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

V. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Ernst Gellhorn.

(Aus dem Physiologischen Institute der Universität Halle a. S.)

Mit 39 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Januar 1921.)

Die bis vor kurzem geltende Anschauung, wonach insbesondere für die Schilddrüse, die Thymus und die Geschlechtsdrüsen als Inkretstoffe Verbindungen zusammengesetzter Natur in Frage kommen, ist in letzter Zeit immer mehr erschüttert worden. Es scheint vielmehr, als ob ganz allgemein die spezifischen Wirkungen durch einfacher gebaute Verbindungen vermittelt werden. Vielleicht werden diese in den sie hervorbringenden Zellen, solange sie nicht zur Wirkung gelangen sollen, in irgendeiner Form, z. B. durch Bindung an bestimmte Substanzen, unwirksam gemacht und erst dann in Freiheit gesetzt, wenn das wirksame Prinzip zur Geltung kommen soll. Es ist aber auch möglich, daß die Zellen beständig unwirksame Vorstufen auf Lager haben und im Augenblick des Gebrauchs die wirksame Verbindung erzeugen. Unser Plan ist der wiederholt entwickelte, nämlich möglichst spezifische Reaktionen für einzelne Organsubstanzen aufzufinden, um an ihrer Hand, dem Ziel die wirksamen Produkte in reinem Zustand zu gewinnen, zusteuern zu können. Leider ist es zurzeit ganz unmöglich, genügende Organmassen zu beschaffen, um den Versuch zu unternehmen, auf Grund der schon jetzt vorliegenden Ergebnisse an Stelle der Optone, aus ihnen gewonnene Stoffe auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Wahrscheinlich werden wir noch auf Jahre hinaus uns mit dem Suchen nach möglichst mannigfaltigen charakteristischen Wirkungen begnügen müssen. Die hier geleistete Vorarbeit wird gewiß die Erkennung der wirksamen Prinzipien wesentlich erleichtern.

Um Mißdeutungen vorzubeugen, möchten wir noch folgendes hervorheben. Wir arbeiten mit Gemischen. Die Optone enthalten etwa 3—5% anorganische Bestandteile. Daß sie mit den beobachteten Wirkungen sicher nichts zu tun haben, haben wir durch direkte Versuche

erwiesen. Die organischen Bestandteile der Optone sind sehr mannigfaltig. Es finden sich Vertreter der Kohlenhydrate, der Fette, Phosphatide, der Proteine und der Nukleoproteide. Im wesentlichen haben wir es mit den Bausteinen der erwähnten Verbindungen zu tun, soweit zusammengesetzte Produkte zum Abbau gelangt sind. Dazu kommen dann noch jene Stoffe, von denen wir die spezifische Wirkung erwarten. Man könnte nun einwenden, daß vielleicht bekannte Stoffe, wie Aminosäuren, die von uns beobachteten Wirkungen hervorrufen. Dagegen ist einzuwenden, daß nach unseren Kenntnissen alle Organe sämtliche Aminosäuren beim Abbau liefern. Daß etwa quantitative Unterschiede im Gehalt an einzelnen Bausteinen ausschlaggebend sein könnten, ist nicht sehr wahrscheinlich. Ein viel bedeutungsvollerer Einwand ist der, daß beim Abbau der Organe mittels Fermenten sekundäre Umwandlungen sich vollziehen können. So könnten aus Aminosäuren Amine hervorgehen, die bekanntlich charakteristische Wirkungen auslösen. Gegen diesen Einwand ist zu bemerken, daß es auffallend wäre, wenn aus dem gleichen Organ immer wieder bestimmte Produkte sich sekundär bilden würden und aus anderen andere. Wir haben selbstverständlich nicht Optone einer einzigen Darstellung verwendet, sondern Präparate, die zu verschiedenen Zeiten dargestellt waren. Der Firma Merck, Darmstadt, sagen wir auch hier für die uns zur Verfügung gestellten Präparate herzlichsten Dank. Es liegt nach allen Erwägungen wohl kein Grund vor, anzunehmen, daß die festgestellten spezifischen Wirkungen etwa nur pharmakologisches Interesse beanspruchen, dagegen physiologisch weniger interessant und wichtig sind. Eine ganz andere Frage ist freilich die, ob man berechtigt ist, aus der Feststellung einer bestimmten Wirkung auf ein bestimmtes Organ den Schluß zu ziehen, daß im Organismus jenes Organ, das den wirksamen Stoff liefert, Wechselbeziehungen zu jenem Gewebe unterhält, an dem man eine spezifische Wirkung festgestellt hat. Die Möglichkeit liegt vor, streng bewiesen ist jedoch ein solches Zusammenwirken noch nicht, denn wir verwenden relativ große Dosen und führen die Stoffe den zu prüfenden Organen direkt zu, und zwar einzeln! Im Organismus heben sich sicherlich mancherlei Wirkungen durch das Zusammenarbeiten mehrerer Organe auf. Wir schließen dieses aus, indem wir isolierte Organe verwenden und diesen künstlich das eine oder andere Opton zuführen. Wir dürfen aus diesem Grunde einstweilen unsere Ergebnisse nicht in dem Sinne verwerten, daß wir aus ihnen endgültige Schlußfolgerungen auf die Funktion jener Organe im Organismus ziehen, aus denen die Optone gewonnen sind. Leider ist in dieser Hinsicht nicht immer die notwendige Zurückhaltung geübt worden.

Mancherlei Beobachtungen führen zu der Fragestellung, ob nicht vielleicht allen Organen gewisse Inkretstoffe gemeinsam sind. Es wäre

wohl möglich, daß bestimmte Wirkungen, wie z. B. solche auf die Gefäße usw., von allen Organen ausgelöst werden können; darüber hinaus bringt jede Zellart noch spezifische Produkte mit ganz bestimmten Wirkungen hervor. Es spricht manches dafür, daß immer mehrere Stoffe zusammen wirken. Die Zelle hat es in der Hand, in dem Gemisch bald den einen oder anderen Stoff hervortreten zu lassen. Bald wird die eine Wirkung, bald eine andere zum Vorschein kommen. Vor allem dürften antagonistisch wirksame Stoffe zusammentreffen. Einstweilen sind wir auf Vermutungen angewiesen. Sie werden durch Tatsachen abgelöst sein, sobald die wirksamen Prinzipien und der Mechanismus ihrer Wirkungen klar erkannt sind. Leider sind wir von diesem Ziel noch recht weit entfernt.

Die Wirkung der Optone am Herzstreifen nach Löwe.

