X

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B. Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Messmethode.

Von

Paul Trendelenburg

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung und 10 Kurven.)

Nach der von Straub aufgestellten Theorie, welche durch Kretschmers¹⁾ und Ritzmanns²⁾ experimentelle Untersuchungen ihre Bestätigung fand, ist das Adrenalin ein Reizgift im Sinne des Muskarins³⁾: Die Wirkung ist bedingt durch den Vorgang des Ausgleichs zwischen dem Giftgehalt der spezifisch beeinflussbaren Zelle und demjenigen ihrer Umgebung. Nur während des Wanderns des Giftes von der Außenflüssigkeit zum Zellinneren — bei Überschuß des Giftes in ersterer — und umgekehrt bei Rückwanderung aus der Zelle in die Umgebung — bei höherem Giftpotential im Zellinneren — hat das Gift einen physiologisch sich äußernden Effekt. Der absolute Giftgehalt der Zelle hingegen spielt keine Rolle, er kann selbst maximal sein ohne Wirkung, wenn auch die Umgebung maximal mit Gift gesättigt ist, und kein Konzentrationsgefäll von Umgebung zur Zelle oder umgekehrt vorhanden ist.

Eine Störung dieses Mechanismus muß dann eintreten, wenn das Gift im Zellinneren sehr schnell seine Wirkung verliert. Dann werden wir jenen Zustand vermissen, bei dem eine weiter be-

1) W. Kretschmer. Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1907. 57. S. 423.

2) H. Ritzmann. Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1909. 61. S. 231.

3) W. Straub. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin — Atropin. Pflügers Archiv 1907. 119. S. 127.

stehende Giftanwesenheit in der Zellumgebung wegen stattgefundenen Konzentrationsausgleiches keine Wirkung mehr äußert. Nach Straubs Theorie ist dieser Fall für das Adrenalin anzunehmen. Das Adrenalin erleidet in der Zelle eine so rasche Zerstörung, daß die Einnahme durch die schnelle Abgabe stets voll kompensiert wird, und es nie zu dem Gleichgewichtszustand in Zelle und Umgebung kommen kann. Da nun das Adrenalin nicht maximal angespeichert werden kann, muß wiederholte Injektion stets einen gleichgroßen Effekt haben, und konstante Zufuhr eine sich auf gleicher Höhe haltende Wirkung zur Folge haben. Dies wies Kretschmer¹⁾ für die blutdrucksteigernde und Ritzmann¹⁾ für die glykosurische Komponente der Adrenalinwirkung als tatsächlich zutreffend nach.

In Widerspruch mit den aus der Theorie sich ergebenden Folgerungen stehen nun einige in der Literatur niedergelegte Beobachtungen, welche sich auf den Adrenalinegehalt des Blutes nach Abklingen der blutdruckerhöhenden Wirkung beziehen. Weiß-Harris²⁾ und Ehrmann³⁾ geben an, daß in ihren Versuchen das Serum der Versuchstiere längere Zeit nach Wiedereintritt des normalen Blutdrucks größere Mengen von der injizierten Adrenalindose noch enthalte, Mengen, welche normalerweise imstande wären den Blutdruck typisch zu steigern.

Bestehen diese Beobachtungen zu Recht, so weisen sie auf die Möglichkeit hin, daß sich im Gegensatz zur dargestellten Theorie mit Adrenalin tatsächlich doch ein chemischer Gleichgewichtszustand zwischen Zelle und Umgebung erreichen ließe und die Zelle imstande wäre, Adrenalin anzuspeichern, wie es auf Grund jener Versuche von Weiß-Harris und Ehrmann noch neuerdings von R. Gottlieb⁴⁾ angenommen wird.

Wegen der prinzipiellen Wichtigkeit der Frage wurden im folgenden einige Versuche ausgeführt, welche die Mengen Adrenalin im Blut während der verschiedenen Phasen des vasomotorischen Effektes einer Adrenalininjektion messen sollten. Dazu bedurfte es einer Methode, welche an einem leicht zu handhabenden Objekt einen sicheren Nachweis des Adrenalins in geringen Blutmengen gestattete.

1) l. c.

2) O. Weiß und J. Harris. Die Zerstörung des Adrenalins im lebenden Tier. Pflügers Archiv. 1904. 103. S. 510.

3) R. Ehrmann. Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1905. 53. S. 97.

4) H. Meyer und R. Gottlieb. Die experimentelle Pharmakologie. Wien und Berlin 1910.

