β -imidazolyläthylamin und die Organextrakte.

Erster Teil:

β -imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.

Von

Prof. Dr. L. Popielski.

(Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität Lemberg.)

(Eingegangen am 13. August 1919.)

β -Imidazolyläthylamin (β -i) ist ein basischer Körper und wurde synthetisch von Windaus und Vogt¹⁾ erhalten. Ackermann hat es aus Histidin durch die Einwirkung der Bakterien bekommen. Durch die Abspaltung von CO₂ aus Histidin entsteht β -i; nach Ackermann²⁾ ist diese Abspaltung ein anaerober Fäulnisprozess. Das Molekulargewicht von β -i ist 111 bei einem N-Gehalt von 37,8%; Schmelzpunkt 239–240° C. In physiologischer Hinsicht wurde β -i bisher hauptsächlich von Dale und Laidlow³⁾, Barger und Dale⁴⁾, Dale und Laidlow⁵⁾; zum Teil auch von Modrakowski⁶⁾ untersucht. Dale und seine Mitarbeiter haben bewiesen, dass β -i bei Hunden, Katzen, Affen und Hühnern in Dosen von ca. 0,2 mg auf je 1 kg Körpergewicht den Blutdruck rapid herabsetzt. Beim Kaninchen hebt β -i den Blutdruck nach vor einer Stunde erfolgter subkutaner Einführung von 3,75 g Urethan. Bei Hunden steigt der Blutdruck in der Lungenschlagader infolge der Verengung von Blutgefäßen der Lungen. β -i ruft ferner Spasmus der Bronchien hervor, wie dies hauptsächlich bei Meerschweinchen und Kaninchen beobachtet wurde. Dale und seine Mitarbeiter schenken spezielle Aufmerksamkeit der Kontraktion der Gebärmutter, welche durch β -i hervorgerufen wird. Diese Kontraktion tritt sowohl bei isolierter Gebärmutter, wie auch in situ auf. Diese Wirkung betrachten jene

1) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. XL S. 3691. 1907.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 65 S. 504. 1911.

3) H. H. Dale und P. P. Laidlow. The physiological action of β -i. Journal of Physiology vol. XLI p. 318–344. 1911.

4) G. Barger und H. H. Dale, β -i, a depressor constituent of intestinal mucosa. Journ. of Physiol. vol. XLI p. 499–503.

5) H. H. Dale and P. P. Laidlow, Further observations on the action of β -i. Journ. of Physiol. vol. XLIII p. 182–195. 1911.

6) G. Modrakowski, Über die Grunderscheinungen des anphylactischen Schocks. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 69 S. 67–78. 1902.

Forscher als sehr charakteristisch für β -i, obwohl es von derart auf die Gebärmutter wirkenden Körpern viele gibt, was eben nur eine grosse Empfindlichkeit der Gebärmutter gegen äussere Reize beweist. β -i verstärkt die Peristaltik der Gedärme, doch tritt diese Wirkung beim isolierten Darne viel stärker zutage.

Die Harnblase kontrahiert sich; nur nach Einführung der ersten 0,25 mg wird bei der Katze eine schwache Relaxation erhalten. Die Kontraktion der Harnblase ist nach der ganz richtigen Meinung der Forscher ein Ausdruck der Rückenmark-Anämie, welche durch die rapide Blutdruckerniedrigung verursacht wird. Die Speichelsekretion nimmt zu. Dies wird durch peripherische Wirkung von β -i bedingt und durch Atropin aufgehoben. Die Pankreassaft-Sekretion wird verstärkt, dauert ca. 10 Minuten und wird durch Atropin aufgehoben. In den Harn geht β -i nach subkutaner Einführung nicht über, was den Forschern dadurch bewiesen erscheint, dass der Harn keinen Einfluss auf die isolierte Gebärmutter eines Meerschweinchens ausübt. Doch gibt der Harn die Reaktion von Pauly mit Diazobenzolsulfosäure. Demgemäss nehmen die Forscher an, dass β -i einem Zerfall anheimfällt, ohne dass jedoch der Imidazolring gesprengt wird.

Auf die Gerinnbarkeit des Blutes übt β -i einen ganz geringen Einfluss aus. Das Blut gerinnt etwas später als normal. Schliesslich bewies Modrakowski, dass β -i keine Immunisationserscheinungen aufweist, wie das Vasodilatin, bei dem nach der ersten Einführung einer entsprechend grossen Dosis, welche eine langdauernde Blutdruckerniedrigung hervorruft, eine zweite gleichstarke Dosis keine oder nur eine ganz schwache Erniedrigung des Blutdruckes bewirkt.

Von der grossen Ähnlichkeit in der Wirkungsdauer von β -i und Vasodilatin betroffen, sprachen Dale und seine Mitarbeiter die Vermutung aus, dass β -i ein Bestandteil des Vasodilatin sei. Diese Vermutung hat an Wahrscheinlichkeit gewonnen, als Barger und Dale im sauren Extrakte der Darmschleimhaut die Anwesenheit von β -i festgestellt. Ihre Untersuchungen schliessen Barger und Dale mit folgendem Satz ab:

„Popielski's hypothetical ‚vasodilatin‘ contains β -i, which base, however, does not affect the coagulability of the blood“ (Journal of Physiology, Bd. XII, Nr. 6, S. 503, 1911).

Das Auftreten von β -i in Darmschleimhaut-Extrakten ist, wie ich schon früher (Zentralbl. f. Physiologie, Bd. XXIV, Nr. 24) betont habe, ganz begreiflich angesichts der Fäulnisprozesse, die an der Schleimhaut des Verdauungskanaals vor sich gehen. Ungeachtet dessen, dass sie keine chemischen Untersuchungen angestellt, nehmen die Autoren, auf blosser Analogie gestützt, an, dass sich β -i in Witte-Pepton, dieser klassischen Quelle des Vasodilatin, befindet.

Und noch mehr, auf Grund der Identität der durch Vasodilatin hervorgerufenen Erscheinungen mit denjenigen des anaphylaktischen Shoks sprechen sie die Vermutung aus, dass auch hier vielleicht β -i wirkt.

I.

Meine¹⁾ Untersuchungen habe ich ausschliesslich an Hunden in „akuten“ und „chronischen“ Experimenten ausgeführt. Ich benützte das salzsaure β -i aus der Fabrik von F. Hofmann-La Roche; es bildet grosse, lange, schneeweisse Kristalle. Es hat sich nun in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Dale und dessen Mitarbeitern gezeigt, dass β -i eine gewaltige Herabsetzung des Blutdruckes nach sich zieht. So zum Beispiel im Experimente vom 2. Juli 1913 bei einem Hunde von 7,5 kg Gewicht, welcher unter dem Einfluss der Chlcralose stand (75 ccm 1% in eine Vene), wurde der Blutdruck nach der Einführung von 0,00025 β -i ins Blut von 116 mm auf 28 mm Hg herabgesetzt und erst nach 8 Minuten auf 100 mm Hg gehoben. Die Dosis betrug ca. 0,00003 β -i auf je 1 kg Körpergewicht. Diese Herabsetzung des Blutdruckes ist peripherer Herkunft, denn sie tritt auch nach der Durchtrennung des Rückenmarkes unter dem verlängerten und der Darmnerven (Nn. splanchnici) auf. Adrenalin hebt den durch β -i herabgesetzten Blutdruck, wenn auch nicht so stark, wie in normalen Verhältnissen. Man muss daraus schliessen, dass β -i zum Teil auf dieselben Stellen wie Adrenalin wirkt. Dale reserzierte das Ganglion stellatum und führte nach einer Zeit, wo man schon die Entartung der Nervenendigungen in entsprechendem Maass annehmen konnte, das β -i ein. Es hatte eine Gefässerweiterung zur Folge, was er mittels eines Plethysmographen feststellen konnte. Man muss also annehmen, dass β -i auf die Muskelemente der Gefässe selbst wirkt, was freilich eine Einwirkung von β -i auch auf Nervenendigungen keineswegs ausschliesst. Die Gerinnbarkeit des Blutes wird nicht stark beeinflusst. Das während des Minimums des Blutdruckes entnommene Blut gerinnt nur 2–3 Minuten später als sonst. Die Speichelsekretion ist, den Behauptungen von Dale und Laidlow (l. c. S. 340) gegenüber, zentraler, nicht peripherer Herkunft, denn sie hört nach der Durchtrennung der Chorda tympani vollständig auf. Die Speichelsekretion beginnt 40–60 Sekunden nach der Einführung und dauert 1½–2 Minuten an.

Die Pankreassaftsekretion beginnt 50–60 Sekunden nach der Einführung und dauert höchstens 14 Minuten. Atropin hebt diese Sekretion nicht auf, obwohl Dale und Laidlow (l. c. S. 341) anderer Meinung sind.

Die Menge des abgesonderten Saftes ist der Bluterniedrigung direkt proportional. Das Charakteristische der Sekretion bleibt hier also

¹⁾ Popielski, Bulletin de l'Academie des sciences de Cracovie, Serie B, sciences naturelles, Novembre-December 1916, séance du 11. XII. 1916.

dasselbe wie nach Vasodilatin: bei gleicher Blutdruckherabsetzung ist auch die Sekretion fast gleich.

