XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

16. Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen.

Von

Dr. Walther Jacobj.

Die vor einem halben Jahr in diesem Archiv¹⁾ mitgeteilten Untersuchungen über die lokale Beeinflussung des peripheren Gefäßapparates durch pharmakologische Agentien hatten zu dem auffallenden Ergebnis geführt, daß die gefäßverengernde Wirkung des Suprarenins, welches bei Applikation auf die normale Schwimmhaut erst bei konzentrierten Lösungen 1:1000 auftritt, bei einer Verdünnung 1:3000 aber bereits verschwindet, durch vorherige kurze Einwirkung von Veronalnatriumlösungen auf die Schwimmhaut derart gesteigert werden kann, daß noch Lösungen von 1:10000, 1:100000, ja, wie neuerdings im Sommer festgestellt werden konnte, noch 1:1000000 die typische Gefäßverengung bewirken, mithin unter den gegebenen Versuchsbedingungen das Veronalnatrium die ursprüngliche Wirkung des Suprarenins um das 10-, 100-, ja 1000 fache zu steigern vermag.

Bekanntlich hat man neuerdings die Steigerung der Wirkung einer Substanz durch eine gleichzeitig zur Wirkung gebrachte andere dann als additiven Synergismus bezeichnet, wenn der Gesamteffekt der Summe der Einzelwirkungen entspricht, wie dies zu erwarten ist, wenn beide Substanzen bei gleichem Angriffspunkt im funktionellen Gewebe die Lebensvorgänge in demselben Sinne beeinflussen. Dem-

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 49.

gegenüber hat man aber für eine Wirkungssteigerung, bei welcher der Gesamteffekt die zu erwartende Summe der Einzelwirkungen weit übertrifft, die Bezeichnung Sensibilisierung gewählt oder, wenn eine solche Steigerung bei Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten und Wirkungseffekt erfolgt, nach Straub und Bürgi von Potenzierung gesprochen. Mit dem letzteren Worte soll indessen offenbar im allgemeinen nicht dem mathematischen Sinne des Wortes entsprechend zum Ausdruck gebracht werden, daß die Wirkungssteigerungen tatsächlich im Verhältnis von Potenzen erfolgt, was wohl nur selten in Wirklichkeit zutreffen wird. In unserem Falle freilich ließe sich in der Tat wohl auf Grund obiger Zahlen von einer wirklichen Potenzierung der Wirkung des Suprarenins durch das Veronalnatrium reden. Unser Fall gewinnt noch dadurch aber ein besonderes Interesse, daß bei ihm infolge der relativ leicht zu übersehenden Versuchsbedingungen die Möglichkeit gegeben erscheint, die Grundlagen genauer festzustellen, auf welchen diese eigenartige Erscheinung der Potenzierung hier zustande kommt, da sie an die Art der Applikation offenbar wesentlich mit gebunden erscheint. Bekanntlich ruft das Suprarenin, wenn es direkt in den Blutkreislauf eingeführt wird und so unmittelbar in die Gefäßwand einzudringen vermag, schon in minimalsten Mengen eine Verengung der kleinen Gefäße bis zum Verschwinden ihres Lumens hervor. Das Veronal seinerseits aber erweitert die Gefäße, wirkt also auf diese im entgegengesetzten Sinne wie das Suprarenin, so daß die Wirkungsart beider Substanzen einen additiven Synergismus von vornherein ausschließt. Wenn nun von der Haut aus unter normalen Verhältnissen das Suprarenin seine Wirkung erst in so auffallend hoher Konzentration äußert, so muß der Grund hierfür von vornherein in einem Hindernis gesehen werden, welches die Haut seinem Vordringen entgegensetzt. Würden nach Veronalnatriumvorbereitung verdünntere Suprareninlösungen die durch ersteres erweiterten Gefäße nur zur Norm verengern, so könnte man eine solche Wirkungssteigerung wohl damit erklären, daß durch die bestehende Erweiterung der Gefäße die Wirkung des Suprarenins leichter und stärker hervortritt. Da sich aber die Gefäße nach Einwirkung auch der sehr verdünnten Suprareninlösungen noch maximal verengerten, so muß angenommen werden, daß das Veronalnatrium die so auffallende Steigerung des Wirksamwerdens des Suprarenins dadurch bewirke, daß es die seinem Eindringen entgegenstehenden Hindernisse derart aus dem Weg räume, daß es völlig ungehemmt seine volle Wirksamkeit an der Gefäßwand zu entfalten vermag. In diesem Falle würde der Sensibilisierungs- oder Potenzierungsvor-

gang im Grunde nicht auf einer wirklichen Steigerung der Suprareninwirkung als solcher, sondern einfach darauf beruhen, daß das Veronalnatrium den Durchtritt durch Membranen oder Gewebe, welche das Eindringen und Wirksamwerden des Suprarenins unter den gegebenen normalen Bedingungen hemmen, so erleichtert, daß dieses nun ungehemmt an das spezifisch von ihm beeinflusste Gewebe zu gelangen und somit an ihm seine volle Wirkung zu entfalten vermag.

Da in unserem Falle offenbar die äußere Haut das in Frage kommende Hindernis bildete, so war zu hoffen, daß es hier gelingen werde, die fraglichen, den Übertritt erleichternden Vorgänge eingehender untersuchen und näher feststellen zu können und so Gesichtspunkte zu gewinnen, die sich auch für die Erklärung solcher Erscheinungen in Fällen übertragen lassen, bei denen die trennenden Membranen, welche für das Vordringen ein ähnliches Hindernis bilden, nicht wie hier an der Oberfläche, sondern im Innern des Körpers liegen. Daß aber auch solche Fälle von Sensibilisierung oder Potenzierung sehr wohl denkbar sind und wohl auch tatsächlich in Frage kommen, dürfte nicht von der Hand zu weisen sein.

I. Das Veronalnatrium, eine die Durchlässigkeit der Froshhaut¹⁾ steigernde Verbindung.

Von obigen Gesichtspunkten ausgehend, erschien eine eingehendere Untersuchung darüber, wie die Wirkungssteigerung des Suprarenins durch das Veronalnatrium bei Einwirkung auf die Haut zustande kommt, angezeigt. Traf unsere Annahme, daß das Veronalnatrium die Resorption des Suprarenins durch die Haut überhaupt erleichtere, zu, so mußten auch andere Stoffe nach Vorbehandlung der Schwimmbaut mit Veronalnatrium erheblich schneller und umfänglicher als sonst resorbiert werden und dementsprechend ihre spezifischen Wirkungen leichter und schneller hervortreten lassen.

Zu solchen Versuchen erschien als Indikator vor allem das Strychnin geeignet, da dasselbe nach seiner Resorption schon in kleinsten Mengen seine reflexsteigernde und dann zum Tetanus führende Wirkung zeigen mußte. In der Tat ergaben entsprechend angestellte Versuche übereinstimmend, daß nach Aufbringen einer Strychninlösung auf eine mit Veronalnatrium vorbehandelte Schwimmbaut Reflexsteigerung und Tetanus erheblich schneller eintreten, als bei sonst gleicher Strychninapplikation auf die normale Pfole. Als Beispiel möge das folgende Protokoll dienen:

1) Die Versuche wurden nur mit *Rana temporaria* angestellt.

Versuch 1 (12. XII. 1919).

Steigerung der Strychninresorption durch Veronalnatrium.

Von zwei *Ranae temporariae* (Winterfrösche) A 28 g Gewicht und B 30 g Gewicht, wird bei Frosch A die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt, welcher mit 1 ccm einer Veronalnatriumlösung 1:6 durchtränkt wird. Nach 10 Minuten Einwirkung wird der befeuchtete Zellstoff entfernt. Nun wird sowohl eine Pfote von Frosch B, als auch die eben mit Veronalnatrium vorbehandelte Pfote des Frosches A mit gleichgroßen Zellstoffstücken umwickelt, und diese je mit 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1:1000 gleichmäßig getränkt.

Bei dem mit Veronalnatrium vorbehandelten Frosch A zeigt sich schon nach 7 Minuten deutliche Reflexsteigerung, während Frosch B noch völlig unverändert ist. Bereits nach 16 Minuten treten bei A auf Berührung Strychninkrämpfe auf, während B auch jetzt noch sich normal verhält. Erst nach 21 Minuten ist bei B die erste Andeutung von Reflexsteigerung nachweisbar, die nach 24 Minuten deutlicher wird, aber erst nach 26 Minuten so ausgesprochen ist wie bei Frosch A nach 7 Minuten.

Dieser und andere Versuche mit durchaus gleichem Verlauf zeigten, daß durch Veronalnatrium die Resorption auch des Strychnins an der Froschschwimmhaut gesteigert wird. So war anzunehmen, daß das Veronalnatrium überhaupt die Resorptionsbedingungen von der Haut aus verbessert und somit auch die verstärkte Wirksamkeit des Adrenalins auf die Gefäße der Schwimmhaut nach der Vorbehandlung mit Veronalnatrium auf einer umfänglicheren verbesserten Resorption beruht.

II. Der durch Veronalnatrium beschleunigten Zirkulation kommt für die Resorptionssteigerung eine wesentliche Bedeutung nicht zu.

Bei der früher beschriebenen¹⁾ auffallenden Kreislaufsteigerung in den Arteriolen und Kapillaren, welche das Veronalnatrium hervorruft, mußte man daran denken, daß es die beschleunigte Blutströmung sein könne, welche die gesteigerte Resorption begünstigt, da ja Hamburger²⁾ gezeigt hat, daß durch einen schnellen Strom, selbst gegen den osmotischen Druck Lösungen durch Membranen angesaugt werden können.

War die durch das Veronalnatrium veranlaßte Strombeschleunigung die Ursache der Resorptionssteigerung, so mußte, wenn man vorher durch Herabsetzung der arteriellen Blutzufuhr die Zirkulation ent-

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 57 ff.

2, Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den mediz. Wissenschaften Bd. 2, S. 161.

sprechend eingeschränkt hatte, nach Veronalnatrium gegebenes verdünntes Adrenalin unwirksam bleiben. Es wurde deshalb in weiteren Versuchen die Arteria ischiadica nach ihrem Austritt aus dem Becken so unterbunden, daß nur noch durch Anastomosen ein schwacher Blutstrom erhalten blieb. Gab man nun Veronalnatrium auf die Pfote, so erweiterten sich die Gefäße zwar noch um ein geringes, aber eine Strombeschleunigung, welche die Resorption im obengenannten Sinne durch Ansaugung hätte begünstigen können, blieb aus. Nach Aufbringen einer verdünnten Adrenalinlösung, welche auf der normalen Schwimmhaut ohne Gefäßwirkung war, trat aber trotzdem nun eine starke Kontraktion der Gefäße ein, ein Beweis, daß eine verstärkte Adrenalinresorption auch trotz des geringen Stromes hier noch stattgefunden hatte, mithin der Beschleunigung des Blutstromes durch das Veronalnatrium keine wesentliche Bedeutung für die Steigerung der Resorption zukam. Als Beispiel eines solchen Versuches¹⁾ möge das folgende Protokoll dienen:

Versuch 2 (31. I. 1920).