Nachdem in einer früheren Mitteilung¹⁾ das Herzstreifenpräparat nach Löwe unter verschiedenen Bedingungen, besonders hinsichtlich des Einflusses des Sauerstoffes, der Belastung und der Ionenwirkung unter Berücksichtigung des Ganglienzellengehaltes der Streifen untersucht worden war, schien es uns zweckmäßig, unsere Studien über die Wirkung der Optone auf überlebende Organe auch auf dieses Präparat auszudehnen. Diese Untersuchungen schienen uns deshalb von besonderem Interesse, weil bei dem Studium der Ionenwirkung auffallende Unterschiede in der Reaktionsweise des Herzstreifens im Vergleich zum Verhalten des ganzen Herzens (in der Versuchsanordnung Straubs) zutage getreten waren. Es sei z. B. an die Wirkung von Bariumchlorid erinnert. Mit diesem gelingt es erst bei einer Verdünnung 1 : 300 eine sichere systolische Wirkung zu erzielen, während sie am Straubischen Präparate bereits bei der zehnfach stärkeren Verdünnung beobachtet wird²⁾. Es bestand also die Möglichkeit einer verschiedenen Wirkung der Optone am Herzstreifen und am Straubischen Präparat. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch die im folgenden mitgeteilten Versuche bestätigt.

Betrachten wir zunächst den Einfluß der am Auge mydriatisch wirkenden Optone³⁾, des Corpus luteum und des Testis am schlagenden Kammerlängstreifen von *Rana esculenta*, so zeigt sich in den Abb. 1 bis 2, daß den genannten Optonen eine negativ inotrope Wirkung, erkenntlich an der Abnahme der Systole, zukommt. Diese ist uns bereits aus den früher mitgeteilten Versuchen am Straubischen Präparate bekannt. In Übereinstimmung mit diesen ist auch am Herzstreifen die

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

²⁾ l. c. S. 329.

³⁾ Abderhalden und Gellhorn, Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 28ff. 1920, vgl. auch die Berichtigung **185**, 324. 1920.

Wirkung des Corpus-luteum-Optons die stärkere. Das dritte am enucleierten Froschbulbus mydriatisch wirkende Opton, das aus der Thymus

Abb. 1 a u. b. Kammerlängsstreifen. a + 8 Corpus-luteum-Opton 0,3%. b 10 5 Min. später.

Abb. 2 Kammerlängsstreifen. + 3 Testisopton 0,3%. + 4 Ringer.

fast niemals fehlt, so ist doch ihr Ausmaß an den verschiedenen Herzstreifen etwas verschieden und der Vergleich der Pulsverlangsamung in den Abb. 1—3 gibt keine sicheren vergleichbaren Werte. Immerhin scheint nach zahlreichen Versuchen wiederum dem Corpus-luteum-Opton die stärkste negativ chronotrope Wirkung zuzukommen. Sie äußert sich in Abb. 1 zuerst in eine Periodenbildung, wie wir sie in unserer früheren Mitteilung ausführlich geschildert haben, dann aber in regelmäßigen, stark verlangsamten Kontraktionen. Die Veränderungen sind reversibel. Sie verschwinden mehr oder weniger schnell nach Erneuerung der Ringerschen Flüssigkeit. (Vgl. Abb. 1a u. b.)

Es fragte sich nun, weshalb die Verlangsamung der Pulsfrequenz durch diese Optone, die an zahlreichen Präparaten besonders regelmäßig

dargestellte, zeigt aber gegenüber dem Testis- und Corpus-luteum-Opton gewisse Unterschiede. Schon aus den Untersuchungen am Straub-schen Präparate wissen wir, daß zwischen dem Thymusopton einerseits, dem Corpus-luteum- und Testisopton andererseits ein Unterschied besteht, da dem Thymusopton nur eine relativ geringe Herzwirkung zukommt; denn in Konzentrationen (0,6—1%), in denen Corpus-luteum- und Testisopton sehr schnell zum diastolischen Stillstand führen, bewirkt Thymusopton nur eine mäßige Pulsverkleinerung. Am Kammerlängsstreifen zeigt nun Thymusopton in 0,3%-Lösung eine Verkleinerung der Pulsgröße (Abb. 3), in geringerer Konzentration (0,2 %) kommt es aber zu einer nicht unbeträchtlichen Pulsvergrößerung (Abb. 3 a), eine Wirkung, die am Straub-schen Präparate nicht beobachtet wurde. Gemeinsam ist nun aber den genannten drei Optonen eine stark negative chronotrope Wirkung. Obwohl sie

durch Corpus-luteum-Opton und Testisopton erzielt werden konnte, am Straubschen Präparate niemals zur Beobachtung kam. Zunächst mußte daran gedacht werden, daß die Konzentration, in der die Optone angewendet wurden, an der verschiedenartigen Wirkung schuld sei. Hatten doch gerade die oben erwähnten Versuche mit Bariumchlorid gezeigt, daß erst bei sehr differenter Konzentration am Gesamtherzen und am Herzstreifen die gleichen Wirkungen eintreten. Es mußten deshalb die genannten Optone am Straubschen Präparate in stärkerer Verdünnung untersucht werden. Mehrfache Untersuchungen zeigten aber, daß selbst in 0,1%-Lösung (Abb. 4 u. 5) die Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus niemals eine Pulsverlangsamung bewirkten. Vielmehr zeigte sich stets nur eine Herabsetzung der Kontraktionsgröße, wenn man fortlaufend von den wirksamen bis zu den unwirksamen Dosen herabgeht. Es

Abb. 3. Kammerlängsstreifen. + 1 Thymusopton 0,3%.

Abb. 3 a. Kammerlängsstreifen. + 3 Thymusopton 0,2%.

sei an dieser Stelle gleichzeitig erwähnt, daß auch durch die Optone des Ovars, der Hypophyse und der Thyreoidea am Straubschen Präparate niemals eine Änderung der Pulsfrequenz erzeugt wurde.

Wurde Corpus-luteum- oder Testisopton in schwächeren als 0,3%-Lösungen am schlagenden Kammerlängsstreifen untersucht, so zeigt sich eine Abnahme der diastolischen und negativ-chronotropen Wirkung. Ein Umschlagen der letzteren in positiv-chronotrope Wirkung wurde nicht beobachtet. Dagegen kommt diese Wirkung zuweilen dem Thymusopton in schwachen Konzentrationen (0,12%) zu. Besonders deutlich zeigt sich eine Steigerung der Pulsfrequenz, wenn der Herzstreifen, wie in Abb. 6, eine ziemlich langsame Frequenz aufweist.

Abb. 4. Straubsches Präparat. +3 Corpus-luteum-Opton 0,1%. +4 Wechsel der Ringerlösung. +5 Testisopton 0,1%. +6 Wechsel der Ringerlösung.