Die allgemeine Wirkungsweise von β -i äussert sich in der gleichen Weise wie bei Vasodilatin: 10–15 Sekunden nach der Einführung tritt bei dem Tier eine auffallende Anregung zutage, welche ca. 1 Minute andauert. Dann folgt Depression, eine Beruhigung von verschieden langer Dauer, je nach der Dosis, im allgemeinen aber, bis der Blutdruck die Norm wieder erreicht. Dieser Beruhigungszustand hat mit einer Narkose nichts zu tun, denn die Reflexe bleiben voll und ganz erhalten. Gleichzeitig mit der Blutdruckherabsetzung tritt Peristaltik des Gedärms und Urinieren auf. Die verstärkte Peristaltik des Gedärms ist eine periphere Erscheinung, welche auch nach Durchtrennung der Darmnerven und des Rückenmarkes unter dem Verlängerten auftritt. Sie steht mit der Überfüllung der Venen mit CO_2 -reichem Blute in Zusammenhang. Die oben beschriebenen Erscheinungen sprechen ebenso wie die identischen Vorgänge nach Vasodilatinzufuhr dafür, dass sie im engen Zusammenhang mit der Herabsetzung des Blutdruckes stehen. Die Aufregung ist die Folge einer durch plötzlich eintretende Erniedrigung des Blutdruckes hervorgerufenen Anämie. Dieser Aufregungszustand dauert kurz, denn bald stellt sich infolge geschwächter Ernährung in den Zentren ein Erschöpfungszustand ein, der sich bei dem Tier als eine Depression, Prostration, äussert¹⁾.

II

Ich komme jetzt zum wichtigsten Teil meiner Untersuchungen, zum Einfluss von β -i auf die sekretorische Tätigkeit der Magendrüsen. Dale und seine Mitarbeiter äusserten die Meinung, dass β -i sich in den Organextrakten als ein Bestandteil des Vasodilatins befindet. Da die Organextrakte, wie wir aus Tomaszewski's²⁾ Untersuchungen wissen, auf die Magendrüsen eine starke sekretorische Wirkung ausüben, so erhob sich die Frage, was für Wirkung β -i als vermutlicher Bestandteil des Vasodilatin ausüben wird. Wie aus unten angeführten Versuchen folgt, ist β -i ein mächtiger Erreger der Magendrüsen. Die Versuche wurden an Hunden ausgeführt, von denen jeder ausser der Magen- noch die Duodenalfistel, einige darunter noch eine Pankreasfistel hatten. Die Duodenalfistel diente zum Einführen eines harten Katheters mit einer Blase, die mit Luft gefüllt, dem abgesonderten Magensaft den Weg ins Duodenum versperrte. Bei den ersten Versuchen habe ich das Duodenum nicht abgesperrt, was ich an ent-

1) Popielski, Über physiologische und chemische Eigenschaften des Peptons Witte. Pflüger's Arch. Bd. 126 S. 484. 1909.

2) Z. Tomaszewski, Über die chemischen Erreger der Magendrüsen. I. Der Einfluss von Organextrakten auf die Sekretion des Magensaftes. Pflüger's Arch. Bd. 170 S. 260. 1916.

sprechender Stelle bemerke. Da bei den Hunden die Nn. vagi intakt waren, wurde spezieller Augenmerk der Eliminierung der „psychischen“ Magensaftsekretion geschenkt. In Fällen, wo schon beim Anfang des Versuches eine Magensaftabsonderung vorlag, wurde mit dem Einführen von β -i gewartet, bis die Sekretion minimal wurde.

Versuch I. 28. Oktober 1916. Hund „Bialy“ von 15 kg Gewicht. Es wurden ihm am 7. Oktober 1916 zugleich die Magen- und Duodenalfistel angelegt. Am Tage der Operation wog der Hund 14 kg. Der Magen wurde gespült. Die Blase wurde ins Duodenum nicht eingeführt. Das Duodenum wurde offen gelassen, um das Sekret zu sammeln.

Um 7^h 45' Anfang der Beobachtung

„ 8^h 00' haben sich 0,6 ccm Magensaft abgesondert

„ 8^h 30' „ „ 1,4 „ „ „

„ 8^h 40' „ „ 0,6 „ „ „

Es wurden linkerseits unter die Haut des Rumpfes 10 ccm 20%igen Extraktes aus dem Drüsenteil der Hypophyse aus der Fabrik F. Hoffmann-La Roche eingeführt.

Um 8^h 45' abgesondert 0,0 Magensaft 0,2 (für 15') aus Duodenum

„ 9^h 00' „ „ 0,0 „ 0,3 („ 15') „ „

„ 9^h 15' „ „ 0,0 „ 1,5 („ 15') „ „

„ 9^h 30' „ „ 0,0 „ 1,0 („ 15') „ „

„ 9^h 45' „ „ 0,0 „ 0,0 („ 15') „ „

Um 9^h 50' wurden rechterseits unter die Haut des Rumpfes 0,032 β -imidazolylaethylamini hydrochlorici in 15 ccm destillierten Wassers eingeführt.

Abgesondert:

Magensaft: von Azidität:		aus Duodenum:	
Um 10 ^h 00'	2,5 ccm	—	18,0 ccm lauter Galle
„ 10 ^h 15'	21,5 ¹⁾	98,3	7,0 „ „ „
„ 10 ^h 30'	61,0	138,3	4,5 „ „ Galle
„ 10 ^h 45'	76,0	143,3	1,5 „ „ „
„ 11 ^h 00'	88,0	150,0	4,0 „ „ „
„ 11 ^h 15'	90,0	150,0	3,5 „ „ „
„ 11 ^h 30'	84,0	152,0	5,0 „ „ „
„ 11 ^h 45'	78,0	154,0	7,5 „ „ „
„ 12 ^h 00'	64,0	156,0	12,5 „ „ „
„ 12 ^h 15'	52,0	156,0	10,0 „ „ „
„ 12 ^h 30'	48,0	158,3	10,5 „ „ „
„ 12 ^h 45'	42,0	163,0	9,5 „ „ „
„ 1 ^h 00'	38,0	166,0	10,0 „ „ „
„ 1 ^h 15'	36,0	166,0	7,0 „ „ „
„ 1 ^h 30'	30,0	166,0	0,0 „ „ „
„ 1 ^h 45'	30,0	166,0	18,0 „ „ „
„ 2 ^h 00'	25,0	166,0	7,0 „ „ „
„ 2 ^h 15'	21,0	166,0	4,0 „ „ „
„ 2 ^h 30'	17,5	166,0	2,0 „ „ „
„ 2 ^h 45'	18,0	158,0	1,0 „ „ „
„ 3 ^h 00'	7,0	124,0	2,5 „ „ „
„ 3 ^h 15'	3,0	124,0	1,0 „ „ „
„ 3 ^h 30'	4,0	—	1,5 „ „ „
„ 3 ^h 45'	1,0	—	4,0 „ „ „

Mit Beimengung
von Magensaft
von 18,3 Azidität

= 20,0 „

= 32,0 „

= 24,0 „

1) Mit etwas Speichel.

Um 3^h 45' wurde der Hund abgebunden. Er war munter und frass seine gewöhnliche Futterportion.

Die Sekretion begann nicht später als 10 Minuten nach dem Einführen von β -i, erreichte die Höchstzahlen nach 45–60 Minuten und blieb auf dieser Höhe (76–90 ccm für $\frac{1}{4}$ Stunde) während 1 Stunde, dann dauerte sie, allmählich abnehmend, von 10 Uhr bis 3 Uhr 45 Min., also 5 Std. 45 Min. In dieser Zeit wurden 937,5 ccm Magensaft abgesondert. Der Saft ging zum Teil ins Duodenum über, was daraus ersichtlich war, dass sich im oberen Teil des Zylinders, in dem das Duodenalsekret gesammelt wurde, eine farblose, saure Flüssigkeit bemerkbar machte. Von 12 Uhr angefangen, hatte die aus dem Duodenum gesammelte Flüssigkeit keine Gelbfärbung mehr an und die Azidität betrug 20–32,0. Zweifelschne war also auch der Pankreassaft, der unter dem Einfluss des ins Duodenum übertretenden Magensaftes abgesondert wurde, in der Flüssigkeit vorhanden. In den ersten 25 Minuten nach dem Einführen macht sich eine ziemlich rege Gallenabsonderung bemerkbar, die in den ersten 10 Minuten 18 ccm, in den nächsten 15 Minuten 7 ccm betrug. Es ist anzunehmen, dass diese Gallensekretion nicht als Vermehrung der Gallenproduktion unter dem Einfluss von β -i zu deuten ist, sondern dass die Galle mechanisch aus der Gallenblase ausgepresst wurde, und zwar durch die Bewegungen des Tieres, die durch den ziemlich schmerzhaften Akt des subkutanen Einführens verursacht wurden. Wie wir später sehen werden, fällt in manchen Versuchen die Gallenabsonderung ganz weg. In den ersten 25 Minuten ist eine schwache Speichelabsonderung bemerkbar; daraus ist zu ersehen, dass das Tier öfter als in den normalen Verhältnissen den Schluckakt ausführt. Wahrscheinlich ist diese schwache Vermehrung der Speichelabsonderung eine Folge des blossen Aktes der subkutanen Einführung. Im Verhalten des Tieres ist nichts Anormales zu bemerken. Die Wirkung von β -i auf die Magendrüsen muss als ganz spezifisch angesehen werden. β -i als ausgeprägt basischer Körper ruft bloss die Absonderung des saueren Magensaftes und keines anderen hervor. Diese Tatsache verdient Beachtung.