Suprarenin 1:20 000 nach Veronalnatrium bei Ischiadikaunterbindung.

Rana temporaria, 35 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

10^h 47'—11^h 05' ist Arterie zwischen 5 und 6 Teilstrichen breit (linke Schwimmhaut).

11^h 10'. Freilegen der Arteria ischiadica links.

11^h 20'. Arterie 6—7 Teilstriche.

11^h 22'. Unterbindung der Arteria ischiadica unmittelbar nach ihrem Austritt unter dem Kreuzbein.

11^h 32'. Arterie 8 Teilstriche. Es besteht nur noch schwache Strömung, welche offenbar durch Anastomosen ermöglicht wird.

11^h 40'. Arterie 10 Teilstriche. Strömung wie 11^h 32'.

11^h 44'. Aufträufeln von 10% Veronalnatrium.

11^h 54'. Arterie 11—12 Teilstriche. Blutströmung nimmt etwas zu, ist aber noch immer träge und nicht mit der sonst nach Veronalnatrium auftretenden zu vergleichen.

11^h 55'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

11^h 58'. Arterie 11—12 Teilstriche.

12^h 02'. Adrenalin²⁾ 1:20 000 aufgeträufelt.

12^h 04'. Infolge Kontraktion an der Peripherie wird der Strom in der Arterie, die an der Meßstelle noch etwa 9 Teilstriche breit ist, rückläufig.

1) Die Methodik der Versuche war dieselbe, wie in diesem Archiv 1920, Bd. 86, S. 56 ff. beschrieben.

2) Wo in den Versuchen von Suprarenin oder Adrenalin die Rede ist, handelt es sich stets um das Suprarenin hydrochl. synthet. D. A. B. 5. der Höchster Werke.

12^h 05'. Arterie ist jetzt auch an der Beobachtungsstelle infolge Kontraktion verschwunden. Nur noch bei ganz scharfer Beobachtung kann man den blutleeren und daher ganz blassen, völlig kontrahierten, lumenlosen Arterienstrang eben wahrnehmen.

12^h 06'. Die Arterie ist jetzt auch weiter proximal in ihrem ganzen Verlauf verschwunden. Kreislauf steht völlig still.

12^h 10'. Kreislauf steht völlig. In der anderen Pfote ist er durchaus normal.

12^h 40'. Wie 12^h 10'.

Diese Versuche zeigen, daß an und für sich unwirksames verdünntes Adrenalin nach Veronalnatrium resorbiert und wirksam wird, auch wenn man durch Unterbindung der Arterie eine Kreislaufsteigerung verhindert.

Schon früher war aufgefallen, daß bei Versuchen zur Bestimmung der unteren Wirkungsgrenze des Veronalnatriums dasselbe bei lokaler Applikation auf die Froschschwimmhaut erst in relativ hohen Konzentrationen von 10% und mehr seine energische gefäßerweiternde Wirkung voll äußerte, also bei geringen Konzentrationen offenbar selbst von der Schwimmhaut nicht mehr umfänglicher resorbiert wird. Bereits bei 5%iger Veronalnatriumlösung geht die Wirkung auf die Gefäße und den Kreislauf so sehr zurück, daß sie nicht mehr deutlich nachzuweisen ist, dennoch trat auch nach Anwendung solcher Lösungen eine gesteigerte Wirksamkeit verdünnten Adrenalins ganz typisch auf, wobei die Gefäßkontraktion allerdings von kürzerer Dauer war. Erst bei Vorbehandlung mit 1%iger Veronalnatriumlösung blieben verdünntere Adrenalinlösungen 1:10000 ohne jede Wirkung.

Es zeigte sich also, wie man dies auch aus den folgenden Protokollen ersieht, daß Veronalnatrium in Konzentrationen, durch welche die Gefäße nicht mehr erweitert werden, und der Kreislauf keine besondere Steigerung mehr erfährt, doch noch verdünnte Suprareninlösungen, die an sich, äußerlich appliziert, unwirksam sind, so umfänglich zur Resorption gelangen läßt, daß sie starke Gefäßkontraktionen bedingen. Erst mit fortschreitender Verdünnung des Veronalnatriums verschwindet bei 1%igen Lösungen auch diese Wirkung.

Versuch 3 (22. IV. 1918).

Suprarenin 1:10000 nach 5% Veronalnatrium (wirksam).

Rana temporaria, 45,8 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

9^h 38'. Arterie 5 Teilstriche.

9^h 49'. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln einer 5%igen Veronalnatriumlösung.

9^h 57'. Trotz wiederholtem Aufträufeln von 5%igem Veronalnatrium bleibt Arterie bei 5 Teilstrichen.

9^h 58'. Abspülen.

9^h 59'. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:10000. Sofort nach der Aufträufelung von Adrenalin kontrahiert sich

10^h 00' Arterie so stark, daß sie nicht mehr zu sehen ist. Der Kreislauf steht fast völlig. Gleichzeitig in der anderen Pfote, die nicht mit Adrenalin beträufelt, guter Kreislauf.

10^h 05'. Der Kreislauf beginnt sich wieder zu erholen.

Versuch 4 (10. VII. 1920).

Suprarenin 1:20000 nach 5% Veronalnatrium (wirksam).

Rana temporaria, 22 g Gewicht, kurarisiert.

11^h 33'—11^h 39'. Arterie schwankt in ihrer Weite zwischen 6—7 und 7—8 Teilstrichen.

11^h 40'. Arterie 7—8 Teilstriche. Aufträufeln von 5%iger Veronalnatriumlösung.

11^h 41'. Arterie 6—7 Teilstriche.

11^h 42'. Arterie 7 Teilstriche.

11^h 44'. Arterie 7—8 Teilstriche.

11^h 46'. Da noch keine Arterienerweiterung aufgetreten, wird nochmals 5% Veronalnatriumlösung aufgeträufelt.

11^h 50'. Auch nach dieser zweiten Veronalnatriumaufträufelung ist in der ganzen beträufelten Schwimnhaut keine besondere Kreislaufsteigerung aufgetreten. Arterie 7—8 Teilstriche. Es wird jetzt mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

11^h 53'. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:20000. Danach beginnt Arterie sich sofort zu kontrahieren. Schon 45" nach Aufträufelung der Adrenalinlösung ist Arterie völlig verschwunden.

11^h 54'. Außer etwas venöser Bewegung am Rande steht der Kreislauf in der Schwimnhaut.

11^h 55' wie 11^h 54'. Gleichzeitig besteht in der andern Pfote, die nicht mit Adrenalin beträufelt, guter Kreislauf.

11^h 58'. Der durch die Adrenalinaufträufelung völlig zum Stillstand gebrachte Kreislauf beginnt wieder etwas zu erwachen.

11^h 59'. Arterie hat sich jetzt wieder auf 5 Teilstriche erweitert und zeigt wieder Blutströmung.

12^h 00'. Arterie wieder 7—8 Teilstriche, wie zu Beginn des Versuches.

Versuch 5 (19. IV. 1920).

Adrenalin 1:10000 nach 1% Veronalnatrium (unwirksam).

Rana temporaria, 30,5 g Gewicht, kurarisiert.

9^h 30'. Arterie 5 Teilstriche. Bei elektrischer Reizung Rollenabstand 30 cm, nach 25" Kontraktion auf 3 Teilstriche.

9^h 37'. Arterie hält sich immer zwischen 5 und 6 Teilstrichen.

9^h 38'. Aufträufeln einer 1%igen Veronalnatriumlösung.

9^h 40'. Arterie blieb zwischen 5 und 6 Teilstrichen.

10^h 00'. Auch nach wiederholtem Aufträufeln von 1%iger Veronalnatriumlösung trat keine Erweiterung über 5—6 Teilstriche auf. Auch ist die Kapillarströmung nicht kräftiger geworden. Abspülen.

10^h 01'. Aufträufelung von Adrenalin 1:10000.

10^h 10'. Auch nach der Adrenalin-aufträufelung behielt die Arterie ihre Breite von etwa 5—6 Teilstriehen bei.

Daß nach Vorbehandlung mit 5% Veronalnatrium, auch ohne daß eine Gefäßerweiterung erfolgte, nach Aufbringung einer Lösung von Strychninum nitric. 1:1000 dieses deutlich schneller resorbiert wird, möge noch das folgende Protokoll veranschaulichen:

Versuch 6 (28. VI. 1920).

Steigerung der Strychninresorption nach 5% Veronalnatrium.

Von zwei *Ranae temporariae*, A und B, je 18 g schwer, wird bei Frosch A die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt und derselbe um 6^h 00' mit 1 ccm 5% iger Veronalnatriumlösung getränkt. Nach 7 Minuten Einwirkung auf die Pfote wird er um 6^h 07' entfernt.

Die mit 5% Veronalnatrium vorbehandelte Pfote des Frosches A und die nicht vorbehandelte Pfote des Kontrollfrosches B werden nun mit einer gleichgroßen dünnen Zellstofflage umwickelt und diese darauf um 6^h 11' mit je 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1:1000 gleichmäßig durchfeuchtet.

Schon nach 9 Minuten zeigt A deutliche Reflexsteigerung; bei B ist noch nichts Besonderes wahrzunehmen. Nach 11 Minuten streckt A beim Beklopfen des Froschbrettes jedesmal seine Beine tetanusartig. Nach 16 Minuten besteht bei A Tetanus, während auch jetzt noch B keinerlei Strychninwirkung zeigt.

Nach 18 Minuten bei A vollständiger Tetanus, B ohne jede Strychninwirkung. Auch nach 26 Minuten ist bei B noch keine Reflexsteigerung wahrzunehmen. Erst nach 28 Minuten tritt bei Frosch B schwache und erst nach 34 Minuten deutliche Reflexsteigerung auf, wie sie bei dem mit 5% iger Veronalnatriumlösung vorbehandelten Frosche A schon nach 9 Minuten beobachtet war.

III. Die Bedeutung der Alkalikomponente des Veronalnatriums für dessen resorptionssteigernde Wirkung.

Aus obigen Versuchen ergibt sich also, daß das Veronalnatrium, auch ohne daß es auf die Zirkulation einen wesentlichen Einfluß ausübt, imstande ist, die Adrenalin- und Strychninresorption, also, wie man wohl annehmen darf, überhaupt den Resorptionsvorgang als solchen zu steigern.