Der prinzipielle Unterschied, der nun zwischen einem Herzstreifenpräparat nach Löwe und dem ganzen Herzen in der Straubschen Versuchsanordnung besteht, liegt weniger in der Tatsache, daß bei dem

Abb. 5. Straubsches Präparat. +10 Thymusopton 0,1%. +11 Wechsel der Ringerlösung.

Herzstreifen sowohl Endocard wie Epicard von der Nährlösung bzw. dem zu untersuchenden Stoffe gespült werden, während bei dem Straubschen Präparate dieser nur vom Endocard aus seine Wirkung zu entfalten vermag, als vielmehr darin, daß das Herzstreifenpräparat vom Vorhof und Sinus abgetrennt ist und daher „automatisch“¹⁾ und nicht „systematisch“

oder „koordiniert“ wie das gesamte Froschherz schlägt. Es ist deshalb die Annahme naheliegend, daß die im Oberherzen gelegenen Ganglien einen Einfluß auf die Erhaltung oder Änderung der

Abb. 6. Kammerlängsstreifen. +6 0,12% Thymusopton. +7 Ringer.

Frequenz besitzen, wenn der Nährlösung Optone in bestimmter Konzentration zugesetzt werden. Die Richtigkeit dieser Anschauung läßt sich in folgender Weise erbringen. Das Herz von *Rana esculenta* oder *temporaria* wird derart in zwei Teile geschnitten, daß eine Herzkammerhälfte isoliert, die andere dagegen mit Vorhof und Sinus in

¹⁾ Amsler und Pick, Arch. f. d. ges. Physiol. 184, 62. 1920.

Verbindung gelassen wird, eine Versuchsanordnung, die kürzlich Amsler und Pick¹⁾ mit Vorteil zur Analyse der Strophantinkontraktur benutzten. Hierbei zeigte sich, daß nur die vom Oberherzen abgetrennten, automatisch schlagenden Kammerstreifen eine Herabsetzung der Frequenz bei Zusatz von Corpus-luteum- und Testisopton erkennen ließen, während die Streifen, die in Verbindung mit dem Atrium und Sinus stehen und koordiniert schlagen, diese vermissen lassen. Eine Verringerung der Pulsgröße wird aber auch an den koordiniert schlagenden Streifen bemerkt. Sie verhalten sich also hinsichtlich ihrer Reaktionsweise auf Corpus-luteum- und Testisopton genau so wie das Froschherz nach Straub. Wir müssen deshalb aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß im Oberherzen ein Zentrum gelegen ist, das die Herabsetzung der Schlagfolge durch die genannten Optone verhindert. Eine interessante Parallele zu dieser Annahme bilden die Versuchsergebnisse von Amsler und Pick über die Strophantinkontraktur. Denn sie schließen, daß im Oberherzen ein im Sinus außerhalb des Reizerzeugungszentrums gelegenes Zentrum existiert, das die

Strophantinkontraktur hemmt. Aus den Abb. 7 u. 8, die diese Wirkung sehr deutlich illustrieren, geht hervor, daß an dem Herzstreifen, der noch mit dem Oberherzen in Verbindung steht, die Beeinflussung der Herzaktion ebenfalls reversibel ist. In Abb. 8,

Abb. 7. Herzstreifenpräparat in der Anordnung nach Amsler u. Pick. Obere Reihe: Linke Herzkammerhälfte in Verbindung mit Vorhof und Sinus. Untere Reihe: Rechte Herzkammerhälfte. + 3 Corpus-luteum-Opton 0,3%, + Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

¹⁾ Amsler und Pick, Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 62. 1920.

in der die Pulsverlangsamung durch Testisopton zum Auftreten von Perioden führte, verschwinden diese nicht sofort nach Erneuerung der Ringerschen Flüssigkeit. Nach einiger Zeit tritt aber auch in diesem Falle regelmäßige Pulsation wieder auf.

Abb. 8 a u. b. Wie in Abb. 7. a. +9 Testisopton 0,3%. b. Nach Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Aus diesen Versuchen ergaben sich zwei weitere Fragen: Zunächst mußte entschieden werden, ob der Ganglienzellgehalt des Herzstreifens mit seinem Verhalten gegenüber Optonlösungen in Zusammenhang steht, und zweitens mußte versucht werden, den Angriffspunkt der negativ-chronotropen Wirkung der Optone festzustellen. Was die erste Frage anlangt, so kann in Versuchen an sehr kleinen Herzspitzen, die wir ja als ganglienzellfrei oder sehr arm an Ganglienzellen anzusehen haben, gezeigt werden, daß die Pulsverlangsamung durch Corpus-luteum-, Thymus- und Testisopton an diesen Präparaten in der gleichen Weise beobachtet wird wie bei Verwendung ganglienzellreicher Herzstreifen. Der Gehalt der Herzstreifen an Ganglienzellen ist also für das Auftreten der negativ-chronotropen und negativ-inotropen Wirkung der Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus ohne Bedeutung. Zur Entscheidung des Angriffspunktes der negativ-chronotropen Komponente der

Optone wurden Versuche an atropinisierten Herzstreifen durchgeführt. Wir gingen dabei so vor, daß zuerst am unvergifteten Herzstreifen die bekannte Wirkung der Optone festgestellt wurde. Sodann wurde eine Konzentration von Pilocarpin festgestellt, die fast momentan zum

Stillstand in Diastole führte (0,01 g auf 50 ccm Ringersche Flüssigkeit). Die Pilocarpinwirkung wurde durch Atropin. sulf. behoben. Darauf wurde die Ringersche Flüssigkeit erneuert und nunmehr wiederum die Wirkung der Optone festgestellt. Dabei zeigte es sich, daß am atropinisierten Herzstreifen die negativ-chronotrope Wirkung der Optone in gleicher Weise wie am nicht vorbehandelten Herzstreifen auftrat. Daß die Lähmung der Endapparate des Vagus durch Atropin nicht etwa bereits beseitigt war, wurde regelmäßig dadurch bewiesen, daß die gleiche Pilocarpindosis, die vor der Atropinisierung sofort zum diastolischen Stillstand führte, nunmehr unwirksam blieb. Im speziellen ergibt sich noch folgendes aus den beigelegten Abbildungen. Durch 0,2% Corpus-luteum-Opton wurde an einem Kammerlängsstreifen Abnahme der Pulsfrequenz und Pulsgröße erzielt. Erstere kommt 3 Minuten später (6 in Abb. 9) in sehr selten auftretenden Lucianischen Perioden deutlich zum Ausdruck. Wäre die Pulsverlangsamung durch Erregung der Endapparate des Vagus erfolgt, so hätte man erwarten müssen, daß durch Atropin wieder regelmäßige Kontraktionen herbeigeführt werden könnten. Dies ist nun auch nach großen Atropindosen (0,01 g auf 50 Ringer), während Harnack und Hafemann¹⁾ bereits durch $\frac{1}{50}$ mg Atropin auf die gleiche Menge Durchspülungsflüssigkeit am isolierten Froschherzen

Abb. 9. Kammerlängsstreifen. +5 Corpus-luteum-Opton 0,2%. 6 3 Min. später. +7 0,01 g Atropinsulf. auf 50,0 Ringersche Flüssigkeit. +8 0,5 mg Suprarenin. hydrochlor. (Höchst).