I. Nachweis des Adrenalins im Serum.

Von den für Untersuchungen des Serums auf Adrenalinanwesenheit meist gebräuchlichen Methoden genügt keine den Ansprüchen auf Einfachheit der Herstellung und Handhabung und auf ausreichende Empfindlichkeit des Präparates.

Die chemischen Methoden haben wegen der Feinheit der kolorimetrischen Unterschiede, die bei ihnen in Frage kommen, keine praktische Bedeutung gegenüber den biologischen Methoden des Adrenalinnachweises. Unter den letzteren müssen wir a priori denen den Vorzug geben, bei welchen als Indikator der Adrenalinwirkung das Organ verwendet ist, welches im Organismus den Hauptangriffspunkt des Adrenalins darstellt: die glatte Gefäßmuskulatur. Auch haben die beiden Methoden, bei welchen Adrenalin nicht auf die Gefäße einwirkt, erhebliche Nachteile. Die Ehrmannsche Froschbulbusreaktion¹⁾ ist für Untersuchungen des normalen Serums nicht empfindlich genug, sie gibt mit demselben keinen Ausschlag, auch nicht wenn das Präparat vor der Prüfung auf mydriatisch wirkende Substanzen durch Unterbrechung der sympathischen Einflüsse mittels Enukleation und durch Belichtung sensibilisiert wurde. Fernerhin wäre der Beweis zu erbringen, daß nur solche Stoffe des Serums Pupillenerweiterung hervorrufen, die auch Blutgefäßverengung bewirken und daß beide Eigenschaften quantitativ parallel verlaufen.

Letzterer Einwand scheint auch für die Fränkelsche Methode²⁾ des Adrenalinachweises am isolierten Kaninchenuterus berechtigt. Zudem ist das Uteruspräparat diffizil in der Behandlung und nicht leicht zu beschaffen und es gibt keinen unmittelbaren Aufschluß über die Stärke einer positiv reagierenden Lösung. Das messende Präparat ist also gewissermaßen ein Nullinstrument. Andererseits ist die Empfindlichkeit völlig genügend, um den normalen Adrenalin-gehalt des Serums zu bestimmen.

Die ersten Versuche, den Adrenaliningehalt des Serums an der Gefäßmuskulatur zu prüfen, geschahen durch die intravenöse Injektion oder Transfusion in die Blutbahn des Warmblüterorganismus³⁾. Es ist klar daß auf diesem Wege der Nachweis nur gelingt,

1) R. Ehrmann. l. c.

2) A. Fränkel. Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii. Arch. für exper. Path. und Pharm. 1909. 60. S. 395.

3) L. Scymonowicz (= Cybulsky). Die Funktion der Nebenniere. Pflügers Arch. 1896. 64. S. 97.

wenn der Adrenalingehalt des zu prüfenden Serums ein höherer als der des Serums des Untersuchungstieres ist. Erreicht wird dies bei normalem Serum durch Einengen (Batelli)¹⁾. Neuerdings fand jedoch Schlayer²⁾, daß das Adrenalin durch Einengen nicht angereichert werden kann; das Serum verliert im Gegenteil beim Einengen bei 25—30 Grad seine konstriktorischen Eigenschaften.

An den überlebenden in körperwarmer Ringerlösung suspendierten Streifen von Rinderarterien gelingt nach O. B. Meyer³⁾ der Adrenalinachweis in völlig befriedigender Weise, solange arteigenes, Rinderserum, untersucht wird. Bei der Prüfung artfremder besonders menschlicher Sera jedoch ist die Reaktion nach Schlayer⁴⁾ unzuverlässig. Zudem ist gegen diese wie gegen die anderen Methoden mit ausgeschnittenen Organen der Einwand zu machen, daß sie bei der Zirkulationslosigkeit nicht den Mechanismus der Adrenalinwirkung berücksichtigen, also speziell unphysiologisch sind.

Mittels immunitätstechnischer Methode wies Waterman⁵⁾ Nebennierenprodukte im Blut durch Komplementablenkung und Präzipitation mit Antinebennierenserum nach; es dürfte die Intensität der Reaktion aber keinen Aufschluß über die Menge der blutdrucksteigernden Produkte der Nebenniere, die ja keine Antigene sind und die uns hier allein interessieren, geben.