Nun ist das freie Veronal als solches überhaupt nur zu 0,6% in Wasser bei Zimmertemperatur löslich; deshalb waren auch alle unsere Versuche mit dem leichter löslichen Veronalnatrium angestellt worden. Da nun, wie wir oben gesehen haben, eine 1% ige Veronalnatriumlösung von der Froschschwimmhaut aus unwirksam ist, der Gehalt derselben an Veronal aber schon 0,9% beträgt, so ist es ohne

weiteres verständlich, warum bei Anwendung einer 0,6%igen, d. h. einer gesättigten, Lösung freien Veronals eine Wirkung nicht eintritt, und daß eine solche überhaupt nicht zu erwarten war, mithin aber auch für die Beeinflussung des Resorptionsvorganges die Veronalkomponente des Veronalnatriums zunächst nicht als wesentlicher Faktor in Frage kommen konnte. Dann aber konnte die die Resorptionssteigerung vor allem bedingende Komponente der Verbindung nur noch das Natrium sein. Traf diese Schlußfolgerung zu, so mußten sich analoge resorptionssteigernde Wirkungen aber auch durch andere Natriumverbindungen und auch z. B. durch einfache Natronlauge erzielen lassen.

Gleich der erste in diesem Sinne angestellte Versuch zeigte, daß dies in der Tat der Fall ist. Wurde eine $\frac{1}{20}$ Normalnatronlauge (= 0,2% NaOH) auf die Schwimmhaut gebracht, so konnte bereits nach 3 Minuten sogar auch eine starke Gefäßerweiterung mit entsprechend verstärktem Blutstrom, wie nach einer 10%igen Veronalnatriumlösung festgestellt werden, und eine darauf auf die Schwimmhaut gebrachte Adrenalinlösung erwies sich in gleicher Weise wie nach Veronalnatrium stark wirksam.

Da es sich hier bei der verhältnismäßig doch noch hohen Konzentration der Lauge um eine einfache Ätzwirkung unter Zerstörung der Epidermis und Erzeugung einer Wundfläche mit entzündlicher Veränderung der Gefäße handeln konnte, so wurden nun verdünntere Lösungen zur Anwendung gebracht, und diese führten, wie auch das folgende als Beispiel wiedergegebene Protokoll zeigt, zu dem Ergebnis, daß noch bei $\frac{1}{50}$ und $\frac{1}{60}$ Normalnatronlauge (= 0,08—0,07% NaOH) eine solche Kreislauf- und Resorptionssteigerung erfolgt. Bei einer Verdünnung der Natronlauge auf $\frac{1}{100}$ und $\frac{1}{200}$ normal (= 0,04 und 0,02% NaOH) war aber bei ersterer im Winter, bei letzterer auch im Sommer keine Wirkung mehr festzustellen. Und auch nach 10 Minuten langem Eintauchen einer Pfote in eine $\frac{1}{1000}$ Normalnatronlauge (= 0,004% NaOH) konnte selbst an Sommerfröschen keinerlei Einfluß auf die Zirkulation oder Resorption mehr nachgewiesen werden.

Versuch 7 (7. IV. 1919).

Adrenalin 1 : 10 000 nach $\frac{1}{100}$ unwirksam und $\frac{1}{60}$ Normal-NaOH wirksam.

Rana temporaria, 39 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

5^h 30'. Rechte Pfote: Arterie 3 Teilstriche.

5^h 38'. Aufträufelung von $\frac{1}{100}$ Normalnatronlauge = 0,04% NaOH auf die Schwimmhaut.

5^h 42'. Etwa 40" nach Aufträufelung der Lösung wurde Arterie ganz vorübergehend 4 Teilstriche breit. Doch sonst ist Arterie 3 Teilstriche breit, auch zur Zeit 3 Teilstriche.

5^h 47'. Arterie 3 Teilstriche. Nochmals Aufträufeln von $\frac{1}{100}$ Natronlauge.

5^h 49'. Nach ganz vorübergehender Erweiterung der Arterie auf 4 Teilstriche ist Arterie jetzt wieder 3 Teilstriche.

5^h 52'. Arterie blieb 3 Teilstriche. Absaugen.

5^h 53'. Arterie 3 Teilstriche.

5^h 55'. Aufträufeln von Adrenalin 1:10 000.

5^h 57'. Arterie blieb 3 Teilstriche breit.

5^h 59'. Arterie blieb 3 Teilstriche breit. Kapillarkreislauf unverändert. Auch keine sonstigen Veränderungen.

6^h 02'. Adrenalin 1:10 000.

6^h 06'. Arterie blieb auch nach der zweiten Adrenalin-aufträufelung 3 Teilstriche breit.

6^h 15'. Arterie 3 Teilstriche. Also Adrenalin unwirksam geblieben. Abspülen.

6^h 25'. Linke Pfote. Arterie 5 Teilstriche breit.

6^h 37'. Arterie 5 Teilstriche. Aufträufeln von $\frac{1}{60}$ Normal = 0,07% NaOH-Lösung.

6^h 42'. Arterie 8 Teilstriche. Kapillarkreislauf bedeutend lebhafter.

6^h 43'. Arterie 6 Teilstriche. Lebhafter Kapillarkreislauf.

6^h 45'. Nochmals Aufträufelung von $\frac{1}{60}$ NaOH.

6^h 45' 30". Äußerst lebhafter Kapillarkreislauf wie nach Veronalnatrium.

6^h 47'. Arterie 10 Teilstriche.

6^h 53'. Arterie 8 Teilstriche.

6^h 55'. Nachfeuchten mit $\frac{1}{60}$ NaOH.

6^h 57'. Arterie 12. Lebhafter Kapillarkreislauf. Absaugen.

6^h 58'. Arterie 12 Teilstriche. Lebhafter Kapillarkreislauf.

6^h 59'. Aufträufeln von Adrenalin 1:10 000. Schon nach 30" kontrahiert sich Arterie.

7^h 00'. Arterie ist so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr deutlich wahrnehmbar ist.

7^h 03'. Arterie ist jetzt an der Beobachtungsstelle wieder 4—5 Teilstriche breit geworden. Im übrigen ist aber der Kreislauf in der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut infolge Nachwirkung des Adrenalins an proximal gelegenen Gefäßteilen stellenweise fast ganz zum Stehen gekommen, während gleichzeitig in der andern Schwimmhaut derselben Pfote, wo vorher zwar $\frac{1}{60}$ NaOH, aber kein Adrenalin hingekommen war, ein äußerst lebhafter Kreislauf ist.

7^h 11'. Der Unterschied zwischen den beiden Schwimmhäuten derselben Pfote ist ganz bedeutend. In der von Adrenalin freigebiebenen Schwimmhaut herrscht lebhafte Zirkulation. In der Adrenalinschwimmhaut dagegen steht der Kreislauf in großen Teilen völlig still und ist in den übrigen Teilen schwach.

Man könnte auch bei den letzterwähnten Versuchen trotz der Verdünnung der Natronlauge die Wirkung noch als Folge einer einfachen Ätzung auffassen, da es sich ja auch hier doch immerhin um eine Einwirkung freien kaustischen Alkalis handelt.

Deshalb wurde nun in weiteren Versuchen an Stelle des freien Alkalihydroxyd, kohlensaures Natron (Soda) = Na_2CO_3 , welches ja auch im Blute normalerweise die Alkaleszenz bedingt, zur Anwendung gebracht. Bei diesen Versuchen erwies sich eine 8%ige Lösung von Natrium carb. cryst. (entsprechend einem Gehalt von 3% Na_2CO_3) als gleich wirksam wie die 10%ige Veronalnatriumlösung, sowohl hinsichtlich der auftretenden Verstärkung des Kreislaufs wie des Wirksamwerdens von Adrenalin.

Bei Anwendung einer Lösung von 3% Natr. carb. crystallis. entsprechend 1,1% Na_2CO_3 trat indessen keine deutliche Erweiterung der Gefäße mehr ein, wohl aber noch eine schwache Gefäßkontraktion bei folgender Anwendung einer 1:20 000 verdünnten Adrenalinlösung.

Nach 1%iger Lösung von Natr. carb. crystallis. = 0,37% Na_2CO_3 trat an Sommerfröschen bei folgendem Aufbringen verdünnten Adrenalins gelegentlich noch Gefäßverengerung ein; an Winterfröschen fehlte jedoch diese Wirkung, wie denn auch an Sommerfröschen eine nach 0,1%iger Lösung von Natr. carb. crystallis. = 0,037 Na_2CO_3 aufgebrauchte 1:20 000 Adrenalinlösung unwirksam blieb.

Einige Protokolle mögen als Beleg für das Gesagte dienen.

Versuch 8 (19. II. 1920).

Adrenalin 1:20 000 nach 1,1% und 3% Na_2CO_3 wirksam.

Rana temporaria, 36 g Gewicht, kurarisiert.

6^h 10'. In linker Schwimnhaut wird eine Arterie eingestellt, deren Weite 6 Teilstriche ist.

6^h 12'. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln einer 1,1%igen Lösung Na_2CO_3 entsprechend 3% Natr. carb. cryst.

6^h 17'. Arterie 6—7 Teilstriche (vielleicht etwas besser gefüllt als vorher).

6^h 19'. Arterie 6—7 Teilstriche. Da bis jetzt nach der 1,1%igen Na_2CO_3 -Lösung noch keine Arterienerweiterung aufgetreten ist, so wird nochmals von derselben Lösung aufgeträufelt.

6^h 21'. Arterie erweitert sich plötzlich auf 10 Teilstriche, wird danach aber sofort wieder 6—7 Teilstriche breit.

6^h 22'. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 24'. Arterie blieb 6—7 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 26'. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:20 000.

6^h 27'. Arterie hat sich bereits 1 Minute nach Adrenalin-aufträufelung auf 3 Teilstriche kontrahiert und sieht ganz blaß aus. Kreislauf ist reduziert, aber nicht völlig zum Stehen gekommen.

6^h 28'. Arterie ist jetzt wieder 6 Teilstriche breit. Kreislauf noch reduziert.

6^h 31'. Arterie 6—7 Teilstriche, wieder ziemlich gut gefüllt.

Es wird jetzt eine Arterie in der rechten Schwimmbhaut eingestellt.

6^h 39' ist die Weite dieser Arterie 5—6 Teilstriche, sie ist nur mäßig gefüllt und daher blaß.

6^h 41'. Arterie 5—6 Teilstriche. Aufträufeln von 3%iger Na_2CO_3 -Lösung entsprechend 8% Natr. carb. cryst.

6^h 45'. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 48'. Arterie 7 Teilstriche, sehr lebhafter Kreislauf. Die Kapillaren sind stark mit Blut gefüllt, das mit großer Geschwindigkeit durch sie eilt. Der Kreislauf entspricht dem nach Veronalnatrium.

6^h 52'. Arterie 8 Teilstriche.

6^h 53'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 57'. Arterie 6—7 Teilstriche.

6^h 59'. Arterie 6—7 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:20 000.

