. Therap. Journ. Pharm. and exp. Ther. Vol. XIII, S. 511, 1919.

ausübte (*d*). Danach wurde aufs neue 0,05 mg Pilokarpin hinzugesetzt, und die darauf folgende Kontraktion ist viel größer als vor dem Peptonzusatz. Nach Auswaschung wurde abermals 0,05 mg Pilokarpin gegeben; aber nun war dieses eine Stunde vorher mit einer 1%igen Peptonlösung gemischt worden, und das Resultat bestand diesmal in einer geringeren Wirkung des Pilokarpins als zuvor (*f*), so daß man

Kurve 7. Einfluß von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung.

also zu der Annahme gezwungen ist, daß das Pepton einen kleinen Teil des Pilokarpins gebunden hat. Nach Auswaschung des letzteren wurde aufs neue allein Pilokarpin verabreicht, und zwar noch 2mal (*g* und *h*), und beide Male übte das Pilokarpin eine immer stärkere Wirkung aus, welcher Umstand also überzeugend beweist, daß das Pepton außer einem geringen Bindungsvermögen fraglos in sehr ausgesprochenem Maße die Eigenschaft besitzt, die Pilokarpinwirkung zu verstärken, und des weiteren hat sich aus diesem Versuch gezeigt,

daß diese verstärkende Wirkung dem Pepton sowohl eigen ist, wenn sich Pepton und Pilokarpin zu gleicher Zeit in der Flüssigkeit befinden, als auch, wenn das Pepton erst mit dem Darm in Berührung gewesen ist, darauf ausgewaschen ward und erst dann das Pilokarpin verabfolgt wurde.

Insgesamt haben wir 16 derartige Untersuchungen mit Pepton ausgeführt. Dabei war 5 mal die Pilokarpinwirkung nach Verabfolgung des Peptons sehr viel stärker als vorher, 7 mal deutlich stärker, 2 mal etwas stärker, 2 mal ebensostark und in einem Falle schwächer; indessen wurde die Pilokarpinwirkung auch in dem letztgenannten Falle wieder stärker, nachdem noch einigemal Pilokarpin verabreicht worden war. Zusammenfassend kann man also sagen, daß unter den 16 Fällen 14 mal das Pepton verstärkenden Einfluß auf die Pilokarpinwirkung ausübte.

Kurve 8. Einfluß eines Dialysates von Pepton Witte auf die Pilokarpinwirkung. Zwischen *c* und *d* und zwischen *d* und *e* ist der Darm ausgewaschen in Tyrodeflüssigkeit, welche Dialysat von Pepton Witte enthielt. Zwischen *e* und *f* wurde in gewöhnlicher Tyrodeflüssigkeit ausgewaschen.

Während diese Untersuchungen noch im Gange waren, hatte sich aus anderen Untersuchungen in diesem Institut herausgestellt, daß Pepton nicht nur die Pilokarpinwirkung auf den Darm verstärkt, sondern auch unter bestimmten Umständen einen fördernden Einfluß auf die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei der Katze hat, und zugleich hatte sich gezeigt, daß auch ein durch Dialysierung von Pepton erzieltcs Dialysat gegen Wasser eine ähnliche Wirkung hatte. Dieser Befund veranlaßte uns, die Wirkung derartiger Dialysate auch auf den Darm zu untersuchen, wobei sich zu unserer Überraschung ergab, daß die Dialysate eine andere Wirkung haben als das Pepton selbst.

Dieser Einfluß des Dialysates von »Pepton« auf die Pilokarpinwirkung ist deutlich ersichtlich in Kurve 8. In dem zu dieser Kurve gehörenden Versuch wurde erst einigemal nacheinander 0,1 mg Pilo-

karpin verabfolgt (*a, b, c*) und jedesmal hatte dies dieselbe Wirkung. Danach wurde der Darm statt in reiner Tyrodeflüssigkeit in einer solchen ausgewaschen, die eine kleine Menge Dialysat enthielt — bei Analyse ergaben sich 0,125 mg Stickstoff — und deutlich ist in Kurve 8 ersichtlich, daß als Folge hiervon die darauf folgende Pilokarpindosis einen geringeren Effekt hatte als vorher (*d*). Nachdem das Pilokarpin 3 Minuten eingewirkt hatte, wurde der Darm aufs neue in demjenigen Behälter ausgewaschen, der außer der Tyrodeflüssigkeit auch Dialysat enthielt, mit dem Resultate, daß die nunmehr folgende Pilokarpinwirkung noch wieder schwächer wurde (*e*). Zum Schlusse wurde nicht in derjenigen Tyrodeflüssigkeit, welche Dialysat enthielt, sondern in reiner Tyrodeflüssigkeit ausgewaschen und die darauf folgende Pilokarpindosis hatte ungefähr dieselbe Wirkung (*f, g*) wie vor der Verabfolgung des Dialysates.

Wir lenken insbesondere die Aufmerksamkeit auf den Umstand, daß in diesem Falle das Dialysat von Pepton Witte eine entgegengesetzte Wirkung hat wie das Pepton selbst, und namentlich ist dies darum merkwürdig, weil wir in später zu vermeldenden Versuchen über den Blutdruck bei der Katze fanden, daß die Adrenalinwirkung dort durch Pepton Witte und durch Dialysat in demselben Sinne beeinflusst wird.

Nachdem wir in der vorstehend beschriebenen Weise den Einfluß von Pepton Witte auf das Pilokarpin untersucht hatten, wollten wir noch ferner diesen Einfluß auf ein anderes Gift verfolgen. Hierfür wählten wir das Cholin. Unsere diesbezüglichen Versuche hatten also den Zweck, zu ermitteln, ob die Wirkung von Cholin dadurch verstärkt werden kann, daß man den Darm vorher mit Pepton Witte behandelt. Es zeigte sich, daß dies nicht der Fall ist; die Cholinwirkung war vor und nach der Peptonverabfolgung immer die gleiche; wir müssen indessen darauf hinweisen, daß die Konzentrationswirkungskurve des Cholins längst nicht so steil verläuft wie diejenige des Pilokarpins, was also bedeutet, daß kleine Veränderungen in der Dosis bei Cholin lange nicht einen solchen starken Einfluß auf die Kontraktionen des Darmes ausüben, wie dies bei Pilokarpin der Fall ist. Es könnte schließlich möglich sein, daß zwar das Pepton in dieser Hinsicht eine geringe Wirkung ausübt, daß diese jedoch durch die erwähnte Eigentümlichkeit des Cholins nicht zum Ausdruck kommt.

Schlußfolgerungen.

In dieser Untersuchung haben wir also nachgewiesen, daß in dem Serum verschiedener Tiere Stoffe vorkommen, die instande sind,

die Wirkung von Alkaloiden — in diesem Falle Pilokarpin — auf den überlebenden Darm zu verstärken und gleichzeitig fanden wir, daß Cholesterin und Zerebron an sich auch diese Wirkung haben. Bei Lezithin war dies zweifelhaft, während Pepton in dieser Hinsicht sehr stark wirksam war, das Dialysat dieses Stoffes aber nur ein negatives Resultat ergab.

Von dem Pepton Witte wurde konstatiert, daß es nach Hinzufügung zu einer Pilokarpinlösung in geringem Maße die Wirkung des Pilokarpins hemmte; es enthält also offenbar ebenso wie Kaninchenserum Stoffe, die Pilokarpin zu binden vermögen. Cholesterin, Lezithin und Zerebron besitzen diese Wirkung nicht.