¹⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 17, 145. 1883.

den Muscarinstillstand aufheben konnten, nicht möglich (vgl. 7 in Abb. 9). Nunmehr wird 0,5 mg Suprarenin hydrochlor. (Höchst) injiziert. Es treten darauf durch Erregung der reizerzeugenden Zentren mehrere Pulse auf (+ 8 in Abb. 9), ohne daß es durch diese Medikation möglich ist, eine regelmäßige Automatie des Herzstreifens zu bewirken.

Abb. 10. Derselbe Streifen nach Wechsel der Ringerschen Lösung und abermaligem Hinzufügen von 0,01 Atropin, sulf. +11 Corpus-luteum-Opton 0,2%. +12 3 Min. später.

Abb. 11 a—c. Atropinierter Kammerlängsstreifen. a +70 Corpus-luteum-Opton 0,3%. b 5 Min. später. c Nach Zufügen von BaCl_2 (1,2 : 1000).

Diese kommt erst dann zustande, wenn die Nährlösung gewechselt wird. Die unverminderte Pulsverlangsamung nach abermaliger Anwendung von Corpus-luteum-Opton (0,2%) am atropinisierten Herzstreifen zeigen die Abb. 10 und 11. An letzterem ist besonders interessant, daß die Pulsverlangsamung bei Gegenwart von Corpus-luteum-Opton sich sofort durch Bariumchlorid beseitigen läßt (Abb. 11c). Von der Wirk-

samkeit des Bariumchlorids konnten wir uns regelmäßig überzeugen, während dem Suprarenin eine sehr geringe oder überhaupt keine Wirkung zugesprochen werden kann. In Abb. 12 z. B., in der ersichtlich ist, wie nach Zusatz von Corpus-luteum-Opton Pulsverlangsamung und darauf Periodenbildung eintritt, wird durch 0,6 mg Suprarenin überhaupt keine Änderung bewirkt. Denn die Änderung der Schlagfolge, die danach durch Übergang der Lucianischen Perioden in ziemlich regelmäßige Kontraktionen von niedriger Frequenz beobachtet wird, tritt auch gelegentlich spontan auf, und vor allem ist die Frequenz auch jetzt genau so niedrig, wie sie vor der Anwendung von Suprarenin gewesen war.

Abb. 13 diene zum Beleg, daß auch an der ganglienzellfreien oder -armen Herzspitze nach Atropinisierung die Pulsverlangsamung durch Corpus-luteum-Opton eintritt und daß BaCl_2 die Frequenz nicht allein zu erhöhen vermag, sondern sogar eine Steigerung der Frequenz über die Pulszahl, die zu Beginn des Versuches festgestellt wird, hervorruft. Die Verlangsamung der Kontraktionen im Verein mit der positiven inotropen Wirkung bewirkt auch Thymusopton an der atropinierten Herzspitze, wie Abb. 14 dartut. Auch in diesem Falle läßt sich durch BaCl_2 die Zahl der Pulsschläge pro Minute vermehren.

Bei der außerordentlich ähnlichen Zusammensetzung der Asche der Organe, aus denen durch autolytischen und fermentativen Abbau die Optone dargestellt wurden, und bei dem relativ geringen Aschengehalt (er beträgt bei

Abb. 12. Atropinierter Kammerlängsstreifen. + 8 Corpus-luteum-Opton 0,8%. + 9 Suprarenin, hydrochlor. 0,6 mg auf 50,0 Ringer.

Corpus-luteum-Opton 5,9%, bei Thymusopton 7,4%) hat die Annahme, die spezifischen Wirkungen der Optone seien durch die qualitative und quantitative Zusammensetzung ihrer Asche bedingt, von vorn-

herein wenig Wahr-

scheinlichkeit. Es

war aber doch wich-

tig, sie experimentell

zu prüfen. Wir be-

nutzten zu diesem

Versuch das Corpus-

luteum-Opton, des-

sen Wirkung besonders ekla-

tant ist. In einem Versuche,

in dem das Herz von Ran-

tempor. derart in zwei Teile

zerlegt wurde, daß die linke

Herzkammerhälfte mit dem

Oberherzen in Verbindung

blieb, während die rechte

Herzkammerhälfte isoliert

(automatisch) schlug, wurde

a

b

Abb. 13 a u. b. Atropinisierte Herzspitze. a +8 Corpus-luteum-Opton 0,3%. b 9 Unmittelbare Fortsetzung von Abb. 13 a. +10 BaCl₂ (1,2 : 1000).

die Asche von 0,15 g Corp.-luteum-Opton der Nährflüssigkeit zugesetzt (Abb. 15a). Beide Herzstreifen bleiben in ihrer Tätigkeit völlig unbeeinflusst. Darauf wird an denselben Herzstreifen (Abb. 15b) 0,15 g Corp.-lut.-Opton zu der Ringerschen Flüssigkeit hinzugefügt und es tritt sofort die charakteristische Wirkung auf, die an dem koordiniert

a

b

Abb. 14 a u. b. Atropinisierte Herzspitze. a +14 Thymusopton 0,2%. b 3 Min. später. +16 BaCl₂ (1,2 : 1000).

schlagenden Streifen in einer Verminderung der Pulsgröße, an dem automatisch schlagenden Kammerstreifen noch außerdem in einer Verlangsamung der Pulsfrequenz in Erscheinung tritt.

Damit dürfte der Nachweis, daß die spezifische Wirkung der Optone lediglich auf organischen Verbindungen beruht, zweifelsfrei erbracht sein.

Was die Wirkung der Optone der Schilddrüse, der Hypophyse und des Ovars auf den schlagenden Herzstreifen betrifft, so bieten die Er-

Abb. 15 a u. b. Herzstreifenpräparat in der Anordnung von Amsler und Pick. Obere Reihe: Linke Herzkammerhälfte in Verbindung mit Vorhof und Sinus. Untere Reihe: Rechte Herzkammerhälfte. a + 7 0,15 Corpus-luteum-Opton, verascht, auf 50,0 ccm Ringer. b + 5 0,15 Corpus-luteum-Opton auf 50,0 ccm Ringer.