7^h 00' 30". Da die beobachtete Arterie etwas proximalwärts von der Beobachtungsstelle sich völlig kontrahiert hat, ist auch im Beobachtungsgebiet keine Blutströmung mehr vorhanden, aber man sieht, daß das Gefäßrohr noch unvollständig kontrahiert ist.

7^h 02'. Arterie ist infolge eingetretener allgemeiner Kontraktion nicht mehr deutlich zu sehen.

7^h 03'. Kreislauf in der ganzen Schwimmbhaut steht völlig. Arterie ist nicht mehr wieder zu finden.

7^h 10'. Kreislauf steht noch völlig. Gleichzeitig in linker Pfote guter Kreislauf.

Aus diesem Versuche sieht man, daß 3% Na_2CO_3 sowohl im Sinne der Arterienerweiterung und Kreislaufverstärkung als auch im Sinne der stark gesteigerten Adrenalinresorption wirksam ist, während nach 1,1% Na_2CO_3 eine deutliche Erweiterung der Gefäße nicht mehr eintritt, eine gesteigerte Adrenalinresorption aber dadurch kenntlich wird, daß sich die Gefäße, wenn auch nicht maximal, so doch sehr stark für kurze Zeit verengern.

Versuch 9 (23. VI. 1920).

Adrenalin 1:20 000 nach 3% Na_2CO_3 wirksam.

Rana temporaria, 26 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

6^h 30'. Arterie 5—6 Teilstriche.

6^h 32'. Arterie 5—6 Teilstriche. Aufträufeln einer 3%igen Na_2CO_3 -Lösung entsprechend 8% Natrium carbonic. cryst.

6^h 33'. Arterie 7—8 Teilstriche.

6^h 33' 30". Arterie 8 Teilstriche. Strömung in Arterie und Kapillaren sehr lebhaft.

6^h 34'. Arterie 10—11 Teilstriche. Ungeheuer starker Kreislauf in der ganzen beträufelten Schwimmbhaut, in Arterien und Kapillaren.

6^h 40'. Arterie 10—11 Teilstriche. Kreislauf wie 6^h 34'.

6^h 42'. Gründliches Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

6^h 45'. Arterie 10 Teilstriche.

6^h 52'. Arterie 9—10 Teilstriche. Guter Kreislauf. Aufträufeln von Adrenalin 1:20 000. Danach kontrahiert sich die Arterie. Schon 45" nach Adrenalinaufträufelung hat sich Arterie so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr deutlich zu sehen ist.

6^h 54'. Der Kreislauf der ganzen mit Adrenalin beträufelten Schwimmbhaut steht fast völlig. Die Arterie ist in ihrem ganzen proximalen Teil stark kontrahiert. Im peripheren Teil ist die Arterie, anscheinend wegen Abnahme der Muskulatur, nicht so hochgradig kontrahiert. Das Lumen ist aber auch hier ohne Blutströmung, da der Zufluß fehlt.

6^h 57'. Wie 6^h 54'.

7^h 03'. Auch jetzt steht der Kreislauf in der beträufelten Schwimmbhaut noch völlig.

Versuch 10 (19. II. 1920).

Adrenalin 1:20 000 nach 0,37% Na_2CO_3 unwirksam.

Rana temporaria, 42 g Gewicht, kurarisiert.

4^h 57'—5^h 04'. Arterie schwankt zwischen 8 und 9 Teilstrichen. Auf Kneifen der Rückenhaut kontrahiert sich die beobachtete Arterie auf 6 Teilstriche. Es ist also der Tonus der Gefäße erhalten.

5^h 06'. Aufträufeln einer 0,37% igen Lösung von Na_2CO_3 (= 10/100 Natr. carb. cryst.).

5^h 07'. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 08'. Arterie 9 Teilstriche.

5^h 09'. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 10'. Arterie 8—9 Teilstriche.

5^h 11'. Arterie schwankt noch immer (wie auch schon vor der Aufträufelung der Natriumkarbonatlösung) zwischen 8 und 9 Teilstrichen.

5^h 16'. Trotzdem 5^h 12' nochmals 0,37% Na_2CO_3 nachgeträufelt wurde, ist keine Arterienerweiterung aufgetreten. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

5^h 18'. Arterie 8 Teilstriche. Aufträufeln einer Lösung Suprarenin 1:20 000.

5^h 21'. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 22'. Arterie 8—9 Teilstriche. Kreislauf in der ganzen beträufelten Schwimmbhaut sehr gut, wie zuvor.

5^h 24'. Nochmals Aufträufeln von Suprarenin 1:20 000.

5^h 27'. Arterie 8—9 Teilstriche.

5^h 28'. Arterie 8 Teilstriche.

5^h 29'. Arterie 8—9 Teilstriche. Also auch noch nach 11 Minuten Einwirkung ist Suprarenin unwirksam geblieben.

Dieser Versuch zeigt, daß eine 0,37% ige Na_2CO_3 -Lösung sowohl hinsichtlich der Gefäßerweiterung als auch in bezug auf die nachfolgende Resorptionssteigerung von Adrenalin 1:20 000 im Winter unwirksam ist.

Versuch 11 (13. VII. 1920).

Adrenalin 1 : 20 000 nach 0,037% Na_2CO_3 unwirksam und nach 5% iger Veronalnatriumlösung wirksam.

Rana temporaria, 21 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

Rechte Pfote.

8^h 21'—8^h 25'. Arterie schwankt in einer Weite von 7—9 Teilstrichen.

8^h 26'. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 27'. Aufträufeln von 0,037% iger Na_2CO_3 -Lösung (= 0,1% Natr. carb. cryst.).

8^h 32'. Arterie blieb 8—9 Teilstriche. Nochmals Aufträufeln der Na_2CO_3 -Lösung.

8^h 35'. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 37'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

8^h 39'. Arterie 8 Teilstriche. Aufträufeln von reichlich Suprarenin 1 : 20 000.

8^h 41'. Arterie 7—8 Teilstriche. Blutströmung so gut wie zuvor.

8^h 43'. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 44'. Arterie 8 Teilstriche. Nochmals Pfote mit Suprarenin 1 : 20 000 überschwemmt.

8^h 46'. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 47'. Arterie 7—8 Teilstriche. In beiden mit Adrenalin beträufelten Schwimmhäuten überall guter Kreislauf.

8^h 49'. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 52'. Arterie 8—9 Teilstriche.

8^h 53'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

Es wird jetzt zur Kontrolle eine Arterie in der linken Pfote eingestellt.

9^h 17' ist diese Arterie 7—8 Teilstriche breit.

9^h 21'. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln einer 5% igen Veronalnatriumlösung.

9^h 23'. Arterie 7—8 Teilstriche.

9^h 24'. Arterie blieb 7—8 Teilstriche, nachdem sie kurz vorher einmal ganz vorübergehend 6—7 Teilstriche war.

9^h 26'. Arterie 7—8 Teilstriche. Nochmals 5% ige Veronalnatriumlösung aufgeträufelt.

9^h 28'. Arterie 7—8 Teilstriche.

9^h 31'. Arterie 7 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

9^h 33'. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von Suprarenin 1 : 20 000. Danach beginnt die Arterie sich sofort zu kontrahieren. Bereits nach 45" hat sie sich so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr zu erkennen ist.

9^h 35'. Der Kreislauf in der Schwimmhaut ist fast völlig zum Stehen gekommen.

9^h 37'. Kreislauf beginnt wieder etwas sich zu erholen.

9^h 38'. Arterie 4—5 Teilstriche breit, aber noch ganz blaß.

9^h 40'. Arterie 7 Teilstriche.

9^h 44'. Arterie 7—8 Teilstriche.

Aus diesem Versuch ersieht man, daß Suprarenin 1:20000 nach 0,037% Na_2CO_3 ohne Wirkung ist, während es im Anschluß an 5%ige Veronalnatriumlösung als Gegenprobe an der anderen Pfote gegeben zu maximaler Arterienkontraktion mit Aufhören des Kreislaufes führt.

Daß ebenso wie die Resorption des Adrenalins auch die des Strychnins durch verdünnte Natronlauge und entsprechend konzentrierte Lösungen von Natriumkarbonat gesteigert wird, konnte in weiteren Versuchen festgestellt werden, und möge das folgende Protokoll als Beispiel hierfür wiedergegeben sein.

Versuch 12 (22. VII. 1919).

Steigerung der Strychninresorption durch Natriumkarbonat.

Zwei *Ranae temporariae* A und B, zu je 20 g Gewicht.

Beim Frosch A wird die eine Pfote mit Zellstoff umwickelt und dieser mit 8%iger Natronkarbonatlösung getränkt. Nach 10 Minuten wird der Zellstoff entfernt und die Pfote mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült. Danach wird die mit Natronkarbonat vorbehandelte Pfote des Frosches A und eine unvorbehandelte Pfote des Frosches B mit einer gleichgroßen dünnen Zellstofflage umwickelt und mit je 1 ccm einer Lösung von Strychnin. nitric. 1:1000 gleichmäßig durchtränkt.

Schon nach 4 Minuten ist bei A deutliche Reflexsteigerung, nach 5 Minuten sehr starke Reflexsteigerung, fast Tetanus vorhanden. Nach 7 Minuten tritt typischer Tetanus auf. Die Arme sind in Bengestellung dauernd kontrahiert.

Nach 19 Minuten machen sich bei A schon zentrale Lähmungserscheinungen bemerkbar.

Bei dem nicht vorbehandelten Frosch B ist auch jetzt nach 19 Minuten noch keinerlei Andeutung einer Strychninwirkung festzustellen.

Es wird nun nach 19 Minuten bei A und B der mit der Strychninlösung getränkte Zellstoff von den Pfoten entfernt und die betreffenden Pfoten mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

Erst nach 23 Minuten beginnt sich die erste geringe Reflexsteigerung bei B zu zeigen. Nach 31 Minuten wird diese Reflexsteigerung deutlicher, aber sie ist noch nicht so stark, wie sie bei A schon nach 5 Minuten war. Nach 39 Minuten endlich stellt sich starke Reflexsteigerung ein, an die sich dann bald Tetanusanfälle anschließen, wie sie bei A nach 7 Minuten auftraten.

Wie man sieht, ist also durch 8% Natronkarbonat die Resorption des Strychnins etwa um das 5fache beschleunigt.