Der Verlauf der Sekretion nach β -i erinnert sehr an den nach den Organextrakten. Nach β -i beginnt die Sekretion etwas früher als nach den Extrakten, und zwar in 10 statt in 13–15 Minuten. Sie dauert auch kürzer als nach den Extrakten.

Im folgenden Versuch Nr. II wird die Wirkung einer zehnmal kleineren Dosis als im Versuch I, und zwar von 0,0032 β -i geschildert.

Versuch II. 31. Oktober 1916. Hund „Bialy“ von 15 kg Gewicht, derselbe wie im Versuch I. Duodenum wurde zwecks Sammlung des Sekretes geöffnet. Der Magen gespült.

Um 8^h 20' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

	Magensaft:	von Azidität:	aus Duodenum
Um 8 h 35'	24,0 ccm	113,0	0,5 ccm
" 8 h 45'	18,0 "		3,5 "
" 9 h 00'	5,0 "		19,0 "
" 9 h 15'	1,5 "		2,0 "
" 9 h 30'	0,5 "		0,6 "

Die Duodenalflüssigkeit war gelb gefärbt, alkalisch.

Um 9 h 40' wurde 1,0 ccm Magensaft abgesondert und 0,6 ccm aus dem Duodenum. Es wurden rechterseits unter die Rumpfhaut in 15 ccm Wasser 0,0032 β -i, während 21½ Stunden im Exsikkator auf 130°—140°—150° C gehalten, eingeführt.

Um 9 h 41' erscheint Speichel mit Schaum.

" 9 h 45' wurde 1,0 ccm Magensaft, 0,5 ccm aus dem Duodenum abgesondert.

" 9 h 46' der Hund etwas unruhig.

Abgesondert:

	Magensaft:	aus Duodenum:	
Um 10 h 00'	9,5 ccm	1,5 ccm	
" 10 h 15'	7,0 "	0,6 "	
" 10 h 30'	7,4 "	1,0 "	
" 10 h 45'	8,0 "	2,0 "	Der Hund wirft sich und bellt
" 11 h 00'	7,0 "	8,4 "	Es erscheint viel Galle
" 11 h 15'	1,5 "	14,0 "	Galle
" 11 h 30'	0,5 "	1,0 "	

Es wurden linkerseits unter die Rumpfhaut in 15 ccm Wasser 0,0032 β -i, die seit 30. November 1916 in Zimmertemperatur gehalten wurden, eingeführt.

Um 11 h 38' beginnt die Sekretion.

Der Hund wirft sich. Es erscheint Galle.

Abgesondert:

	Magensaft:	Azidität:	
Um 11 h 45'	28,0 ccm	—	3,0 ccm Galle
" 12 h 00'	86,0 "	—	5,0 "
" 12 h 15'	105,0 "	147,0	2,0 " mit Beimengung von Magensaft
" 12 h 30'	92,0 "	150,0	2,0 "
" 12 h 45'	82,0 "	158,0	7,0 " Flüssigkeit" leicht gelb gefärbt
" 1 h 00'	60,0 "	158,0	19,0 "
" 1 h 15'	35,0 "	164,0	16,0 "
" 1 h 30'	11,0 "	—	9,0 "
" 1 h 45'	3,5 "	—	7,5 "

Der Versuch wurde beendet. Der Hund frass gierig seine gewöhnliche Portion.

Aus diesem Versuche folgt, dass das Erwärmen von β -i auf 130 bis 150° C. seine Wirkung stark schwächt. Nach 0,0032 β -i, das während 21½ Stunden auf der Temperatur 130—150° C. gehalten wurde, erhielt ich 41,9 ccm. Dieselbe Menge von β -i, die nicht vorerwärmt wurde, bewirkte eine Magensaftsekretion von 502,5 ccm. Die Sekretion dauerte 2 Stunden 15 Minuten. Auch hier sehen wir eine Gallenabsonderung, höchstwahrscheinlich aus mechanischen Ursachen, denn die Galle erscheint in grösseren Mengen eben dann, wenn das Tier nach dem Ein-

führen erwärmter β -i sich zu werfen beginnt. Ein Teil des Magensaftes ist ins Duodenum übergetreten, was an der sauren Reaktion der Duodenalflüssigkeit erkenntlich ist. Merkwürdig ist die Tatsache, dass, während die Menge der eingeführten β -i zehnmal kleiner als im Versuch Nr. I war, die abgesonderte Saftmenge nur zweimal weniger betrug. Auch dauerte die Sekretion zweimal kürzer. Eine weitere zehnmalige Verminderung der Dosis verursacht eine zehnmalige Herabsetzung der Sekretion, wie aus dem Versuch III zu ersehen.

Versuch III. 3. November 1916. Hund „Bialy“ von 15 kg Gewicht derselbe wie in den vorigen Versuchen. Das Duodenum geöffnet, der Magen gespült.

Um 7^h 30' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

	Magensaft:	aus Duodenum:
Um 7 ^h 45'	0,0 ccm	0,5 ccm Reaktion alkalisch
h 7 ^h 50'	Reaktion alkalisch.	

Es wurden linkerseits unter die Rumpfhaut in 15 ccm Wasser 0,00032 β -i eingeführt.

Um 8^h 03' Beginn der Sekretion.

Abgesondert:

	Magensaft:	aus Duodenum:
Um 8 ^h 15'	17,0 ccm	2,0 ccm
„ 8 ^h 30'	17,0 „	0,8 „
„ 8 ^h 45'	12,5 „	2,8 „
„ 9 ^h 00'	3,5 „	8,5 „ Galle
„ 9 ^h 15'	1,0 „	15,0 „ „
„ 9 ^h 30'	1,0 „	3,0 „ „
„ 9 ^h 45'	0,0 „	1,0 „

Der Versuch wurde abgeschlossen.

In 1 Std. 40 Minuten wurden 52 ccm Magensaft, also beinahe zehnmal weniger als im Versuch II nach dem Einführen einer zehnmal grösseren Dosis gesammelt. Wie wir sehen, bewirkt β -i auch in so kleiner Menge wie 0,00032 eine ganz deutliche Sekretion, was uns den Beweis liefert, dass β -i ein mächtiger Erreger der Magendrüsen ist.

Da obige Versuche an einem Hunde mit unversehrten Nn. vagi ausgeführt wurden, dürfte die Möglichkeit der Absonderung von „psychischem“ Magensaft infolge des Eingriffes selbst nicht ausser acht gelassen werden. Doch ist diese Möglichkeit hier auszuschliessen, weil die Menge des Saftes der Menge des eingeführten Körpers proportional ist. Würde hier der Einführungsakt selbst eine Rolle spielen, so müssten wir, unabhängig von der Grösse der Dosis, in allen Versuchen gleiche Mengen des abgesonderten Saftes haben.

Um aber ganz sicher die „psychische“ Sekretion ausschalten zu können, wandte ich Scopolamin an. Dieses lähmt gleich Atropin die autonomen sekretorischen Nervenendigungen. Ich wählte darum Scopolamin, weil es viel stärker auf die Nervenendigungen einwirkt und schwächer aufregende Wirkung aufweist als Atropin. Vorher

habe ich aber die Wirkung des Scopolamins mit der Reaktion der Pupille geprüft. Nach dem Einführen von zwei Tropfen 1%igen Scopolamini hydrochlorici in die Bindehaut folgte unmittelbar eine kurz dauernde Verengung, nach 10 Minuten aber die höchste Erweiterung der Pupilla, die 3 Tage anhielt. Angesichts derart charakteristischer Wirkung von Scopolamin schritt ich zum Versuch, bei welchem ich dem Hunde subkutan 1 ccm 1%iger Lösung, d. h. 0,01 Scopolamini hydrochlorici einführte. Nachdem unter dem Einfluss von Scopolamin die maximale Pupillenerweiterung eingetreten war und die „psychische“ Absonderung gänzlich aufgehört hatte, führte ich subkutan β -i ein. Die Ergebnisse sind aus dem Versuche IV ersichtlich.

Versuch IV. 9. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,650 kg Gewicht, derselbe wie vorher.

Das Duodenum wurde geöffnet, der Magen gespült. Die rechte Pupille erweitert unter dem Einfluss des Scopolamini hydrochlorici, von dem zwei Tropfen in den Bindehautsack eingeführt wurden.

Um 7^h 30' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

	Magensaft:	aus dem Duodenum:
Um 7 ^h 45'	60,0 ccm	9,0 ccm mit Galle
„ 8 ^h 00'	50,0 „	6,0 „ „ „
„ 8 ^h 15'	36,0 „	1,0 „ „ „
„ 8 ^h 18'	11,0 „ (für 3')	0,0

Es wurde subkutan in die linke Rumpfseite 1 ccm 1%iges Scopolamini hydrochlorici bis 4 ccm verdünnt (= 0,01 Scopol. hydrochl.) eingeführt. Die Lösung war frisch bereitet.