Abb. 16. Kammerlängsstreifen. +13 Ovarialopton 0,3%. +14 Ringer.

Abb. 17. Kammerlängsstreifen. +17 Thyreoideaopton 0,3%. +18 Ringer.

Abb. 18. Kammerlängsstreifen. +33 Hypophysiopton 0,24%. +34 Ringer.

gebnisse nur wenig Neues gegenüber den Resultaten, die wir bereits früher¹⁾ am Straubischen Präparat erzielt hatten. Die genannten Optone zeigen nur eine geringe, zuweilen sogar fehlende negativ-inotrope Wirkung (vgl. Abb. 16—18). Versuche, die mit den Optonen des Vorderlappens

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn, Arch. f. d. ges. Physiol. l. c.

und den des Hinterlappens der Hypophyse getrennt durchgeführt wurden, haben nicht ganz eindeutige Ergebnisse geliefert. Sicher ist, daß beiden Optonen die negativ-inotrope Wirkung zukommt. In einzelnen Versuchen zeigte sich außerdem, daß das Opton des Vorderlappens eine positiv-chronotrope (Abb. 19), das des Hinterlappens eine negativ-chronotrope

Abb. 19. Kammerlängsstreifen. +9 Opton des Vorderlappens der Hypophyse 0,2%. +10 Ringer.

(Abb. 20) Wirkung besitzt. Erstere tritt besonders deutlich dann ein, wenn der Herzstreifen eine ziemlich geringe Frequenz zeigt. Ob das differente Verhalten der Optone des Vorder- und des Hinterlappens der Hypophyse darauf hindeutet, daß in den beiden Lappen verschiedene Inkrete gebildet werden, kann vorerst noch nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß den Optonen hinsichtlich der Beeinflussung der Pulsgröße am Herzstreifen die analoge Wirkung zukommt wie am Straubischen Präparat.

Abb. 20. Kammerlängsstreifen. +16 Opton des Hinterlappens der Hypophyse. 0,1%. +17 Ringer.

Die am enucleierten Froschbulbus mydriatisch wirkenden Optone des Corpus luteum und des Testis, die sich durch ihre starke diastolische Wirkung am ganzen Herzen auszeichnen, beeinflussen

sen die Pulsgröße des Herzstreifens ebenfalls viel stärker als die miotisch wirkenden Optone der Hypophyse und Schilddrüse, die auch am Straubischen Präparate nur eine geringe Pulsverkleinerung (unter Umständen sogar eine Pulsvergrößerung) hervorgerufen hatten. Dem Thymusopton und Ovarialopton, von denen das erstere eine starke, das letztere nur eine schwache mydriatische Wirkung aufweisen und die beide nur eine geringe Wirkung am Straubischen Herzen erkennen lassen, kommen am Herzstreifen unterschiedliche Erfolge zu. Thymusopton bewirkt in 0,3 % - Lösung eine mäßige Pulsverkleinerung, in schwächerer Konzentration dagegen eine be-

trächtliche Zunahme der Kontraktionsgröße, während Ovarialopton nur in geringem Grade pulsverkleinernd wirkt, ohne die Zahl der Kontraktionen zu beeinflussen. Den am Froschbulbus miotisch wirkenden Optonen der Schilddrüse und Hypophyse kommt auch am Herzstreifen keine oder nur eine geringe negativ-inotrope Wirkung zu. Ein Unterschied in der Wirkung auf ganglienzellreiche und -arme Präparate (Herzspitze) findet sich nicht.

Die Mydriatica (Corpus-luteum-, Testis- und Thymus-opton) zeigen aber außerdem noch eine negativ-chronotrope Wirkung auf die Automatie des Herzstreifens. Sie fehlt, sobald der Streifen mit dem Oberherzen (Vorhof, Sinus) in Verbindung bleibt, da an diesen Streifen lediglich die auch am Straubschen Präparate beobachtete negativ-inotrope Wirkung in Erscheinung tritt. Sie ist durch Atropin gar nicht, durch Adrenalin nur in sehr geringem Maße vorübergehend zu beeinflussen, dagegen vermag BaCl_2 sofort die ursprüngliche oder eine noch höhere Frequenz herbeizuführen. Aus diesen Versuchen darf geschlossen werden, daß der Angriffspunkt der negativ-chronotropen Wirkung die Muskulatur selbst ist und daß im Oberherzen ein Zentrum gelegen ist, das die Änderung der Pulsfrequenz durch die Optone verhindert. Ob dieses hypothetische Zentrum mit den bekannten Zentren der Reizerzeugung identisch ist oder nicht, bleibt vorläufig noch unentschieden.

Die Wirkung der Optone auf den überlebenden Ösophagus des Frosches.

Die Wirkung der Optone auf die glatte Muskulatur studierten wir zunächst am Froschmagen. Da wir aber den Eindruck gewannen, daß die Kontraktionen des Ösophagus im allgemeinen etwas regelmäßiger zu sein scheinen, es wird dies übrigens auch von Stiles¹⁾ angegeben, so wurden späterhin alle Versuche am Ösophagus von *Ran. esculenta* oder *temporaria* ausgeführt. Ein Unterschied in dem Verhalten beider Froscharten trat ebenso wenig wie der Einfluß der Jahreszeit — die Versuche wurden vom März—Mai und außerdem im November ausgeführt — hervor. Wir gingen stets so vor, daß aus dem unteren Teile des Ösophagus ein etwa 5 mm breiter Ring herausgeschnitten und dieser durch einen in der Längsachse des Ösophagus verlaufenden Schnitt in einen Streifen umgewandelt wurde. Ohne weitere Präparation — die Schleimhaut blieb also erhalten — wurde nunmehr der

¹⁾ Amer. journ. of physiol. 5, 338. 1901 (zit. nach Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915).

Streifen zwischen zwei Froschherzklammern suspendiert und in ein Gefäß mit 60 ccm Ringerscher Flüssigkeit, die kontinuierlich von Luft durchspült wurde, versenkt. Die Kontraktionen wurden gewöhnlich bei einer Belastung von 2,6 g verzeichnet; doch wurde dieselbe erhöht, wenn die Kontraktionen zu groß ausfielen.