Auf Grund der bisherigen Versuchsergebnisse mußte bei den angewandten Verbindungen die Natriumkomponente als der die Resorption fördernde Faktor angesehen werden. Es fragte sich nun aber, ob nicht auch anderen Alkalien, wie Kalium und Ammoniak, die

gleiche Wirkung zukommt, da in diesem Falle es einfach der basische Charakter der Verbindungen war, welcher die eigenartige Wirkung bedingte. Um dies zu entscheiden, wurden deshalb zunächst noch einige Versuche mit entsprechend verdünntem Kaliumhydroxyd und Ammoniaklösungen in ganz gleicher Weise wie die im vorigen beschriebenen angestellt. Dieselben ergaben, daß auch diese Verbindungen den Natriumverbindungen durchaus gleichartig wirkten, sowohl in bezug auf die Gefäßerweiterung, wie hinsichtlich der Resorptionssteigerung und kann deshalb wohl von einer Wiedergabe von Versuchsprotokollen abgesehen werden.

So blieb denn keine andere Erklärung übrig, als daß es die in den alkalischen Lösungen aller dieser Verbindungen durch Dissoziation freiwerdenden Hydroxyl-(OH-)Ionen vor allem sind, welche die Durchlässigkeit der Haut steigern und auch an der Gefäßerweiterung beteiligt sind.

Auch bei der Veronalnatriumlösung war aber zur Bildung solcher freier Hydroxylionen offenbar Gelegenheit geboten, indem unter Hydrolyse die dissoziierenden Natriumionen freie Hydroxylionen entstehen ließen, worauf denn auch die alkalische Reaktion dieser Lösungen zurückzuführen war.

IV. Das Verhältnis der Hydroxylionenkonzentration zur resorptionssteigernden und gefäßerweiternden Wirkung des Veronalnatriums, Natriumhydroxyds und Natriumkarbonats und der Anteil der Veronalkomponente an dieser Wirkung.

Beruhete nun, wie nach den obigen Versuchsergebnissen angenommen werden mußte, die resorptionssteigernde und gefäßerweiternde Wirkung bei unseren verschiedenen Verbindungen lediglich auf dem Wirksamwerden der in ihren Lösungen vorhandenen freien Hydroxylionen, so mußte die Stärke der Wirkung der einzelnen Lösungen ihrer Hydroxylionenkonzentration entsprechen.

Es läßt sich nun bekanntlich die Konzentration der Hydroxylionen in einer Lösung außer mit der Gaskette auf verhältnismäßig einfache Weise mit Hilfe der Farbreaktionen der Salmischen¹⁾ Indikatorenkala, wenn auch freilich nur in recht groben Zügen bestimmen. Da uns die Apparate zur Ausführung der erstgenannten Methode fehlten, wurde wenigstens mit Hilfe dieser Farbreaktionen festzustellen versucht, ob und inwieweit die Hydroxylionenkonzentration mit der

1) Salm, Zeitschrift für physikalische Chemie Bd. 57, S. 471.

Stärke der durch die verschiedenen Lösungen bewirkten Gefäß-erweiterung und Resorptionssteigerung übereinstimmt.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt. Die Hydroxylionenkonzentration ist dabei dargestellt durch Angabe der im Liter enthaltenen Menge freier Hydroxylionen in Milligramm, wie sie sich aus der in der Salmschen Tabelle angegebenen H-Ionenkonzentration durch Rechnung nach der Formel $H \times OH = 0,64 \times 10^{-14}$ ermitteln läßt, wobei die einzelnen Stufen allerdings in Potenzen 10, 100, 1000 mg steigen.

Die als Indikator im Einzelfalle benutzten Farbstoffe und die mit ihnen erhaltenen Färbungen finden sich in den Erläuterungen zur Tabelle angegeben. Hinter den entsprechenden Farbreaktionen sind dabei die H-Ionenwerte der Salmschen Skala angegeben.

Tabelle

des Gehalts an freien Hydroxylionen in Milligramm pro 1 Liter der Lösungen von:

	Veronalnatriumlösung		Natriumkarbonatlösung berechnet auf wasser- freies Na_2CO_3		Natriumhydroxylösung	
	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter	%-Gehalt der Lösung	mg OH-Ionen pro Liter
Unwirksam auf Kreislauf und Resorption	1	um 0,1 mg (R 1)	0,037 0,37 ¹⁾	um 10 mg (R 5) etwas we- niger als 100 mg (R 6)	0,004 0,02 0,04 ²⁾	etwa 16 mg (R 9) A etwa 80 mg (R 10) A etwa 160 mg (R 11) A
Wirksam auf Re- sorption, keine Kreislaufsteige- rung	5	um 1 mg (R 2)	1	etwa 100 mg (R 7) A	—	—
Steigerung von Resorption und Kreislauf	10 17	zwischen 1 und 10 mg (R 3) um 10 mg (R 4)	3	über 100 mg, nicht über 300 mg (R 8)	0,07 0,2	etwa 260 mg (R 12) A etwa 770 mg (R 13) A

1) Im Sommer trat nach 0,37% Na_2CO_3 aber noch Adrenalinresorption auf.

2) Wurde nur an Winterfröschen untersucht.

Zur Erläuterung der Tabelle.

Die in obiger Tabelle eingesetzten Ionenwerte wurden entsprechend den eingeführten Buchstaben R 1 usw. auf Grund der nachfolgenden Farbenreaktionen nach der Salmschen Skala bestimmt. Wo sich in der Tabelle neben dem R ein A befindet, ist der betreffende Wert nach Abegg, Handbuch der anorganischen Chemie, teilweise mittels Interpolation, soweit möglich, direkt berechnet.

R 1: Färbt Phenolphthalein rosa, Tinctura Alkannae rotviolett, entspricht etwa 0,1 mg OH im Liter ($H = 10^{-9}$).

R 2: Färbt Phenolphthalein rot, Naphtholbenzoin grün, Tinctura Alkannae violett, entspricht etwa 1 mg OH im Liter ($H = 10^{-10}$).

R 3: Färbt Naphtholbenzoin grün-grünblau, Tinctura Alkannae violett-blau, liegt zwischen 1 — 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-10} - 10^{-11}$).

R 4: Färbt Naphtholbenzoin grünblau, Tinctura Alkannae blau (jedoch schwächer als bei 0,037% Na_2CO_3), Tropäolin grüngelb, entspricht etwa 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 5: Färbt Tinctura Alkannae blau, alizarinsulfosaures Natrium lila, entspricht etwa 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 6: Färbt alizarinsulfosaures Natrium lila-violett, mehr violett, entspricht also einem OH-Gehalt im Liter, der etwas unter 100 mg liegt ($H =$ zwischen 10^{-11} und 10^{-12} , näher bei 10^{-12}).

R 7: Färbt Tropäolin orange, entspricht etwa 100 mg OH im Liter ($H = 10^{-12}$).

R 8: Läßt Trinitrobenzol farblos. Färbt Tropäolin orange, aber deutlich stärker als R 7 und etwas schwächer als R 12, entspricht also einem OH-Gehalt im Liter, der höher als 100 mg und nicht höher als 300 mg liegt.

R 9: Färbt alizarinsulfosaures Natrium lila, Naphtholbenzoin grünblau, entspricht etwa um 10 mg OH im Liter ($H = 10^{-11}$).

R 10: Färbt alizarinsulfosaures Natrium violett, Tropäolin orange, aber etwas schwächer als R 7, entspricht etwas unter 100 mg OH im Liter.

R 11: Färbt Tropäolin orange, aber stärker als R 7, entspricht etwas über 100 mg OH im Liter.

R 12: Färbt Tropäolin orange, aber stärker als R 11. Der OH-Gehalt muß also über 100 und unter 500 mg liegen.

R 13: Färbt Tropäolin schwach rot-orange, der OH-Gehalt muß also über 500 und unter 1000 mg liegen.

Aus der vorstehenden Tabelle ersieht man zunächst, daß in der Tat auch in den Veronalnatriumlösungen freie Hydroxylionen vorhanden sind; ihre Konzentration ist in den wirksamen Veronalnatriumlösungen aber im Vergleich zu der OH-Konzentration der auf ihre Wirksamkeit geprüften anorganischen Alkalilösungen eine ganz erheblich geringere und liegt bei den stärkst wirksamen Veronalnatriumlösungen von 10—17% erst zwischen 5 und 10 mg im Liter, während anorganische Lösungen von Natriumkarbonat und Natriumhydroxyd

bei einem Gehalt an freien Hydroxylionen von 40–80 mg im Liter im Winter völlig unwirksam waren, und eine ausgesprochene Steigerung von Resorption und Zirkulation erst bei einer OH-Konzentration von über 100 mg im Liter eintrat. Es beweist dies, daß die Dissoziation und dementsprechend auch die OH-Ionenkonzentration in den Veronalnatriumlösungen im Verhältnis zu ihrer Wirksamkeit gegenüber den anorganischen Natriumverbindungen eine auffallend geringere ist.

Daraus muß man aber doch wohl schließen, daß bei den Veronalnatriumlösungen neben den Hydroxylionen doch auch der Veronalkomponente als solcher ein wesentlicher Anteil an der die Permeabilität der Epidermis steigernden, wie an der die Gefäße erweiternden Wirkung zukommt.

V. Ursache der Durchlässigkeitsänderung der Haut und der Gefäßerweiterung durch Hydroxylionen und Veronal.

Fragen wir nun zunächst, wie kann man sich den Vorgang, durch welchen die Hydroxylionen hier die gesteigerte Durchlässigkeit der Froschschwimmhaut bewirken, vorstellen, so müssen vor allem die anatomischen Verhältnisse berücksichtigt werden.

Von der menschlichen Haut wissen wir, daß sie für Wasser und wässrige Lösungen völlig undurchlässig ist. Die Ursache liegt hier offenbar in dem Aufbau der obersten Epidermisschichten, dem sogenannten Stratum corneum. Dieses ist osmotischen und Quellungsvorgängen nur ganz oberflächlich zugänglich, da es aus mehrschichtigen, von lipoiden Substanzen durchtränkten Zellagen besteht. Diese Lipoiden entstammen der dem Stratum Malpighi unmittelbar aufliegenden Zellschicht des Stratum granulosum. Gerade diese lipoiddurchtränkten Schichten sind es offenbar, welche dem Wasser das Eindringen unmöglich machen, während sie Fette, fettlösliche, sowie flüchtige Stoffe eindringen und so auch von der menschlichen Haut zur Resorption gelangen lassen.

1. Aufbau der Froschschwimmhaut.

Demgegenüber besteht die Froschepidermis nach den eingehenden Untersuchungen Gaupps¹⁾ meist nur aus 5–7, an der Schwimmhaut aber stets nur aus 5 Schichten von Epithelzellen, von denen bloß die oberste Lage das Stratum corneum darstellt, während die

1) Gaupp, Anatomie des Frosches 1904, III. Abteilung.

übrigen Schichten das Stratum germinativum, die Keimschicht für die erstere Lage bilden.