Um 8^h 28' eine ausgeprägte, jedoch nicht maximale Erweiterung der linken Pupille.

Um 8^h 30' abgesondert 11,0 ccm Magensaft (pro 15')

„ 8^h 45' „ 0,0 „ „ („ 15') 1,5 aus Duodenum
0,0 „ „

Pupillen weisen maximale Erweiterung auf. Der Hund ist unruhig, bellt unaufhörlich. Er wurde für 10' abgebunden und um 8^h 55' wieder im Gestell untergebracht.

Um 9^h 00' wurden 0,0 ccm Magensaft und aus dem Duodenum 1,0 ccm gelber Flüssigkeit abgesondert.

Um 9^h 00' wurden subkutan in die rechte Rumpfseite 0,0032 β -i in 15. ccm Wasser eingeführt. Der Hund ist aufgeregt, er bellt, manchmal bleibt er ruhig und zwar während 1—1½ Min.

Um 9^h 15' 30" erscheint der erste Tropfen.

Es hat sich gezeigt, dass wegen der starken Aufregung die Schleimhaut des Magens sich auf die Öffnung der Fistel gelegt und diese verschlossen hatte. Infolgedessen konnte der Saft nicht nach aussen gelangen. Die Schleimhaut wurde deshalb mittels eines in den Stöpsel gesteckten Glasstäbchens abgehoben; der Saft strömte danach gleich in grosser Menge heraus.

Abgesondert:

	Magensaft:	Azidität:	aus dem Duodenum:
Um 9 ^h 30'	55,0 ccm	130,0	0,0 ccm
„ 9 ^h 45'	40,0 „	130,0	0,5 „

	Magensaft:	Azidität:	aus dem Duodenum:
Um 10 ^h 00'	35,0 ccm	140,0	0,0 ccm
	Der Hund bellt unaufhörlich und ist unruhig.		
„ 10 ^h 10'	der Hund ist ruhiger.		
„ 10 ^h 15'	28,0 ccm	140,0	0,0 ccm
„ 10 ^h 30'	19,0 „	134,0	0,0 „
	Der Hund ist ruhig, bellt nicht.		
„ 10 ^h 45'	17,0 ccm	134,0	0,0 ccm
„ 11 ^h 00'	10,0 „	130,0	0,0 „
	Der Hund ist ruhig.		
„ 11 ^h 15'	4,0 ccm	130,0	0,0 ccm
„ 11 ^h 30'	1,0 „	—	0,0 „

Der Versuch wurde abgeschlossen, der Hund abgebunden. Pupillen erweitert; ein schmaler Saum ist sichtbar. Der Hund war ruhig und frass seine gewöhnliche Portion.

In 2 Stunden 30 Minuten wurden 209 ccm Magensaft abgesondert. Wie wir sehen, war die Sekretion um 300 ccm kleiner, als sie nach dieser Menge β-i sein sollte. Wenn wir aber die Veränderungen im Blutkreislauf unter dem Einfluss des Scopolamins in Betracht ziehen, dann wird dieser Unterschied ganz verständlich.

Auf Grund des Versuches IV gelangen wir zum Schluss, dass β-i die Magensekretion im Wege der Einwirkung auf die Drüsenzellen des Magens selbst erregt.

Es war nun von grosser Wichtigkeit, zu erfahren, welche Wirkung die Einführung von β-i ins Blut direkt haben wird. Zu diesem Zwecke habe ich wiederum einen Versuch an dem Hund „Bialy“ mit Magen- und Duodenalfistel ausgeführt.

Versuch V. 2. Dezember 1917. Hund „Bialy“ von 15,400 kg Gewicht. In die Vena saphena magna dextra wurde eine Glaskantile eingeführt. Der Magen wurde gespült. Ins Duodenum wurde ein Bläschen eingeführt und aufgeblasen.

Um 10^h 30' Beginn der Beobachtung.

„ 10^h 45' wurden 6,0 ccm Magensaft gesammelt.

„ 10^h 55' „ 2,7 „ „ „

„ 11^h 00' „ 7,5 „ „ „

Um 11^h 01' 50" wurde mit dem Einführen von 0,0032 β-i gelöst in 20,0 ccm 0,9%iges NaCl in die Vene begonnen. Es wurden sehr langsam ungefähr 5 ccm eingeführt.

Um 11^h 03' der Hund bellt und wirft sich stark.

„ 11^h 15' Magensaft wird nicht abgesondert. Aus der Duodenalfistel begann plötzlich Galle zu fließen; es wurden 5 ccm abgesondert.

Um 11^h 07' der Hund zittert.

„ 11^h 15' wurde 1,0 ccm Galle abgesondert.

„ 11^h 23' „ 3,0 „ „ „

„ 11^h 25' 20" wurden nach einer Pause von 22' noch ca. 5,0 ccm obiger Lösung sehr langsam eingeführt.

Um 11^h 28' 20" wurde nach einer Pause von 3 Minuten mit der Einführung von β-i fortgesetzt.

Um 11^h 29' der Hund wirft sich sehr stark, bellt und sucht sich frei zu machen.

Um 11^h 30' der Hund ruhig.

„ 11^h 30' Schluss der Einführung. Im ganzen wurden 0,0032 β -i in 20 ccm eingeführt. Der Hund gibt viel Speichel ab. Magensaft nicht abgesondert.

Um 11^h 33' ist der Hund ruhig; 16 Atemzüge in einer Minute, Puls 90.

Um 11^h 35' wurden aus dem Magen 2,0 ccm schleimiger Flüssigkeit gesammelt. Hund zittert, der Speichel tröpfelt nicht mehr. Von Zeit zu Zeit führt der Hund Schluckbewegungen aus.

Um 11^h 45' wurden aus dem Magen 4,0 ccm einer saueren, schleimig-fadenartigen Flüssigkeit gesammelt. Die Pupillen erweitert, reagieren aufs Licht. Von Zeit zu Zeit Zittern des Hundes.

Um 11^h 45' wurden 4,0 ccm einer saueren, stark schleimigen, schäumen-
den Flüssigkeit gesammelt.

Um 11^h 50' wurden 1,0 ccm gesammelt.

„	12 ^h 00'	„	0,5	„	„
„	12 ^h 10'	„	0,5	„	„

Während der Zeit von 11 Uhr 29 Minuten bis 12 Uhr 10 Minuten, d. h. für 41 Minuten wurden im ganzen 12 ccm gesammelt. Die Flüssigkeit war schäumend und schleimig, was bei der kleinen Azidität darauf hinweist, dass den grössten Teil der Flüssigkeit der Speichel ausmacht. Bei der ersten Einführung wurde der Magensaft überhaupt nicht abgesondert. Es zeigte sich nur Galle. Nach der zweiten tröpfelte aus der Magenfistel eine schaumige, schleimige, fadenziehende Flüssigkeit von 78 Azidität. Das Tröpfeln begann in demselben Moment, wo der Hund keinen Speichel mehr warf, wo also der Speichel nicht nach aussen gelangte, sondern beim Schlucken in den Magen überging. Es war also anzunehmen, dass der Speichel den in kleiner Menge an der Oberfläche der Mucosa befindlichen Magensaft abspülte und dieser die Azidität der ganzen Flüssigkeit auf 78 steigerte. Für 41 Minuten wurden 12 ccm derartiger Flüssigkeit von 78 Azidität gesammelt. Als Durchschnittsazidität 158 angenommen, erhalten wir für den Magensaft allein ca. 6 ccm.

Somit können wir annehmen, dass β -i intravenös eingeführt, keine Magensaftsekretion herbeiführt. Interessant ist im Versuch I die starke Aufregung des Hundes, die fast momentan nach der Einführung von β -i auftritt. Diese Aufregung des Tieres, die ca. 1 Minute andauert, ist eine Folgeerscheinung der Gehirnanämie, die durch rapide Blutdruckerniedrigung, welche bei Hunden immer die intravenöse Einführung von β -i begleitet, verursacht wird. Nach der Beendigung des Versuches um 12 Uhr 10 Minuten wurde der Hund abgebunden und verhielt sich ganz ruhig. Um 2 Uhr wollte er sein gewöhnliches Futter nicht fressen, benagte dagegen gierig die Knochen. Abends um 6 Uhr frass er mit Appetit seine gewöhnliche Portion.

Die bisherigen Versuche wurden an dem Hunde mit intakten Nn. vagi ausgeführt. Obwohl der Versuch mit Scopolamin¹⁾ bezeugte, dass die

1) Popielski, l. c. 458, 459.

Absonderung von β -i peripherer Natur ist, war es jedoch wichtig, zu erfahren, welchen Einfluss β -i nach Durchtrennung der Nn. vagi auf die Sekretion haben werde. Zu diesem Zwecke wurden dem Hunde „Bialy“ die Nn. vagi im Brustkorb auf die im Institute übliche Weise durchtrennt.