Da die Regelmäßigkeit hinsichtlich der Größe und Frequenz auch bei den besten Präparaten nur selten so groß ist, wie bei dem überlebenden Froschherzen, so ist die Wirkung der Optone erst aus einer sehr großen Zahl von Versuchen mit Sicherheit erkennbar geworden. Doch ist in einer Hinsicht ihre Wirkung leicht zu sehen, nämlich in

Abb. 21. Ringerpräparat des Oesophagus mit Schleimhaut (*Ran. esculent. tempor.*). +2 Corpus luteum-Opton 0,05 auf 50,0 Ringer.

der Beeinflussung des Tonus. Dabei zeigt sich, daß im allgemeinen Optone, die den Tonus herabzusetzen vermögen, auch die Größe der Kontraktionen und ihre Frequenz vermindern, während mit einer Erhöhung des Tonus eine positiv-inotrope und positiv-chronotrope Wirkung einhergeht.

Die Einteilung der Optone in die Mydriatica (Corpus-luteum- und Testisopton mit starker diastolischer Herzwirkung) und Thymusopton mit nur mäßiger Herabsetzung der Pulsgröße einerseits und die Miotica (Thyreoida und Hypophysiopton) andererseits, die nur eine geringe Herzwirkung am Straubischen Präparat zeigen, hat sich auch für die Versuche am Oesophagus des Frosches bewährt.

Betrachten wir zunächst die Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus, so zeigen diese eine gemeinsame Wirkung. Sie äußert sich in einer Erhöhung des Tonus, die meistens mit einer Vergrößerung

der Kontraktionen und einer Zunahme ihrer Frequenz verbunden ist. Dabei ist charakteristisch, daß diesem Erregungsstadium zuerst ein Lähmungsstadium vorausgeht. Die Größe dieses Lähmungsstadiums ist bei den einzelnen Präparaten ziemlich verschieden. In Abb. 21 ist es an der Abnahme des Tonus, die sofort nach Zusatz von 0,05 g Corpus-

Abb. 22. Wie in Abb. 21. +6 Corpus-luteum-Opton 0,05 auf 50,0 Ringer.

luteum-Opton (auf 60 ccm Froschringer) eintritt, deutlich zu erkennen. Die Kontraktionen, die anfangs völlig verschwunden waren, kommen aber allmählich wieder und nehmen immer mehr an Größe zu, während der Tonus weit über die Norm ansteigt. In Abb. 22 hingegen, in der die Wirkung der gleichen Dosis Corpus-luteum-Opton auf einen schlecht schlagenden Oesophagusstreifen wiedergegeben ist, fehlt das Lähmungsstadium. Aber das Erregungsstadium, durch die Zunahme des Tonus

Abb. 23. Wie in Abb. 21. +5 Testisopton 0,1 auf 50,0 Ringer.

und der Größe der Kontraktionen erwiesen, ist deutlich ausgesprochen. Daß für das Fehlen bzw. Auftreten des Lähmungsstadiums etwa der Zustand des Präparates von Bedeutung sein könne, ist deshalb nicht anzunehmen, weil, wie aus den Abb. 23 und 24 hervorgeht, Testisopton gerade an einem nur schwach schlagenden Oesophagus zuerst ein starkes Lähmungsstadium auslöst, in dem die Kontraktionen vollständig fehlen, während an dem regelmäßig und kräftig sich kontrahierenden Oesophagus der Abb. 24 nur das Erregungsstadium festzustellen ist. Vergleicht man noch die Wirkung von 0,05 g Testisopton

in Abb. 25 mit diesen Kurven, so erkennt man, daß das Zustandsbild, das durch Testisopton am schlagenden Froschoesophagus hervorgerufen wird, bald durch das Überwiegen der einen oder anderen Kom-

Abb. 24. Wie in Abb. 21. +2 Testisopton 0,1 auf 50,0 Ringer.

Abb. 25. Wie in Abb. 21. +1 Testisopton 0,05 auf 50,0 Ringer.

ponente geändert wird. Es ist aber hervorzuheben, daß das Lähmungsstadium stets vorübergehender Art ist und das Erregungsstadium das Wirkungsbild beherrscht. Die gleichen Verhältnisse ergeben sich auch durch Thymusopton (Abb. 26 u. 27). Während in Abb. 26 die Er-

Abb. 26. Wie in Abb. 21. +1 Thymusopton 0,06 auf 50,0 Ringer.

höhung des Tonus und die Vergrößerung der Kontraktionen nach einem kurzen Lähmungsstadium am meisten hervortritt, ist dies Erregungsstadium in Abb. 27 hauptsächlich durch die Erhöhung der Frequenz und die Zunahme der Kontraktionsgröße charakterisiert. Daß die Erhöhung des Tonus, die während des Erregungsstadiums beobachtet wird, den ursprünglichen Tonus nicht übertrifft, liegt daran, daß das

kurze Lähmungsstadium durch eine besonders starke Abnahme des Tonus sich auszeichnete. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus nach einem kurzen Lähmungsstadium ein Erregungsstadium herbeiführen, das durch eine Zunahme der Arbeitsleistung charakterisiert ist. Nach Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit nehmen die Kontraktionen allmählich wieder die ursprüngliche Form an. Doch hält die Verbesserung der Kontraktionsgröße und Frequenz besonders an den vor dem Versuche schlecht schlagenden Präparaten ziemlich lange an.

Gehen wir nunmehr zur Besprechung der Miotica (Thyreoidea- und Hypophysiopton) über, so läßt sich an der Hand der Kurven zeigen, daß auch die Mio-

tica eine gemeinsame, und zwar eine den Mydriaticis entgegengesetzte Wirkung am Oesophagus aufweisen. Diese besteht darin, daß der Tonus herabgesetzt, die Pulsgröße und auch die Frequenz vermindert wird. In Abb. 28 sehen wir alle drei Wirkungen durch 0,05 g Hypophysiopton entstehen,

Abb. 27. Wie in Abb. 21. +2 Thymusopton 0,05 auf 50,0 Ringer.

während die Wirkung von Thyreoideaopton (Abb. 29) wesentlich geringer, wenn auch im gleichen Sinne vorhanden ist. Hier wird nämlich erst durch die doppelte Dosis (0,1 g) eine nur vorübergehende Verminderung der Pulsgröße und eine geringe Tonusabnahme erzeugt. Interessant ist hierzu die Parallele, die wir zu der Intensität der miotischen Wirkung ziehen können. Denn auch in diesen Versuchen hatte sich das Hypophysiopton als das stärkere Agens erwiesen¹⁾. Diese Untersuchungen stimmen mit den Ergebnissen von Du Bonis und L. Midulla²⁾ am Froschmagen überein, da diese Autoren nach Hypophysenextrakt, der nicht enteivweiß war, eine Herabsetzung in der Erregbarkeit der Magenmuskulatur beobachteten.

Es fragte sich nun, ob dem Vorderlappen und dem Hinterlappen

¹⁾ Vgl. Abderhalden und Gellhorn, Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 46. 1920. Tab. XIII.

²⁾ Archivio di fisiol. **9**, 367. 1911. Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **25**, 672. 1911.

Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 187.

der Hypophyse verschiedene Wirkungen zukommen. Wir sind im Laufe unserer Untersuchungen mehrfach auf Tatsachen gestoßen, die in diesem Sinne sprechen. Während nämlich das Opton der Gesamthypophyse eine miotische Wirkung am enucleierten Froschbulbus zeigt, kommt dem Vorderlappen eine schwach mydriatische Wirkung zu,

Abb. 28. Wie in Abb. 21. + $\frac{1}{4}$ Hypophysiopton 0,05 auf 50,0 Ringer.

die zwar nicht direkt, aber indirekt durch Verstärkung der Adrenalin-mydriasis sich nachweisen läßt¹⁾). Wir hatten ferner oben erwähnt, daß die Beeinflussung der Pulsfrequenz eines schlagenden Herzstreifens nicht selten durch die Optone des Vorder- und Hinterlappens der Hypophyse in verschiedener Weise erfolgt. Nur war die Wirkung, wie er-

Abb. 29. Wie in Abb. 21. + Thyreoideaopton 0,1 auf 50,0 Ringer.

wähnt, nicht besonders konstant. Nehmen wir aber zu diesen Erfahrungen die Tatsache hinzu, daß am Oesophagus des Frosches das Opton des Vorderlappens die entgegengesetzte Wirkung wie der Hypophysenhinterlappen zeigt, so dürfte es als sehr wahrscheinlich anzusehen sein, daß Vorderlappen und Hinterlappen Inkrete produzieren, die in gewisser Hinsicht Verschiedenheiten aufweisen. Aus den Abb. 30

¹⁾ Abderhalden und Gellhorn l. c.

und 31 geht nämlich hervor, daß das Opton des Hinterlappens eine Herabsetzung des Tonus bedingt, der nach Erneuerung der Ringerschen Flüssigkeit wieder zur Norm ansteigt. Das Opton des Vorderlappens hat hingegen eine Erhöhung des Tonus und Vergrößerung der Kon-

Abb. 30. Wie in Abb. 21. +15 Opton des Vorderlappens der Hypophyse 0,05 auf 50,0 Ringer. +16 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit. j

Abb. 31. Wie in Abb. 21. +13 Opton des Hinterlappens der Hypophyse 0,05. +14 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

traktionen zur Folge, wie besonders deutlich an einem nur sehr schlecht schlagenden Oesophaguspräparat (Abb. 30) hervortritt. Auch hier ist die Wirkung völlig reversibel, da nach Wechsel der Nährflüssigkeit nur ebenso minimale Kontraktionen beobachtet werden wie vor dem Versuch.

Es erübrigt noch, die Versuche mit Ovarialopton anzuführen. Entsprechend der geringen, wenig charakteristischen Wirksamkeit dieses Optons am Herzen und Froschaugen konnte auch am Oesophagus keine starke Be-

Abb. 32. Wie in Abb. 21. +5 Ovarialopton 0,1 auf 50,0 Ringer.

einflussung der Kontraktionen erzielt werden. In einem Teil der Versuche war keine Änderung des Tonus und der Pulsgröße festzustellen, in einigen anderen dagegen zeigte sich eine geringe, vorübergehende Herabsetzung des Tonus (Abb. 32).

Die Wirkung der Optone auf den überlebenden Uterus des Meerschweinchens.

Bei unseren Versuchen über den Einfluß der Optone auf den überlebenden Uterus des Meerschweinchens hielten wir uns genau an die Vorschriften Fühners¹⁾, so daß ein weiteres Eingehen auf die Methodik vermieden werden kann. Zur Verwendung kamen nur virginelle Meerschweinchen.

Von besonderem Interesse war die Frage, ob die Optone des Vorder- und Hinterlappens der Hypophyse die bekannte erregende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterushornes besitzen, die nach den Untersuchungen Fühners (l. c.) auch den enteweißten Extrakten des Hinterlappens der Hypophyse zukommt. Unsere Versuche zeigten nun, daß die Optone beider Hypophysenlappen diese charakteristische Wirkung besitzen. Bei dem Vergleich der Abb. 33 und 34 könnte es scheinen, als käme dem Opton des Vorderlappens die stärkere Wirkung zu. Da aber die beiden Abbildungen von verschiedenen Präparaten herrühren und an demselben Präparat sichere Unterschiede hinsichtlich der Intensität der Wirkung zwischen dem Opton des Hypophysenvorderlappens und dem des Hinterlappens nicht auftraten, ist die Ursache der verschieden starken Tonuserhöhung auf die ungleiche Erregbarkeit der Präparate zurückzuführen. Die erwähnten Versuche dürften deshalb von Wichtigkeit sein, weil über die Wirkung enteweißter Vorderlappenextrakte bisher keine Versuche vorzuliegen scheinen. Biedl²⁾ hat mit Extrakten aus dem Vorderlappen am Meerschweinchenuterus Tonuserhöhung erzielt. Er hält es aber für möglich, daß die Wirkung durch geringe Beimengungen von Substanz aus dem Hinterlappen der Hypophyse verursacht sei. Nach unseren Versuchen kommt diese Deutung wohl deshalb nicht in Frage, weil dann der Hinterlappen eine viel stärkere Wirkung als der Vorderlappen hätte herbeiführen müssen, was, wie erwähnt, nicht der Fall war. Wir kommen also zu dem Schluß, daß im Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse nicht eiweißartige Substanzen vorhanden sind, die den Tonus des überlebenden Uterus erhöhen.

Die weiteren Untersuchungen zeigten nun, daß auch den übrigen Optonen charakteristische Wirkungen am überlebenden Uterus zukommen. Nur gilt an diesem Organ die Zweiteilung der Optone nach ihrem Wirkungstypus, der sich bisher zum größten Teil hat nachweisen lassen, nicht mehr. Wir finden vielmehr, daß außer dem Hypophysisonopton noch Thyreoidea, Testis und Ovar eine Erhöhung des Tonus hervorrufen, während Thymus und Corpus luteum Abnahme des Tonus

¹⁾ Fühner, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 397ff. 1913.

²⁾ Biedl, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916. II. Teil. S. 148.

erzeugen. Dabei zeigt sich im allgemeinen auch hier dieselbe Erscheinung, die wir bereits bei den Untersuchungen am Oesophagus des Frosches erwähnten, nämlich die Parallelität von Tonusabnahme, Verkleinerung der Kontraktionen und Verminderung ihrer Frequenz.