Die Zellen dieser letztgenannten Schichten sind aber durch kleine Fortsätze so miteinander verbunden, daß zwischen ihnen interzelluläre Lücken liegen. Das Stratum cornuum dahingegen besteht hier nur aus einer einfachen Lage glatter, dünner, hellaussehender Zellen, die, in Verhornung übergehend, sich lückenlos aneinanderschließen. Diese sog. Hornschicht ist aber noch von einer ganz dünnen, offenbar lipoiden Kutikula überzogen. Entsprechend diesem ihrem Aufbau wird also die Haut des Frosches hinsichtlich ihrer resorptiven Aufnahmefähigkeit sich im allgemeinen mehr unseren Schleimhäuten annähernd verhalten, wenschon die Hornschicht verbunden mit der Kutikula ein Resorptionshindernis darstellt. Die unter ihr liegenden Schichten des Stratum germinativum dahingegen mit ihren Spalträumen werden für die Resorption natürlich kein Hindernis mehr bilden. Es ist nun aber klar, daß, sobald die eine dünne Kornuumschicht auch nur eine geringe Lockerung oder Änderung ihres osmotischen Aufbaus erfährt, damit der Übertritt von Wasser oder wasserlöslichen Molekülen in die tieferen Gewebe sogleich wesentlich erleichtert werden kann.

Hängt nun von der Beschaffenheit dieser äußeren Zellschicht die Undurchlässigkeit der Haut ab, so ist es nicht zu verwundern, daß ganz normale Tiere schon Schwankungen ihrer Hautdurchlässigkeit zeigen, wie sie schon Nick¹⁾ und später uns zu Beginn unserer Versuche in sehr störender Weise sich bemerkbar machten, bis wir sie als Folge der Häutung der Tiere erkannten und dann berücksichtigen konnten.

Bekanntlich wird bei der Häutung das einschichtige Stratum cornuum abgeworfen, und es tritt an seine Stelle dann die schon vorbereitete, aber offenbar noch unvollkommen verhornte Ersatzschicht. Sind die Tiere im Freien, so geschieht diese Häutung in bestimmten Perioden, und dabei werden große Teile der obersten Zellage in zusammenhängenden Fetzen abgestoßen. So wird es begreiflich, daß vor allem Sommer- und Winterfrösche sich bei derartigen Resorptionsversuchen verschieden verhalten. Im Sommer, wo die Tiere sich weniger im Wasser aufhalten, die Haut leichter eintrocknet und die oberste Zellage des Stratum cornuum öfter und umfänglicher abgestoßen wird, ist die Resorption erleichtert. Waren für gewöhnlich die Suprareninlösungen erst 1:1000 an normalen Tieren wirksam,

1) Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 54.

so fanden wir die Resorption im Sommer gelegentlich derart gesteigert, daß noch Verdünnungen 1:10 000 wirksam waren. Im Winter erfolgt an den im Freien lebenden Fröschen die Häutung wohl überhaupt nicht, in Gefangenschaft, nach Gaupps Angabe, nur in geringem Umfang, unregelmäßig und stellenweise, so daß hier bei der festeren Beschaffenheit der Membran die Resorptionsfähigkeit eine geringe ist und dementsprechend schon Suprarenin 1:3000 nicht mehr wirksam ist¹⁾.

2. Die Durchlässigkeitssteigerung der Haut durch Veronalnatrium, eine durch spezifische Beeinflussung der Hydroxylionen und des Veronalmoleküls auf die Gewebe erzeugte reversible Wirkung.

Bei diesen Verhältnissen des Aufbaus der Froschhaut lag es sehr nahe, den Vorgang der Resorptionssteigerung doch einfach als Folge einer ätzenden Zerstörung der obersten lipoidhaltigen Epithelschicht durch die Hydroxylionen aufzufassen. In diesem Falle war, da die zerstörte schützende Zellschicht doch kaum in kurzer Zeit vollkommen wieder ersetzt werden konnte, zu erwarten, daß die gesteigerte Durchlässigkeit längere Zeit anhalten werde. Es war deshalb nun von Interesse, festzustellen, wie lange die durch die wirksamen Veronalnatrium- und Alkalilösungen erzeugte gesteigerte Durchlässigkeit andauert. Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben aber, wie die beiden folgenden Protokolle veranschaulichen mögen, daß die gesteigerte Aufnahmefähigkeit schon nach recht kurzer Zeit wieder verschwindet, mithin die durch die Hydroxylionen bewirkte Veränderung einen reversiblen Charakter hat und somit eine spezifische Wirkung darstellt.

Versuch 13 (7. XI. 1919).

Adrenalin 1:20 000. Sofort nach Abspülen von 8% Natronkarbonat wirksam und 1 Stunde später unwirksam.

Rana temporaria, 47 g Gewicht, kurarisiert, bewegungslos.

5^h 14'. Rechte Pfote. Arterie 6—7 Teilstriche.

5^h 17'. Arterie 6—7 Teilstriche. Aufträufeln einer 8% igen Natronkarbonatlösung.

5^h 18'. Arterie 10 Teilstriche. Überall in der Schwimmhaut ganz gewaltiger Kreislauf.

5^h 23'. Arterie 11 Teilstriche.

5^h 27'. Arterie 11 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

1) Versuche durch Wasserentziehung und Erwärmung die Durchlässigkeit der Haut von Winterfröschen zu beeinflussen, führten zu ungleichen Ergebnissen, offenbar wegen gleichzeitiger Zirkulationsstörungen.

- 5^h 28'. Arterie 10 Teilstriche.
 5^h 34'. Arterie 11 Teilstriche.
 5^h 42'. Arterie 10—11 Teilstriche.
 5^h 51'. Arterie 8 Teilstriche.
 5^h 55'. Arterie 7 Teilstriche.
 6^h 05'. Arterie 7 Teilstriche.
 6^h 10'. Arterie schwankt zwischen 7 und 8 Teilstrichen.
 6^h 17'. Arterie 6—7 Teilstriche.
 6^h 25'. Arterie 6—7 Teilstriche. Einmal vorübergehende Kon-
 traktion auf 5 Teilstriche.
 6^h 27'. Arterie 7 Teilstriche.
 6^h 29'. Arterie 8 Teilstriche.
 6^h 31'. Arterie 6—7 Teilstriche.
 6^h 32'. Arterie 7 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin 1:20000.
 6^h 36'. Arterie 6—7 Teilstriche (einmal vorübergehende Kon-
 traktion auf 5 Teilstriche wie ja auch 6^h 25').
 6^h 37'. Arterie 8 Teilstriche.
 6^h 40'. In der ganzen Schwimmhaut guter Kreislauf.
 6^h 42'. Arterie 7 Teilstriche.
 6^h 43'. Da jetzt nach 11 Minuten noch keine Wirkung von Adre-
 nalin aufgetreten ist, wird die Pfote abgespült.
 6^h 50'. Es wird jetzt auf die linke Pfote 8% Natronkarbonat
 aufgeträufelt.
 7^h 02'. Eine Arterie, welche eingestellt ist, hat jetzt eine Breite
 von 11 Teilstrichen. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
 7^h 03'. Arterie 11 Teilstriche. Guter Kreislauf.
 7^h 04'. Aufträufeln von Adrenalin 1:20000.
 7^h 05'. Arterie 8 Teilstriche. Der Strom in ihr geht aber nur noch
 stoßweise.
 7^h 05' 30". Arterienstrom teilweise rückläufig.
 7^h 06'. Arterienstrom steht fast völlig. Arterie nur noch 5 Teil-
 striche.
 7^h 07'. Arterie hat sich so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr
 deutlich zu erkennen ist. Der Kreislauf in der Schwimmhaut steht völlig.
 7^h 08'. Schwimmhaut ist wie erstorben.
 7^h 11'. Kreislauf steht noch völlig außer ganz geringer venöser
 Strömung. Gleichzeitig in der anderen Schwimmhaut derselben Pfote, wo
 kein Adrenalin hingekommen war, guter Kreislauf. Auch schon makro-
 skopisch ist dieser Unterschied ganz deutlich sichtbar. Die Adrenalin-
 schwimmhaut ist ganz hell, die nebenanliegende, mit Adrenalin nicht be-
 träufelte Schwimmhaut dunkel infolge der Füllung mit strömendem Blut.
 7^h 15' wie 7^h 11'.
 7^h 21'. Der Kreislauf der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut
 beginnt wieder etwas zu erwachen.

Aus diesem Versuch ist deutlich ersichtlich, daß schon etwa
 1 Stunde nach Abspülen des Natronkarbonats die permeabilitäts-
 steigernde Wirkung desselben verschwunden ist, während bei der
 anderen, zur Kontrolle benutzten Pfote gleich im Anschluß an Natrium-

karbonat gegebenes, verdünntes Adrenalin stark wirksam ist. Bei einem anderen in gleicher Weise angestellten Versuche war dagegen nach $\frac{3}{4}$ Stunden noch eine geringe Resorptionssteigerung vorhanden.

Versuch 14 (17. V. 1920).

Adrenalin 1:20 000. $\frac{1}{2}$ Stunde nach Abspülen der 10%igen Veronalnatriumlösung unwirksam.

Rana temporaria, 30 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

10^h 50'. Arterie 4, zuweilen 3—4 Teilstriche.

10^h 52'. Arterie wie 10^h 50'. Aufträufeln von 10%iger Veronalnatriumlösung.

10^h 54'. Arterie 6 Teilstriche.

10^h 58'. Arterie 6 Teilstriche, sehr gut gefüllt, lebhafte Strömung.

11^h 00'. Arterie 5 Teilstriche.

11^h 02'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

11^h 15'. Arterie 4—5 Teilstriche.

11^h 32'. Arterie 4—5 Teilstriche. Adrenalin 1:20 000 aufgeträufelt.

11^h 36'. Arterie blieb 4—5 Teilstriche. In der ganzen mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut guter Kreislauf und keine Spur von Kreislaufstillstand.

11^h 38' wie 11^h 36'. Nochmals Adrenalin 1:20 000 aufgeträufelt.

11^h 42'. Arterie 4—5 Teilstriche. Kreislauf durch Adrenalin nicht verändert.

Aus diesem Versuche ersieht man, daß schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach Abspülen einer 10%igen Veronalnatriumlösung die permeabilitätssteigernde Wirkung desselben für Adrenalin 1:20 000 vorüber ist. In anderen Versuchen war dies sogar schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde der Fall.

Es entsteht nun die Frage, wie soll man diese als reversibler Vorgang erscheinende, eine spezifische Beeinflussung der Haut darstellende Wirkung der Hydroxylionen auffassen?