Bei der Operation am 4. Dezember 1916 musste im rechten Pleuraraum ein Gazestückchen zurückgelassen werden.

Von beiden Nn. vagi wurden je 2 cm lange Stücke ausgeschnitten. Die Wunde des Brustkorbes wurde mit drei Schichten von Katgutnähten vernäht.

Da eine Rippenfellentzündung infolge der Reizung durch die Gaze zu befürchten war, wurde beschlossen, schon am folgenden Tag den eigentlichen Versuch auszuführen.

Versuch VI. 5. Dezember 1916. Hund „Bialy“ von 14,400,0 kg Gewicht. Am 4. Dezember 1916 um 4 Uhr nachmittags wurden ihm intrathoracal die Nn. vagi durchschnitten. Der Magen wurde gespült. Von der Einführung des Bläschens ins Duodenum wurde abgesehen. Um 3^h 15' Beginn der Beobachtung. Reaktion des Magens neutral. Um 3^h 29¹/₂' werden aus dem Magen 0,8 ccm einer neutralen Flüssigkeit gesammelt. Es wurden subkutan in die rechte Lendengegend 0,0032 β -i in 14 ccm Wasser eingeführt.

Um 3^h 30' wurden 10 ccm gesammelt. Reaktion neutral.

„ 3^h 34' schlägt die Reaktion in saure über.

„ 3^h 45' wurden 20,0 ccm Magensaft von Azidität 96 gesammelt.

„ 4^h 00' „ 60,0 „ „ „ 118 „

„ 4^h 15' „ 66,0 „ „ „ 130 „

„ 4^h 30' „ 68,0 „ „ „ 138 „

„ 4^h 45' „ 55,0 „ „ „ 131 „

„ 5^h 00' „ 36,0 „ „ „ 130 „

„ 5^h 15' „ 21,0 „ „ „ 130 „

„ 5^h 30' „ 10,0 „ „ „ gesammelt

„ 5^h 45' „ 3,0 „ „ „

In 2 Stunden 15 Minuten wurden 340 ccm Magensaft gesammelt. Dieselbe Menge (= 0,0032) β -i führte bei demselben Hunde „Bialy“ vom Gewichte 15 kg am 31. Oktober 1916 die Sekretion von 502,5 ccm Magensaft herbei¹⁾. Im Versuch II wurden also um 162,5 ccm (= 502,5—340,0 ccm) weniger Magensaft erhalten. Da aber das Gewicht des Hundes beim Versuch II um 600 g kleiner war, so muss man von dieser Differenz 20 ccm abziehen, wir erhalten somit 162,5 — 20,1 = 142,1 ccm. Da wir weiter berücksichtigen müssen, dass der Hund, um Erbrechen zu verhüten, nur wenig flüssige Nahrung bekommen hat, und dass er ferner am Vortage unter Chloroform und 6 ccm 1 %igem Morphini muriatici operiert worden war, so können wir schliessen: die Durchtrennung der Nn. vagi hebe die Magensaftsekretion nicht auf. Daraus folgt dann weiter, dass β -i peripher wirkt, und zwar höchstwahrscheinlich auf die Zellen der Magendrüsen selbst.

1) Popielski, l. c. S. 456, 457.

Die angeführten Versuche lassen die Anwesenheit von β -i in den Extrakten vermuten. Es sind aber weitere Beweise nötig. Wir wissen aus den Untersuchungen Tomaszewski's¹⁾, dass die Extrakte, bis 132° C. während 10 Stunden erwärmt, zwölfmal schwächer, bis 132° C. während 20 Stunden überhaupt nicht mehr wirken; mit dem Magensaft 2 Tage lang gehalten, haben sie eine viermal schwächere Wirkung.

Demgemäss setzte ich β -i der Wirkung: 1. der Temperatur über 132° C. während 2½ Stunden, 2. des „psychischen“ Magensaftes vom Hunde „Bialy“ während 48 Stunden aus.

Die Temperatur der Schale, in der ich β -i gehalten habe, war nur während 4–5 Stunden 132° C., während der übrigen Zeit 146–150° C. Der Körper wurde dunkel, auch die Lösung war dunkelgelb. Wie aus Versuch II, wo ich die Wirkung des der Temperaturwirkung ausgesetzten β -i schilderte, ersichtlich, schwächt die Temperatur 132° bis 150° C. die Wirkung von β -i, jedoch nicht in dem Maasse, wie die des Extraktes. Ein Extrakt, der während 20 Stunden bis auf 132° C. erwärmt wird, verliert vollständig seine Wirkung, β -i dagegen, auf noch höhere Temperatur erwärmt, bewirkt eine 20 mal kleinere Sekretion. In dieser Hinsicht besteht also ein unbedeutender Unterschied zwischen β -i und den Extrakten, der gegen das Vorhandensein von β -i in den Organextrakten sprechen würde.

Um den Einfluss des Magensaftes nachzuweisen, habe ich 20 ccm Saft mit 0,0032 β -i vermennt und die Lösung in einem Thermostat während 48 Stunden bei 40° C. gehalten. Wie aus dem Versuch VII folgt, beeinträchtigt der Magensaft die Wirkung von β -i nicht.

Versuch VII. 6. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,600 kg Gewicht, derselbe wie früher. Das Duodenum geöffnet, der Magen gespült.

Beginn der Beobachtung 7h 50'.

Abgesondert:

Magensaft:		aus dem Duodenum:
Um 8h 05'	32,0 ccm	1,0 ccm
„ 8h 20'	27,0 „	1,5 „
„ 8h 35'	22,0 „	0,5 „
„ 8h 50'	18,0 „	2,0 „
„ 9h 05'	10,0 „	9,0 „
„ 9h 20'	3,5 „	10,0 „
„ 9h 30'	1,5 „	1,0 „

Es wurden subkutan in die linke Rumpfseite 0,0032 β -i in 15 ccm, während 48 Stunden im Thermostat gehalten, eingeführt.

Abgesondert:

Magensaft:		Azidität:	aus dem Duodenum:
Um 9h 45'	35,0 ccm	126,0	10,0 ccm ohne Galle
„ 10h 00'	90,0 „	150,0	16,0 „ Reaktion stark sauer
„ 10h 15'	85,0 „	158,0	15,0 „ „ „ „
„ 10h 30'	77,0 „	156,9	15,0 „ „ „ „

1) Tomaszewski, Pflüger's Arch. Bd. 170 S. 297. 1918.

	Magensaft:	Azidität:	Aus dem Duodenum:
Um 10 ^h 45'	65,0 ccm	157,0	11,0 ccm
" 11 ^h 00'	48,0 "	—	7,0 "
" 11 ^h 15'	24,0 "	—	1,0 "
" 11 ^h 30'	4,0 "	—	4,0 "
" 11 ^h 45'	0,5 "	—	1,5 "

Durch die Magenfistel wurden 428,5 ccm in 2 Stunden 15 Minuten abgesondert. Ein Teil des Saftes ging ins Duodenum über, woher eine farblose, gegen Lackmus stark sauer reagierende Flüssigkeit ausfloss. Aus dem Duodenum wurden 80,5 ccm Flüssigkeit erhalten. Angenommen, dass 40,4 ccm dieser Flüssigkeit aus dem Magen stammen, so bekommen wir für die totale Sekretion 428,5 ccm + 40,4 ccm = 468,9 ccm Magensaft, das ist um 33,6 ccm weniger, als nach derselben Menge von β -i im Versuch II. Wenn wir aber berücksichtigen, dass es unmöglich ist, solche Quantität von β -i unbedingt genau abzuwägen, und dass möglicherweise die Menge der Flüssigkeit beim Überschütteln von Gefäß zu Gefäß Verluste erfährt, dann können wir annehmen, dass der Magensaft die sekretorische Wirkung von β -i nicht schwächt. Damit dürfte aber die Frage noch nicht für abgeschlossen betrachtet werden. Es war ja nicht ausgeschlossen, dass die in den Extrakten anwesenden Derivate der Eiweisskörper die vernichtende Wirkung des Magensaftes verstärken. Damit also die Wirkung des Magensaftes in den Extrakten und den Lösungen von β -i unter möglichst gleichen Bedingungen vor sich gehe, vermengte ich die Lösung von β -i mit 10 ccm Magensaft und 5 ccm Fibrin. Diese Mischung hielt ich unter öfterem Schütteln 68 Stunden im Thermostat. Vor dem Einführen neutralisierte ich die Lösung mit $\frac{N}{10}$ -NaOH, wovon 18 ccm erforderlich waren. Die Flüssigkeit wurde dann aufgeköcht und filtriert, das Filter mit Wasser gewaschen. Eine kleine Flüssigkeitsmenge ist auf dem Filtrum geblieben. Zusammen wurden 32 ccm Flüssigkeit erhalten. Die Wirkung des derart vorbereiteten β -i ist im Versuch VIII dargestellt.