Abb. 33. Ringpräparat eines Uterushornes (virginelles Meerschweinchen). +7 Opton des Hinterlappens der Hypophyse 0,08 auf 95,0 Ringer. +8 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Bei Erhöhung des Tonus ist aber die Höhe der Kontraktionen meist vermindert, eine Erscheinung, die insofern leicht erklärlich ist, als wir ja aus den Untersuchungen über die Hypophysenhinkrete wissen, daß diese bei stärkerer Konzentration unter völligem Verschwinden der einzelnen Kontraktionen zu starker Tonuserhöhung führen. Es sei

Abb. 34. Wie in Abb. 33. +5 Opton des Vorderlappens der Hypophyse 0,08 auf 95,0 Ringer. +6 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

ferner betont, daß die Hypophysenoptone unter den erregend auf den überlebenden Uterus wirkenden Optonen bei weitem die stärkste Wirkung aufweisen. Für die erregende Wirkung von Testisopton (Abb. 35), Ovarialopton (Abb. 36) und Thyreoideaopton (Abb. 37) findet sich in den beigegebenen Abbildungen je ein Beispiel. Die Herabsetzung des

Tonus durch Thymusopton illustrieren die Abb. 37a und 38. Dabei ist die Herabsetzung der Frequenz in Abb. 38 besonders deutlich. Endlich ist in Abb. 39 noch die Wirkung von Corpus-luteum-Opton wiedergegeben. Man erkennt in dieser Figur besonders die Verkleinerung der Kontraktionen neben der Tonusverminderung deutlich. Aus allen Abbildungen geht ferner hervor, daß entsprechend den Befunden, die wir

Abb. 35. Wie in Abb. 33. +3 Testisopton 0,1 auf 95,0 Ringer. +4 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit. +5 Nochmals Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 36. Wie in Abb. 33. +6 Ovarialopton 0,1 auf 95,0 Ringer. +7 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 37. Wie in Abb. 33. +1 Thyreoidenopton 0,1 auf 95,0 Ringer. +2 Wechsel d. Ringersch. Flüssigkeit.

bereits am Froschherzen und Oesophagus gemacht haben, auch am überlebenden Uterus durch die Optone nur reversible Wirkungen hervorgerufen werden. Und zwar genügt in allen Fällen ein- oder mehrmaliges Wechseln der Nährflüssigkeit.

Außer den zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung der Hypophysenextrakte auf den überlebenden Uterus, die, wie erwähnt, ebenso wie die tief abgebauten Optone eine Tonuserhöhung hervorrufen, findet sich in der Literatur noch eine Angabe von Fuchs¹⁾ über die Einwirkung von Schilddrüsenextrakten auf den Uterus. Auch dieser Autor konnte eine Tonuserhöhung feststellen. Soweit also eiweißhaltige mit eiweißfreien Organextrakten verglichen werden konnten, hat sich auch hier wiederum eine Übereinstimmung der Wirkung gezeigt. Wir sehen

¹⁾ Zit. nach Biedl, Innere Sekretion. Berlin 1916. 3. Aufl. Bd. I. S. 265.

in diesen Tatsachen in Verbindung mit den Versuchsergebnissen von Abderhalden¹⁾, Abelin²⁾ und Romeis³⁾ über die Wirkung eiweißfreier Schilddrüsenextrakte eine weitere Stütze für die Annahme, daß die Inkrete der untersuchten Organe nicht Eiweißkörper sind, eine Vorstellung, von der der eine von uns (A.) seinerzeit ausgegangen ist und für die er die anderen eindeutigen Beweise an Hand der Kaul-

Abb. 37a. Wie in Abb. 33. +4 Thymusopton 0,1 auf 95,0 Ringer. +5 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 38. Wie in Abb. 33. +11 Thymusopton 0,12 auf 95,0 Ringer. +12 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

Abb. 39. Wie in Abb. 33. +6 Corpus-luteum-Opton 0,1 auf 95,0 Ringer. +7 Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit.

quappenversuche zu erlangen vermochte. Wir setzen diese Untersuchungen fort und werden in einer weiteren Mitteilung über vergleichende Versuche berichten, die einerseits mit durch Fermente und andererseits durch Einwirkung von Säure erhaltenen Abbaustufen aus bestimmten Organen durchgeführt worden sind.

¹⁾ Abderhalden, Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 99. 1915 und **176**, 236. 1919.
Abderhalden und Schiffmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **183**, 197. 1920.

²⁾ Abelin, Biochem. Zeitschr. **80**, 259. 1017.

³⁾ Romeis, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **5**, 99. 1916/17.

Zusammenfassung.

1. Die durch fermentativen Abbau der Organe erhaltenen Optone besitzen spezifische Wirkungen, die lediglich auf ihrem Gehalt an organischer Substanz einfacherer Natur beruhen.

2. Am Herzstreifen zeigen Corpus-luteum-, Testis- und Thymusopton neben einer negativ-inotropen Wirkung — in schwachen Konzentrationen wird durch Thymusopton aber Pulsvergrößerung hervorgerufen — auch eine Verlangsamung der spontanen Kontraktionen. Diese treten auch an atropinisierten Streifen auf, fehlen aber an Herzstreifen, die noch mit dem Atrium und Sinus in Verbindung stehen, ebenso wie am Gesamtherzen, das als Straubisches Präparat untersucht wird.

3. Die Pulsverlangsamung läßt sich durch Erneuerung der Nährflüssigkeit oder Zusatz von Bariumchlorid beseitigen.

4. Die übrigen Optone zeigen nur eine geringe negativ-inotrope Wirkung, die der bereits am Gesamtherzen festgestellten analog ist. Eine Beeinflussung der Schlagfolge findet nicht statt.

5. Unterschiede zwischen ganglienzellreichen und ganglienzellarmen (Herzspitze) Präparaten bestehen bezüglich der Wirkung der Optone nicht.

6. Am überlebenden Oesophagus wird durch Corpus-luteum-, Thymus- und Testisopton eine Erhöhung des Tonus mit positiv-inotroper und positiv-chronotroper Wirkung nach einem vorübergehenden Lähmungsstadium hervorgerufen. Hypophysis- und Thyreoideaopton zeigen hingegen eine geringe negativ-inotrope und negativ-chronotrope Wirkung.

7. Die isolierte Prüfung der Optone des Vorderlappens und Hinterlappens der Hypophyse ergibt, daß der erste erregend, der zweite hingegen lähmend auf die Automatie des Froschoesophagus wirkt.

8. Am überlebenden Uterus des Meerschweinchens wird gezeigt, daß den Optonen des Vorder- und Hinterlappens der Hypophyse eine erregende, den Tonus erhöhende Wirkung zukommt. Ferner wirken im gleichen Sinne nur schwächer die Optone der Thyreoidea, des Testis und des Ovars, während Corpus luteum und Thymus den Tonus vermindern.