Nach den in neuerer Zeit gewonnenen, auf die Lebensvorgänge übertragenen physikalisch-chemischen Vorstellungen¹⁾ sind die kolloidalen Eiweißmoleküle des lebenden Protoplasmas der Zellen durch die Gegenwart negativ geladener Ionen in den als schwach alkalisch zu betrachtenden Körperlösungen selbst negativ geladen und werden durch diese Ladung unter gegenseitiger Abstoßung ihrer Moleküle in einem bestimmten Dispersionszustand erhalten, von welchem ihre Quellungs- und chemische Reaktionsfähigkeit, diese beiden für alle Lebensvorgänge so wichtigen Faktoren, offenbar wesentlich mit abhängen. Steigerung der Zahl der das Protoplasma in seiner Ladung

1) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften.

verstärkenden negativ geladenen Ionen wird die Dispersion der Eiweißmoleküle unter Auflockerung größerer Komplexe in zahlreichere kleinere erhöhen und die Protoplasmamasse damit quellungsfähiger und für chemische Reaktionen zugänglicher machen.

Herabsetzung der Zahl der negativen Ionen durch Entladung derselben mittels positiver Ionen setzt den Dispersionsgrad der Kolloidmoleküle des Protoplasmas herab, indem sie sich nun zu größeren Molekülkomplexen vereinigen (kondensieren), womit ihre Fähigkeit, Quellungswasser zwischen ihre Teile aufzunehmen, zurückgeht und ihre chemische Reaktionsfähigkeit vermindert wird, da die leicht angreifbaren Gruppen, z. B. aliphatische Seitenketten, beim Zusammenschluß der Kolloidmoleküle unzugänglicher werden für Oxydationsvorgänge und andere chemische Reaktionen. Dies dürfte aber nicht bloß für die Eiweißkörper des Zellprotoplasmas, sondern entsprechend auch für die Lipoidkolloide der Membranen in lebenden Geweben gelten, wie denn ja auch die günstigen Dispersionsbedingungen für Lipide, z. B. bei Verseifung und Emulsionierung an alkalische Reaktion der Lösungen gebunden sind.

Wenn wir in unseren Versuchen solche negativ geladenen Hydroxylionen in einer Lösung auf die Froschepidermis einwirken lassen, so werden diese, sowohl die Lipide der Kutikula, als auch die Zellmembranen der in ihr eingebetteten Zellen und das noch nicht völlig verhornte Zellprotoplasma dekontensieren, d. h. die Molekülkomplexe dieser Kolloide stärker dispergieren und so die aus ihnen gebildete Zellmembran lockern und quellungsfähiger, damit aber auch leichter durchgängig für Wasser und wasserlösliche Substanzen machen. Dieser Zustand wird so lange anhalten, als die hierzu nötige Zahl negativ geladener Hydroxylionen vorhanden ist. Nach Verschwinden derselben werden die Kolloide aber, in ihren ursprünglichen Dispersionszustand zurückkehrend, wieder die Membran impermeabel werden lassen.

Wenn es sich nun aber in der Tat in unseren Versuchen nicht um eine wirkliche Zerstörung der in Frage kommenden Membranen durch Ätzung, sondern nur um eine vorübergehende Änderung des Dispersionszustandes ihrer Lipoidschicht, bzw. kolloiden Zellbestandteile handelt, so wird es sich auf diese Weise erklären lassen, daß in unseren Versuchen der fragliche Vorgang schon nach verhältnismäßig so kurzer Zeit reversibel werden kann und bei 10% iger Veronalnatriumlösung schon $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach Abspülen derselben die permeabilitätssteigernde Wirkung wieder verschwunden und selbst bei der stärker alkalischen 3% igen Na_2CO_3 -Lösung (entsprechend

einer 8%igen Lösung aus krystallisierter wasserhaltiger Soda) schon nach 1 Stunde eine gesteigerte Durchlässigkeit nicht mehr vorhanden ist.

Eine solche Deutung des Einflusses der Hydroxylionen bei der durch sie bewirkten gesteigerten Permeabilität der Haut und dem damit verbundenen gesteigerten Wirksamwerden anderer gleichzeitig auf die Haut gebrachter Substanzen würde aber auch im besten Einklang stehen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Koriotschewski¹⁾, über die Einwirkung von Alkalien auf Protozoen (Paramazien), die er selbst wie folgt, zusammenfaßt: »Die Wirkung der Alkalien in sehr verdünnten Lösungen besteht also, wenn man sich so ausdrücken kann, im Durchspülen des Protoplasmas mit Wasser, wobei dessen Lebensfähigkeit durch solche Lösungen, wie es scheint, nicht leidet. Es kommt mehr Wasser ins Protoplasma von außen, und ebensoviel Flüssigkeit wird mittels der pulsierenden Vakuolen nach außen hin ausgeführt.«

Aus der obigen tabellarischen Zusammenstellung der Wirkung der verschiedenen untersuchten Lösungen (S. 349) ging klar hervor, daß bei den Veronalnatriumlösungen die permeabilitätssteigernde und gefäßerweiternde Wirkung weit stärker ist als ihrer Hydroxylionenkonzentration, verglichen mit der der anorganischen Alkalilösungen und deren Wirksamkeit entspricht, so daß der Veronalkomponente als solcher gleichfalls ein die Durchlässigkeit der Membranen steigernder und die Gefäße erweiternder selbständiger Einfluß offenbar doch zukommt.

Ähnliche Verhältnisse hat J. Loeb²⁾ bei Muskelquellung unter Säureeinfluß und Fühner und Neubauer³⁾ bei der Hämolyse bereits beobachtet. Letztere haben darauf hingewiesen, daß hier die organischen Säuren gegenüber der Salzsäure, wenn man ihre hämolytische Wirkung und die durch Dissoziation freiwerdenden H-Ionen vergleicht, trotz geringerer H-Ionenkonzentration ihrer Lösung doch eine stärkere, offenbar dem organischen Säureradikal zukommende Wirkung entfalten. Diese Eigenart der Wirkung organischer Ionenkomplexe wird von Overton⁴⁾ aber mit der Lipoidlöslichkeit der undissoziierten Moleküle in Beziehung gebracht, indem durch dieselbe ein leichteres Eindringen der Moleküle in und durch die Zellmembranen und ein

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1903, Bd. 49, S. 13.

2) J. Loeb, Pflügers Archiv 1898, Bd. 69, S. 1.

3) Fühner und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1907, Bd. 56 S. 333.

4) Overton, Pflügers Arch. 1902, Bd. 92, S. 115.

Entfalten ihrer spezifischen Wirkung auf das lebende Protoplasma der Zellen ermöglicht wird.

Nun ist aber die organische Komponente des Veronalnatriums in der Tat ein Säureradikation, das entsprechend seiner Löslichkeit in Lipoiden in die hier in Frage kommende Lipoidmembran der äußeren Haut sehr wohl einzudringen und die Zusammensetzung der Membran und damit ihre osmotische Permeabilität zu verändern geeignet erscheint. Durch seine Affinität zu den Natriumionen wird es aber auch noch diesen und den von ihnen unter Hydrolyse dissoziierenden Hydroxylionen den Weg in und durch die Membran unter Umständen bahnen können, so daß diese ihre die Kolloide dispergierende, die Membranen weiter auflockernde Wirkung damit noch besser auszuüben Gelegenheit finden.

Daß auch neutrale, undissoziierbare organische Moleküle, welche mit Lipoiden sich zu verbinden vermögen, den Aufbau der aus solchen gebildeten Gewebsteile eingreifend verändern können, lehrt die Hämolyse, wie man sie nach Einwirkung von Saponinkörpern auf Blut auftreten sieht. Auch hier nimmt man an¹⁾, daß es die Lockerung des Lipoidgerüsts der Blutkörperchen ist, durch welche die Saponinkörper zum Zerfall dieser Gebilde führen. So mußte es denn von Interesse sein, zu sehen, ob das Saponin eine solche lockernde Wirkung auch auf die Lipoidmembran der Froschhaut auszuüben vermag, was dann ja gleichfalls eine Veränderung ihrer Durchlässigkeit bewirken mußte. Es wurden deshalb noch einige weitere Versuche in dieser Richtung angestellt, von denen einer im Protokoll wiedergegeben sein möge.

Versuch 15 (20. XI. 1919).

Adrenalin 1 : 20 000. Nach 0,8% Saponin wirksam.

Rana temporaria, 36 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

- 7^h 25'. Arterienweite 8 Teilstriche (in zweiter rechter Schwimmhaut).
- 7^h 28'. Arterie 9 Teilstriche.
- 7^h 30'. Aufträufeln von Adrenalin 1 : 20 000.
- 7^h 34'. Arterie 9 Teilstriche, zuweilen Schwankung auf 8.
- 7^h 36'. Arterie 10 Teilstriche. Überall in beträufelter Schwimmhaut sehr lebhafter Kreislauf.
- 7^h 38'. Arterie 9 Teilstriche.
- 7^h 41'. Arterie 9 – 10 Teilstriche; sehr lebhafter Kreislauf.
- 7^h 42'. Nachdem so noch nach 12 Minuten die Adrenalinlösung unwirksam war, wird sie mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

Es wird in zweiter linker Schwimmhaut jetzt eine Arterie eingestellt. Diese hat

1) Meyer und Gottlieb, Exp. Pharmakologie 1914, S. 330 und 543.

7^h 55' eine Arterienweite von 6 Teilstrichen.

7^h 57'. Arterie 7 Teilstriche.

7^h 59'. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 00'. Arterie 6 Teilstriche. Aufträufeln einer 0,8%igen Saponinlösung.

8^h 01'. Arterie 7 Teilstriche.

8^h 06'. Arterie 8 Teilstriche. Kreislauf sehr lebhaft.

8^h 07'. Arterie 10 Teilstriche. Kreislauf sehr lebhaft, wie nach

Veronalnatrium.

8^h 10'. Arterie 10—11 Teilstriche.

8^h 11'. Arterie 11 Teilstriche.

8^h 12'. Arterie 11—12 Teilstriche.

8^h 13'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.

8^h 14'. Arterie 11 Teilstriche.

8^h 15'. Arterie 10—11 Teilstriche.

8^h 16'. Arterie 9 Teilstriche.

8^h 17'. Arterie 9—10 Teilstriche. Aufträufeln von Adrenalin

1:20000.

8^h 18'. Schon 1 Minute nach Aufträufeln der Adrenalinlösung hat sich die Arterie auf 2—3 Teilstriche kontrahiert und ist ganz blaß geworden.

8^h 22. Der Kreislauf in der mit Adrenalin beträufelten Schwimmhaut steht bis auf ganz dünnen Strom in der Arterie und ganz schwachem venösem Rückfluß fast völlig.

8^h 24'. Arterie noch immer nur 2—3 Teilstriche breit und ganz blaß.

8^h 26'. Arterie noch immer blaß und 2—3 Teilstriche breit. Kreislauf wie 8^h 22.