Versuch VIII. 13. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,500 kg Gewicht. Ins Duodenum wurde ein Bläschen eingeführt und aufgeblasen. Der Magen gespült. Um 7^h 45' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

Magensaft:	Magensaft:
Um 8 ^h 00' 22,0 ccm	Um 9 ^h 00' 6,0 ccm
" 8 ^h 15' 13,5 "	" 9 ^h 15' 6,0 "
" 8 ^h 30' 11,5 "	" 9 ^h 30' 5,0 "
" 8 ^h 45' 9,5 "	" 9 ^h 45' 2,5 "

Um 9^h 45' wurden 0,0032 g β -i mit 10 ccm Magensaft und 50 g Fibrin, während 68 Stunden im Thermostat gehalten, eingeführt. Die Flüssigkeit wurde neutralisiert. Zusammen wurden 32,0 ccm Flüssigkeit eingeführt.

Abgesondert:

Magensaft:

Um 10 ^h 00'	5,0 ccm	etwas schäumigen Speichels
" 10 ^h 15'	72,0	" ohne Speichel
" 10 ^h 30'	60,0	" " "
" 10 ^h 45'	66,0	" " "
" 11 ^h 00'	58,0	" " "
" 11 ^h 15'	45,0	" " "
" 11 ^h 30'	34,0	" " "
" 11 ^h 45'	26,0	" " "
" 12 ^h 00'	16,5	" " "
" 12 ^h 15'	12,5	" " "
" 12 ^h 30'	5,5	" " "
" 12 ^h 45'	2,0	" " "

Für die Zeit von 9 Uhr 50 Minuten bis 12 Uhr 45 Minuten, also für 2 Stunden 55 Minuten wurden 402,5 ccm Magensaft gesammelt, das ist um 66,4 ccm weniger als im Versuch V. Man muss aber beachten, dass ein Teil des Körpers im Filter geblieben, des weiteren, dass β -i in einer zweimal schwächeren Konzentration als im Versuch VII eingeführt wurde. Die Konzentration übt einen Einfluss auf die Wirkungskraft des eingeführten Körpers aus. Dieselbe Menge wirkt in stärkerer Verdünnung schwächer als bei grösserer Konzentration. Man kann also annehmen, dass der Magensaft auch in Gegeswart der Eiweissverdauungsprodukte die Wirkung von β -i nicht schwächt.

Da man aber vermuten konnte, dass der verwendete Magensaft überhaupt keine Verdauungskraft besitzt, habe ich Epröuvetten mit demselben Magensaft mit Fleisch und Fibrin beschickt; nach Verlauf von 10 Stunden erwiesen sich dieselben als vollständig verdaut. Jedoch konnte auch das nicht genügen. Es musste noch ergründet werden, wie der von mir verwendete Magensaft auf den Extrakt aus dem oder jenem Organe einwirkt. Dazu wählte ich den Extrakt aus der Muscularis ventriculi des Schweines, den seinerzeit Tomaszewski zu seinen Untersuchungen angewandt hatte. Vor allem habe ich untersucht, wie der Extrakt selbst, ohne Behandlung mit Magensaft, auf die Sekretion einwirkt. Diese Wirkung wird aus Versuch IX ersichtlich.

Versuch IX. 15. November 1916. Hund „Biaty“ von 15,500 kg Gewicht, Ins Duodenum wurde ein Bläschen eingeführt und aufgeblasen. Der Magen wurde gespült.

Um 7^h 36' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

Magensaft:		Magensaft:	
Um 7 ^h 50'	25,0 ccm	Um 8 ^h 50'	6,5 ccm
" 8 ^h 05'	10,0 "	" 9 ^h 05'	5,0 "
" 8 ^h 20'	11,0 "	" 9 ^h 20'	2,0 "
" 8 ^h 35'	8,5 "	" 9 ^h 28'	0,2 "

Es wurden subkutan 10,0 ccm Extraktes aus der Muscularis ventriculi des Schweines eingeführt. Der Extrakt war am 18. März 1914 vorbereitet und enthielt an

festen Bestandteilen	14,02 %,
organischen „	10,96 %,
Mineral- „	3,06 %.

Abgesondert:

Um 9^h 30' 0,2 ccm Magensaft.

Um 7 Uhr Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

Magensaft:

Um 7 ^h 30'	9,0 ccm
„ 7 ^h 45'	1,0 „
„ 8 ^h 00'	0,5 „

Um 8^h 01'—8^h 02' wurden subkutan in die linke Rumpfseite 10 ccm Extrakt aus der Muskelschicht des Magens eingeführt. Derselbe wurde am 18. März 1914 vorbereitet und mit Silbernitrat nach der Vorschrift von Ackermann (l. c. S. 505), Barger und Dale¹⁾ vorbereitet.

Nach der Ausfüllung mit Silbernitrat waren im Extrakte enthalten:

Feste Bestandteile	14,40 %.
Organische „	2,78 %.
Mineral- „	11,62 %.

Abgesondert:

Magensaft:		Magensaft:	
Um 9 ^h 45'	45,0 ccm	Um 10 ^h 45'	15,0 „
„ 10 ^h 00'	69,0 „	„ 11 ^h 00'	3,5 „
„ 10 ^h 15'	53,0 „	„ 11 ^h 15'	1,0 „
„ 10 ^h 30'	37,0 „		

Für die Zeit von 9^h 28' bis 11^h 15', d. h. für eine Stunde 47 Minuten wurden 223,7 ccm Magensaft abgesondert.

Im nächsten Versuch X sehen wir die Wirkung des Extraktes, nachdem er während 68 Stunden im Thermostat mit 20 ccm Magensaft gehalten wurde.

Versuch X. 20. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,500 kg Gewicht. Das Bläschen wurde in das Duodenum eingeführt und aufgeblasen. Der Magen gespült.

Abgesondert:

Magensaft:

Um 8 ^h 15'	1,0 ccm (mit Speichel)	
„ 8 ^h 30'	4,0 „	(etwas Speichel) Reaktion ausgeprägt sauer.
„ 8 ^h 45'	3,5 „	Der Saft ist rein
„ 9 ^h 00'	3,5 „	„ „ „ „
„ 9 ^h 15'	5,0 „	„ „ „ „
„ 9 ^h 30'	11,0 „	„ „ „ „
„ 9 ^h 45'	5,5 „	„ „ „ „
„ 10 ^h 00'	0,7 „	„ „ „ „
„ 10 ^h 08'	1,3 „	mit Speichel.

Es wurden subkutan in die rechte Rumpfseite 10,0 ccm eines Extraktes aus Muscularis ventriculi vom 18. März 1914, welcher während 68 Stunden mit 20,0 ccm „physischen“ Magensaftes gehalten wurde, eingeführt.

1) Transactions of the Chemical Society p. 97 vol. 2594. 1910.

Abgesondert:

Magensaft:		Magensaft:	
Um 10 ^h 15'	2,5 ccm	Um 11 ^h 15'	10,0 ccm
" 10 ^h 30'	29,5 "	" 11 ^h 30'	7,0 "
" 10 ^h 45'	25,0 "	" 11 ^h 45'	6,0 "
" 11 ^h 00'	12,0 "		

Der Versuch wurde unterbrochen.

Für die fast gleiche Zeit, wie im Versuch X, d. h. für 1 Stunde 37 Minuten wurden 92 ccm Saft, also 2½mal weniger gesammelt.

Aus Tomaszewski's Untersuchungen folgt, dass der mit Magensaft behandelte Extrakt viermal kleinere Sekretion bewirkt.

Da nun Tomaszewski 5 ccm Magensaft verwendet, ich aber 20 ccm, so wirft sich die Frage auf, ob nicht etwa der Magensaft selbst als sekretorischer Erreger auf die Magendrüsens wirkt. Zum Versuch XI, der diese Frage lösen sollte, nahm ich 20 ccm von demselben Magensaft, die ich neutralisiert, aufgeköcht und bis aufs Volumen von 10 ccm verengt habe.

Versuch XI. 22. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,500 kg Gewicht. Das Bläschen wurde ins Duodenum eingeführt und aufgeblasen. Der Magen wurde gespült.

Um 6^h 35' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

Magensaft:	
Um 6 ^h 50'	12,0 ccm
" 7 ^h 05'	6,0 "
" 7 ^h 20'	3,0 "
" 7 ^h 35'	2,0 "
" 7 ^h 45'	2,0 "

In die linke Lendengegend wurden subkutan 10 ccm Flüssigkeit (gleichwertig mit 20 ccm Magensaft) eingeführt.

Abgesondert:

Magensaft:		Magensaft:	
Um 8 ^h 00'	6,0 ccm	Um 9 ^h 00'	3,0 ccm
" 8 ^h 15'	10,0 "	" 9 ^h 15'	6,5 "
" 8 ^h 30'	10,0 "	" 9 ^h 30'	1,5 "
" 8 ^h 45'	16,0 "		

In die rechte Lendengegend wurden subkutan 12 ccm eines alten Darmextraktes aus dem Jahre 1913 eingeführt. Er enthielt in 12 ccm an

festen Bestandteilen	0,5685
organischen "	0,3885
Mineral- "	0,1800

Abgesondert:

Magensaft:		Magensaft:	
Um 9 ^h 45'	20,0 ccm	Um 11 ^h 00'	41,0 ccm
" 10 ^h 00'	80,0 "	" 11 ^h 15'	16,0 "
" 10 ^h 15'	67,0 "	" 11 ^h 30'	4,0 "
" 10 ^h 30'	50,0 "	" 11 ^h 45'	1,0 "
" 10 ^h 45'	46,0 "		

Wie aus diesem Versuch zu ersehen, bewirken 20 ccm Magensaft (diese Menge wurde früher zur Einwirkung auf das Extrakt der Muskelschicht

des Magens verwendet) eine Magensaftsekretion von 53 ccm während 1 Stunde 45 Minuten. Da wir nun im Versuch X nach dem Muscularis-Extrakt und 20 ccm Magensaft zusammen eine Sekretion von 92 ccm erhalten haben, so entfallen auf den Extrakt allein $92 \text{ ccm} - 53 \text{ ccm} = 39 \text{ ccm}$, d. h. beinahe $5\frac{1}{2}$ mal weniger. Nach 12 ccm eines alten Darmextraktes wurden 325 ccm Magensaft erhalten.

Im Versuch XII sehen wir den Einfluss von Magensaft auf den alten Darmextrakt, der im Versuch XI angewandt wurde. Der Darmextrakt war während 4 Tagen der Wirkung des Magensaftes ausgesetzt. Es wurden dazu 25 ccm Magensaft verwendet.

Versuch XII. 27. November 1916. Hund „Bialy“ von 15 kg Gewicht. Ins Duodenum wurde das Bläschen eingeführt. Der Magen wurde gespült. Um 7^h 30' Beginn der Beobachtung.

Es wurden gesammelt:

Um 7 ^h 45' 32,0 ccm Magensaft	Um 8 ^h 45' 10,0 ccm Magensaft
„ 8 ^h 00' 30,0 „ „	„ 9 ^h 00' 5,0 „ „
„ 8 ^h 15' 16,0 „ „	„ 9 ^h 15' 2,5 „ „
„ 8 ^h 30' 5,0 „ „	

Es wurden 12,3 ccm alten Darmextraktes, der mit 25 ccm Magensaft während vier Tagen im Thermostat gehalten wurde, eingeführt.

In 12 ccm dieses Extraktes waren enthalten:

Feste Bestandteile	0,562
Organische „	0,380
Minerale „	0,182

Es wurden gesammelt:

Um 9 ^h 30' 20,0 ccm Magensaft	Um 10 ^h 30' 26,0 ccm Magensaft
„ 9 ^h 45' 45,0 „ „	„ 10 ^h 45' 11,0 „ „
„ 10 ^h 00' 48,0 „ „	„ 11 ^h 00' 4,0 „ „
„ 10 ^h 15' 39,0 „ „	„ 11 ^h 15' 0,5 „ „

Für die Zeit von 9 Uhr 15 Minuten bis 11 Uhr, d. h. für 1 Stunde 45 Minuten wurden 193 ccm statt 325 ccm, wie im Versuch XI gesammelt. Nach 20 ccm Magensaft wurden 53 ccm abgesondert, folglich bewirkten die 25 ccm eine Absonderung von 66,3 ccm. Somit betrug die Sekretion nach den 12 ccm Darmextrakt allein (nach der Behandlung mit Magensaft) $192 \text{ ccm} - 66,3 \text{ ccm} = 125,7 \text{ ccm}$, d. h. beinahe $2\frac{1}{2}$ mal weniger als nach dem Extrakte ohne Vorbehandlung mit Magensaft.

Daraus folgt, dass der von uns angewandte Magensaft wohl die Wirkung der Extrakte, nicht aber jene von β -i beeinträchtigt. Angesichts der Behauptung von Dalag und Berger, in P. W. sei β -i vorhanden, schien es angemessen nachzuweisen, dass die Meinung englischer Forscher wirklich zutreffend ist. Tomaszewski hat bereits erwiesen, dass P. W. nach subkutaner Einführung keine Magensaftsekretion bewirkt.

III.

Wie wir oben gesehen haben, vermindert der Magensaft die Kraft des wirkenden Körpers. Es ist das ganz verständlich, warum wir keine

Sekretion nach subkutaner Einführung von Pepton Witte ($\equiv$ P. W.) erhalten. Dieser P. W. ist nämlich ein Verdauungsprodukt von Fibrin durch den Magensaft, oder, richtiger gesagt, durch das angesäuerte Pepsin. Es konnte also schon a priori angenommen werden, dass dieses Pepton, subkutan eingeführt, Sekretion herbeiführen wird. Dieser Schluss findet in den Untersuchungen von Tomaszewski¹⁾ seine Bestätigung. Nach 1,0 P. W. erhielt dieser Autor keine Magensaftsekretion. Eine weitere Stütze findet er im Versuch XI, wo ich nicht 1,0, sondern 5,0 P. W. eingeführt habe.

Versuch XIII. 25. August 1916. Hund „Duzy“ von 17,500 kg Gewicht, mit einer Magen- und Pankreasfistel.

Um 7^h 30' wurde der Magen gespült.

Um 7^h 45' Beginn der Beobachtung.

Abgesondert:

	Magensaft:	Pankreassaft:
Um 8 ^h 00'	0,8 ccm	1,5 ccm
„ 8 ^h 15'	1,0 „	2,0 „
„ 8 ^h 30'	0,2 „	2,5 „

Es wurden subkutan in die rechte Lendengegend 20 ccm einer Lösung, 5,0 P. W. enthaltend, eingeführt. Die Lösung wurde filtriert und sterilisiert.

Abgesondert:

	Magensaft:	Pankreassaft:
Um 8 ^h 45'	0,2 ccm	1,5 ccm
„ 9 ^h 00'	0,7 „	1,0 „
„ 9 ^h 15'	0,5 „	1,4 „
„ 9 ^h 30'	0,0 „	1,5 „

Aus der Magenfistel wurde während der ganzen Beobachtungszeit eine saure, schwach gegen Congo reagierende Flüssigkeit abgesondert.

Aus diesem Versuch ersehen wir, dass nicht einmal 5,0 P. W. subkutan eingeführt, eine Sekretion des Magen- oder Pankreassaftes herbeiführen. Es ist also ganz sicher anzunehmen, dass P. W. das β -i nicht enthält, denn die Magensaftsekretion ist das empfindlichste von allen bekannten Reagenzien auf die An- oder Abwesenheit von β -i. Somit sind wir auch zum Schluss berechtigt, dass β -i von Vasodilatin, das ja in P. W. enthalten ist, keinen Bestandteil ausmacht.

IV.

Zur Vervollständigung der Charakteristik der Wirkungsweise von β -i sei noch der Versuch XII angeführt, wo ich 0,0032 β -i ins Duodenum einführte.

Versuch XIV. 14. November 1916. Hund „Bialy“ von 15,500 kg Gewicht, mit Magen- und Duodenalfistel. Ins Duodenum wurde das Bläschen eingeführt. Der Magen wurde gespült.

Um 8^h 00' Beginn der Beobachtung.

1) Pflüger's Archiv. Bd. 171. S. 1. 1918.

Abgesondert:

Um 8 ^h 15'	24,0	ccm Magensaft	Um 9 ^h 45'	7,5	ccm Magensaft
" 8 ^h 30'	8,5	" "	" 10 ^h 00'	2,8	" "
" 8 ^h 45'	12,0	" "	" 10 ^h 15'	2,5	" "
" 9 ^h 00'	8,5	" "	" 10 ^h 30'	2,5	" "
" 9 ^h 15'	10,0	" "	" 10 ^h 45'	2,3	" "
" 9 ^h 30'	10,0	" "	" 11 ^h 00'	2,5	" "

Um 11^h 03' wurden ins Duodenum 0,0032 β -i in 15 ccm Wasser mittels Spritze eingeführt. Die Spritze wurde sodann mit 20 ccm Wasser gespült und dieses Wasser auch ins Duodenum eingeführt.

Abgesondert:

Um 11 ^h 15'	2,7	ccm Magensaft
" 11 ^h 30'	2,3	" "
" 11 ^h 45'	1,5	" "
" 12 ^h 00'	1,5	" "
" 12 ^h 15'	1,5	" "

Der Hund wurde abgebunden und hat gierig seine gewöhnliche Portion gefressen.

Wie wir sehen, bewirkt β -i vom Duodenum aus keine Sekretion.

Ich werde nun noch einen Versuch anführen, welcher den Einfluss eines Extraktes aus der Muscularis ventriculi des Schweines zeigt, nachdem dieser Extrakt mit Tannin nach den Vorschriften von Ackermann und Barger mit Dale gefällt wurde.

Versuch XV. 16. November 1916. Hund „Biaty“ von 15,400 kg Gewicht. Das Bläschen wurde ins Duodenum eingeführt und aufgeblasen. Der Magen wurde gespült.

Um 7^h 30' Beginn der Beobachtung.