Aus diesem Versuch sieht man deutlich, wie nach Vorbehandlung der Schwimmhaut mit einer 0,8%igen Saponinlösung eine an sich unwirksame Adrenalinlösung 1:20000 zu starker Wirkung kommt. Auch wurde in diesem Versuche die Arterie nach Aufbringen der Saponinlösung erweitert und der ganze Kreislauf verstärkt. Wiederholte Versuche zeigten immer ein Wirksamwerden der nach Abspülen der Saponinlösung gegebenen, verdünnten, an sich unwirksamen Adrenalinlösung. Die im obigen Versuch vorhandene Gefäßwirkung der Saponinlösung war indessen bei den wiederholten Versuchen nicht regelmäßig vorhanden.

Es zeigt sich also, daß auch das Saponin, offenbar infolge seiner Beziehungen zu den Lipoiden, in ähnlicher Weise wie das Veronalmolekül in Verbindung mit Natrium und Hydroxylionen die Durchlässigkeit der Froschhaut zu steigern vermag, obgleich bei Saponinen selbst keine dissoziierenden Hydroxylionen wie beim Veronalnatrium in Frage kommen können, hier also die Wirkung nicht mehr mit einer gesteigerten Dispersion der Kolloidmoleküle in Beziehung stehen kann, vielmehr nur auf chemische Veränderung der Lipoidmasse

zurückzuführen ist. Hieraus erklärt sich dann aber auch wohl, daß die Wirkung auf den Gefäßapparat beim Saponin nicht so ausgesprochen wie bei den Hydroxylionen hervortritt.

Schluß.

Wir kommen also zum Schluß zu dem Ergebnis, daß die in gewissem Sinne eine Sensibilisierung darstellende Steigerung der Wirksamkeit des Suprarenins durch das Veronalmatrium bei Applikation beider Substanzen auf die Froschschwimmhaut auf einer Permeabilitätssteigerung der für das Suprarenin normalerweise schwer durchlässigen äußersten Zellmembran der Haut beruht, welche als reversible spezifische Beeinflussung dieser Membran durch das Veronalmolekül in Verbindung mit den aus der Natriumverbindung freiwerdenden Hydroxylionen hervorgerufen wird. Wenn eine solche Veränderung durch diese Molekeln aber an der äußeren, den Körper umschließenden Membran bewirkt werden kann, so ist zu erwarten, daß dann diese Wirkungen sich auch an den ähnliche Hindernisse bietenden, im Körper gelegenen Membranen, z. B. an der Gefäß- und Kapillarwand, ja an den Membranen einzelner Zellen ebenfalls geltend machen können, und es ließe sich dann auch vielleicht die von uns beobachtete so auffallende Erweiterung der Gefäße sowohl nach Einwirkung von Veronalmatrium als nach der einfacher und kohlensaurer Alkalien auf eine solche Permeabilitätssteigerung der Zellmembranen mit anschließender, durch Hydroxylionen bewirkter gesteigerter Dispersion der Protoplasmakolloide und Quellung derselben, sowie der hierdurch bedingten Änderung der Elastizität der aus diesen Zellen gebildeten Gefäßwand zurückführen. Man würde dann aber auch jede Vermehrung freier Hydroxylionen in den Geweben unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen als ein die Erweiterung der kleinen Gefäße und Kapillaren und die Permeabilität ihrer Wand begünstigendes Moment anzusehen haben.

Substanzen, welche auf diese Weise Membranen durchlässiger zu machen vermögen, werden dann aber, auch wenn sie selbst keine weiteren spezifischen Muskel- und Nervenwirkungen hervorzurufen in der Lage sind, anderen Substanzen, welche in diesem Sinne zu wirken vermögen, den Weg zu ihrem Angriffspunkt unter Umständen so erheblich erleichtern, daß sie als Sensibilisatoren mit potenzierenden Kraft erscheinen können.

Erinnert man sich ferner, daß bekanntlich bei Kohlensäureanhäufung in den Geweben durch dieselbe das indiffusible, an Eiweiß gebundene Alkali diesem entzogen und in diffusibles Alkali über-

geführt wird¹⁾, und daß dabei das im Blut entstehende kohlensaure Natron als solches dissoziierend unter Hydrolyse Hydroxylionen abspalten wird, so liegt auf Grund obiger Betrachtungen die Vermutung nahe, daß die erschlaffende Wirkung der Kohlensäure auf die Gefäßwand im Grunde auch auf einer durch sie bedingten Steigerung der Hydroxylionenkonzentration und ihrer Wirkung im obigen Sinne beruht.

Daß bei Einwirkung freier Kohlensäure auf die Froeschschwimmhaut ebenfalls eine Erweiterung der arteriellen Gefäße auftritt, davon konnte ich mich durch Versuche überzeugen, aber die Adrenalinresorption wurde hierbei nicht gesteigert, was sich daraus erklärt, daß infolge des Überschusses an Kohlensäure Hydroxylionen durch Dissoziation aus Alkali an der äußeren Haut natürlich nicht auftreten können. Im Blut aber, wo durch die Strömung dissoziationsfähiges Alkali stets zur Verfügung steht, ist ein solches vermehrtes Auftreten unter Hydrolyse dissoziierender Hydroxylionen gegeben, so daß hier die Hydroxylionen ihre dispergierende Wirkung auf die Kolloide der Gefäßwand und Umgebung sehr wohl zu entfalten und Gefäßerweiterung herbeizuführen in der Lage sind.

Nun weist Volhard²⁾ bei Besprechung der Entstehung von Stauungsödemen darauf hin, daß eine wichtige Aufgabe der Endothelmembranen sei, die Durchlässigkeit der Gefäßwand nach Bedarf zu regulieren und eine einfache Filtration zu verhindern. Wodurch diese Regulation bewirkt wird, darauf geht er indessen zunächst nicht näher ein, wohl aber nimmt er an, daß bei Stauungsvorgängen durch Anhäufung von Kohlensäure in den Geweben die Durchlässigkeit der Kapillarwand gesteigert werde und so die Bildung von Ödemen begünstige. Zum Schluß gibt er aber zu, daß eine befriedigende Erklärung des Einflusses der Kohlensäure noch ausstehe. Wie wir soeben gesehen haben, läßt sich eine solche Wirkung der Kohlensäure dadurch sehr wohl erklären, daß sie in der dargelegten Weise zur Bildung von Hydroxylionen führt, durch deren Wirkung auf die Protoplasmakolloide sich die gedachte Veränderung der Gefäßwände erklären läßt.

Damit würde dann aber der Kohlensäure eine regulatorische Bedeutung für die Lebensvorgänge zukommen, indem sie die Permeabilität der Gefäßwände wie der Membranen der einzelnen Zellen

1) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden.

2) F. Volhard, Erkrankungen der Nieren. Handbuch der innern Medizin von Mohr und Staehelin Bd. III, Teil II, S. 1250 ff.

unter Wirksammachung von Hydroxylionen verändert und hierdurch den Ein- und Austritt von Material in und aus den Geweben und Zellen ihren Bedürfnissen anpaßt.

Zusammenfassung.

Fassen wir zum Schluß die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen nochmals kurz zusammen:

1. Die Ursache für die hochgradige Steigerung der Adrenalinwirkung bei lokaler Applikation auf die Froschschwimmhaut durch vorangegebenes Veronalnatrium ist in der durch das Veronalnatrium hervorgerufenen besseren Resorptionsbedingung zu suchen. Dieselbe kommt auch in einer gesteigerten Strychninresorption von der Schwimmhaut aus nach vorangegangener Veronalnatriumvorbereitung zum Ausdruck.

2. Die gebesserte Resorption hängt nicht von der durch das Veronalnatrium erzeugten Kreislaufsteigerung ab, sondern ist die Folge einer durch das Veronalnatrium hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung der Epidermis, da sie sich auch unter Ausschluß einer Zirkulationssteigerung durch Unterbindung und durch die die Zirkulation nicht mehr steigernden verdünnten Lösungen erzeugen läßt.

3. Bei dieser Permeabilitätssteigerung erscheint zunächst weniger der Veronal- als vielmehr der Natriumkomponente und den durch sie unter Dissoziation und Hydrolyse frei werdenden und zur Wirkung gelangenden Hydroxylionen die wesentliche Bedeutung zuzukommen, weil auch bei Natriumhydroxyd- und Natriumkarbonatlösungen, sowie bei anderen anorganischen Alkaliverbindungen die sich abspaltenden Hydroxylionen zu gleicher Resorptionssteigerung und Gefäßerweiterung führen. Da aber bei letzteren, wie die Tabelle zeigt, die Hydroxylionenkonzentrationen bei noch unwirksamen Lösungen noch erheblich höher als bei den stark wirksamen Veronalnatriumlösungen ist, so muß der Veronalkomponente doch auch ein Anteil an der spezifischen Wirkung zukommen.

4. Für eine Permeabilitätssteigerung bietet die Froschschwimmhaut besonders günstige Verhältnisse, da hier nur die eine von einer Kutikula überzogene Kornumzellschicht das Resorptionshindernis bildet. Sie erscheint deshalb für solche Permeabilitätsversuche besonders geeignet.

5. Bei dieser durch dissoziierende Hydroxylionen anorganischer Alkalien und das Veronalnatrium hervorgerufenen Permeabilitätssteigerung handelt es sich nicht um eine irreversible Ätzwirkung, sondern um eine spezifische Beeinflussung der Membran, die mit dem

Verschwinden der wirksamen Ionen reversibel ist. Dieser spezifische Einfluß besteht bei den negativ geladenen Hydroxylionen wohl in einer durch sie bewirkten Dekondensation der Kolloide des Zellprotoplasmas und der Lipoidmembranen, welche die Quellungsfähigkeit der Eiweißkolloide und die Durchlässigkeit derselben wie der Lipoiden für Wasser steigert.

6. Die durch die Veronalkomponente bedingte Verstärkung der Hydroxylionenwirkung dürfte auf ihrer Lipoidlöslichkeit in Verbindung mit ihrer Beziehung zum Natrium beruhen.

Auch das Saponin, dessen hämolytische Wirkung darauf zurückgeführt wird, daß es mit den Lipoiden der Blutkörperchen eine Verbindung einzugehen vermag, bedingt ebenfalls eine Resorptionssteigerung an der Epidermis und Gefäßerweiterung in der Schwimnhaut, die offenbar gleichfalls auf Beeinflussung der Kutikualipoiden beruht, auch ohne daß Hydroxylionen in Frage kommen.

7. Da die Kohlensäure das an Eiweiß gebundene indiffusible Alkali in diffusibles überführen kann, und dieses nach Dissoziation unter Hydrolyse zum Auftreten freier Hydroxylionen führt, welche Permeabilitätssteigerung der Membranen der Gefäße wie der Zellen zu bedingen vermögen, so ließe sich hierauf vielleicht die gefäßerweiternde Wirkung der Kohlensäure und die bei ihrer pathologischen Ansammlung auftretende Quellung der Gewebe erklären. Auch könnte ihr auf dieser Wirkungsgrundlage ein regulatorischer Einfluß auf die normalen Lebensvorgänge zukommen.