Um 7 ^h 45'	abgesondert	18,0	ccm Magensaft
" 8 ^h 00'	"	15,0	" "
" 8 ^h 15'	"	29,0	" "
" 8 ^h 30'	"	45,0	" "
" 8 ^h 45'	"	50,0	" "
" 9 ^h 00'	"	47,0	" "
" 9 ^h 15'	"	35,0	" "
" 9 ^h 30'	"	36,0	" "
" 9 ^h 45'	"	32,0	" "
" 10 ^h 00'	"	17,0	" "
" 10 ^h 15'	"	20,0	" "
" 10 ^h 30'	"	11,0	" "
" 10 ^h 45'	"	20,0	" "
" 11 ^h 00'	"	3,5	" "

Es wurden subkutan in die linke Rumpfseite 10 ccm Extraktes aus der Muscularis eines Schweines, am 18. März 1914 vorbereitet und mit Tannin gefällt, eingeführt. Nach der Fällung mit Tannin enthielt dieser Extrakt an

festen Bestandteilen	2,84%
organischen "	1,38%
mineralen "	1,46%

Um 11^h 10' keine Sekretion.

Um 12^h 00' beginnt der Magensaft zu tröpfeln.

Es wurden gesammelt:

Um 11 ^h 15'	0,5 ccm	Magensaft
" 11 ^h 30'	4,5 "	"
" 11 ^h 45'	7,0 "	"
" 12 ^h 00'	0,5 "	"
" 12 ^h 15'	0,5 "	"

Von 11–12 Uhr wurden 13 ccm, das ist 16mal weniger als nach dem nicht mit Tannin gefällten Extrakte gesammelt. Jedenfalls sehen wir, dass der wirksame Körper nicht mit Tannin und Silbernitrat gefällt wird, ähnlich wie das β -i.

V.

Trotz der grossen Ähnlichkeit, welche sowohl in physiologischer wie auch in chemischer Hinsicht zwischen β -i und Vasodilatin besteht, die sogar Dale zu dem Schluss geführt hatte, β -i sei ein Bestandteil von Vasodilatin, trotz dieser Ähnlichkeit zeigt es sich, dass die beiden Körper, die möglicherweise einander nahe stehen, doch chemisch verschiedene Individuen darstellen. Es darf hier nicht ausser acht gelassen werden, dass auch Morphin, intravenös eingeführt, bis ins kleinste Detail identische Erscheinungen herbeiführt, wie Vasodilatin. Trotzdem fällt es niemandem ein, zu behaupten, dass in den Organen Morphin anwesend sei. Dieselben Erscheinungen wie nach dem intravenösen Einführen von Vasodilatin erhalten wir, wenn wir einem Tier im anaphylaktischen Zustande ein neutrales Eiweiss ins Blut einführen. Dieselben Erscheinungen schliesslich wie Vasodilatin bietet uns auch, wie das aus gründlichen Arbeiten Studzinski's¹⁾ folgt, das Einführen von Tierblut ins Blut eines artfremden Tieres. Es ist also anzunehmen, dass in allen diesen Fällen ein neuer Körper im Blute entsteht, und zwar unter dem Einfluss der eingeführten Körper. Dieser neue Körper entsteht ganz sicher nicht aus den eingeführten Körpern, denn es ist kaum möglich, dass zum Beispiel aus Morphin, einem Körper von starker chemischer Struktur, gleich nach dem Einführen ein neuer Körper sich abspalten könne. Darum ist wahrscheinlich die Annahme die richtigste, dass aus den Elementen des Blutes selbst, aus seinen Eiweissbestandteilen, beim Zerfall ein neuer Körper, wahrscheinlich basischer Natur, entsteht, der den gleichen Erscheinungsprozess wie Vasodilatin herbeiführt. Es ist wohl anzunehmen, dass derselbe Zerfallsprozess im Bluteiweiss eintritt, wenn ein verhältnismässig neutrales Eiweiss ins Blut eines Tieres im anaphylaktischen Zustande eingeführt, die Erscheinungen eines anaphylaktischen Shocks

1) J. Studziński, Über die giftigen Eigenschaften des Blutes. Zentralblatt für Physiologie Bd. XXIII, Nr. 22, 1910. — K woprosu o jadowitych swojstwach krwi. Habilitations-Abhandlung. Izviestja Universiteta sv. Wladimira 1913. S. 1–316.

herbeiführt. Bei diesem Zerfall des Bluteiweisses entsteht ein neuer Körper, der identisch mit Vasodilatin wirkt. Ob in allen angeführten Fällen eine und dieselbe Eiweissart dem Verfall anheimfällt, ist schwer zu entscheiden.

VI.

Die physiologischen Eigenschaften und Entstehungsbedingungen von β -i beweisen, dass beim Eiweisszerfall Körper vom kleinen Molekulargewicht, aber von äusserst starker physiologischer Wirkung entstehen können.

Es genügt, in dem Organe seinen gewöhnlichen Blutkreislauf zu stören oder ihn in eine Säure, Lauge, in 0,9% NaCl oder Wasser einzutauchen, um schon die Entstehung dieser beiden Körper herbeizuführen. Das riesenhafte lebendige Eiweissmolekül kann mit Leichtigkeit zerfallen und als Produkte Körper mit kleinem Molekulargewichte, aber von ausserordentlich starker Wirkungskraft entstehen lassen. Die Möglichkeit, dass beim Zerfall gewisser Gewebe im Blute starkwirkende Körper auftreten können, folgt auch aus der Analyse der Umstände, die sich auf das Vorkommen von Adrenalin im Blute in anormalen Verhältnissen beziehen.

Die Untersuchungen von Popielski¹⁾, Hoskins mit Clayton Peek²⁾ und Trendelenburg³⁾ haben bewiesen, dass Adrenalin, unter normalen Verhältnissen weder im allgemeinen Blutkreislauf noch im Venenblute der Nebennieren enthalten ist, oder doch unter den Grenzen physiologischer Wirksamkeit (Trendelenburg). Demgegenüber zeigte es sich, dass Adrenalin im Blute erscheint: bei der Erstickung (Cannon), Blutarmut (Popielski), beim Komprimieren der Nebenniere (Popielski, Hoskins und Clayton Peek). Allem Anschein nach befindet sich Adrenalin in den Nebennieren im fertigen Zustande überhaupt nicht. Es ist ein kristallinischer, leicht im Wasser löslicher Körper. Wäre es also im freien Zustande vorhanden, würde es durch Osmose ins Blut gelangen, wo es leicht nachweisbar wäre. Würde aber die ganze Menge Adrenalin, die man aus Nebennieren erhalten kann, ins Blut übergehen, dann müsste sich der Organismus stets im Stadium einer schweren Adrenalinvergiftung befinden. Nach meinen letzten Berechnungen⁴⁾ beträgt die Menge Adrenalin, die aus menschlichen Nebennieren gewonnen werden kann, 0,96 pro Tag. Adrenalin befindet sich also nicht im freien Zustande, sondern ge-

1) Popielski, Adrenalin und Nebennieren. Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 565—593.

2) Hoskins and Clayton Peek, Journ. of the Amer. med. Assoc. Nr. 23. 1913.

3) Trendelenburg, Archiv für exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 79 S. 120.

4) Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 579. 1916.

bunden, und zwar höchstwahrscheinlich an Eiweiss, so dass in den für diese Verbindung anormalen Verhältnissen Adrenalin mit Leichtigkeit abgespalten wird. Derartige Abspaltung kann zum Beispiel unter dem Einfluss von CO_2 des Blutes zustande kommen, wenn die Zellen der Marksubstanz der Nebenniere ins Blut gelangen. Marchand und Gierke machen speziell darauf aufmerksam, dass wir in mikroskopischen Bildern aus den Blutgefässen der Nebenniere die Marksubstanzzellen nicht als Produkt einer aktiven Sekretion, sondern als ein aus der Nebenniere ausgedrücktes Produkt antreffen¹⁾. Aus diesen ausgedrückten Zellen wird Adrenalin, welches wahrscheinlich an ein grosses Eiweissmolekül gebunden ist, durch den Einfluss von CO_2 des venösen Blutes abgespalten und macht sich durch die Erhöhung des Blutdruckes bemerkbar. Die Annahme, dass die Nebennieren Adrenalin als physiologischen Erreger für den Tonus der Blutgefässe erzeugen, hat ihre Gültigkeit verloren, denn sie stützte sich auf Versuche, die ungenau ausgeführt und nicht richtig physiologisch analysiert wurden.

Zusammenfassung.

Der Wirkungsscharakter von β -i-imidazoläthylamin (β -i) hängt von dessen Einführungsart ab.

Intravenös eingeführt setzt es den Blutdruck rapid herab. Als Begleiterscheinungen treten auf: Aufregung, dann in Depression übergehend, Speichel-, Tränen- und Pankreassaftabsonderung, Kotabgang und Harnabfluss.

In den Darm hereingebracht bleibt β -i ohne Wirkung. Bei subkutaner Einführung führt β -i als eminent passiver Körper bloss die Sekretion des saueren Magensaftes herbei, andere Erscheinungen bleiben aus. 0,00021 β -i auf 1 kg Gtgewicht bewirken schon eine Absonderung von 3,75 ccm Magensaft pro 1 kg Gewicht.

Die Sekretion findet statt nach Durchtrennung der Nn. Vagi und Darreichung von Atropin; es wirkt also β -i höchstwahrscheinlich auf die Drüsen selbst.

Den Wirkungskörper von Organextrakten bildet bei subkutaner Einführung höchstwahrscheinlich β -i.

1) s. Popielski, l. c. Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 567.