Es lag deshalb der Gedanke nahe, eine schon von Laewen⁶⁾ benutzte Versuchsanordnung für den Nachweis des Adrenalins im Serum auszuarbeiten und mit Hilfe derselben die eingangs gestellte Frage zu lösen. Laewen untersuchte den Einfluß des Adrenalins auf die Gefäßmuskulatur der überlebenden unter konstantem Druck mit Ringerlösung durchströmten Froschhinterextremitäten. Der vasokonstriktorische Effekt der Adrenalinlösungen ergab sich aus der Verminderung der Ausflußmenge, er äußert sich so prompt, daß mit dieser Methode der Nachweis auch geringster Adrenalinmengen gelingt.

1) Batelli. Nach Schur und Wiesel. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907. S. 2136.

2) Schlayer. Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1907. S. 1897.

3) O. B. Meyer. Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Inaug. Dissert. Würzburg 1906.

4) Schlayer. Zur Frage der drucksteigernden Substanzen im Blute bei Nephritis. Münch. medizinische Wochenschrift. 1908. S. 2604.

5) N. Waterman. Über den Nachweis von Nebennierenprodukten im Blut und Harn. Pflügers Archiv. 1909. 128. S. 48.

6) A. Laewen. Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1904. 51. S. 415.

Methodik.

Die angewandte Methodik war im Prinzip dieselbe, wie sie Laewen angab. Bei mittelgroßen Esculenten, denen das Rückenmark sorgfältig zerstört war, wurde die vordere Bauchwand mit der auf ihrer Innenseite verlaufenden Vena abdominalis in einem etwa 1 cm breiten Lappen nach unten geschlagen. Nach Unterbindung und Durchtrennung der größeren von der Vena abdominalis zur Blase herüberziehenden Vene, wurde die Blase vorsichtig bis zur Kloake frei präpariert, zusammen mit dem Rektum abgebunden und mit diesem entfernt. Sodann wurden die beiden aus der Femoralvene aufwärts zur Nierengegend ziehenden Venae renales advehentes ligiert und durchschnitten, worauf die ganzen Eingeweide der Bauchhöhle unter Schonung der Bauchaorta entfernt wurden. In die Bauchaorta wurde eine feine an ein kurzes Kapillarrohr angeschmolzene Kanüle eingeführt, bis dicht oberhalb der Aortenteilungsstelle vorgeschoben und die Aorta fest um die Kanüle ligiert. In die an der vorderen Bauchwand verlaufende Vena abdominalis wurde ein möglichst weites ganz dünnwandiges Glasröhrchen eingeführt. Aus demselben tropft die durch die Kapillare aus einer Mariotteschen Flasche einströmende Ringerlösung in vollkommen regelmäßigem mit der Druckhöhe steigendem und sinkendem Rhythmus ab. Ist derselbe gestört, so beruht dies entweder auf zu enger Ausflußkanüle oder auf dem Druck von Gewebsresten auf die aus dem Becken heraustretenden Venae femorales. Dieselben müssen in diesem Falle vorsichtig entfernt werden. Auch ist auf genügende Fixation der Aortenkanüle zu achten, so daß dieselbe bei den Injektionen sich nicht verschieben kann. Die Injektion der zu prüfenden Substanzen erfolgt in den von der Mariotteschen Flasche zur Aortenkanüle verlaufenden Verbindungsschlauch dicht oberhalb der Glaskapillare. Da die Tropfenzahl durch Einstellen der Druckhöhe der Mariotteschen Flasche zwischen 30 und 40 pro Minute gehalten wurde und der tote Raum zwischen Aorta und Injektionsstelle etwa 0.4 cm betrug, dauerte es nur wenige Sekunden bis die Injektionsflüssigkeit ins Präparat eintreten konnte. Die durch die Einspritzung bedingte Vermehrung der Flüssigkeitsmenge und Druckerhöhung des Systems führt zu einer Vermehrung der abfließenden Tropfen. Da aber jeweils nur 1 cm injiziert wurde, lief diese so rasch ab, daß sie den Gang der Untersuchung nicht im mindesten stört. Die Dauer der Einspritzung betrug jedesmal etwa 15 Sekunden.

Die Registrierung der Tropfen erfolgte am Kymographion durch Markierung mit elektromagnetischem Tropfenzähler. Ein federnder Celluloidfilmstreifen löste beim Auffallen jeden Tropfens den Kontakt zweier Platinbleche, von denen das eine am freien Ende des

Kurve I.

Bei $\downarrow$ Injektion von 1 ccm Adrenalinlösung 1:5 Millionen Verlangsamung der Tropfenzahl von 33 auf 10 in der Minute, spontane Wiedererschließung der Gefäße, sodaß nach 25 Minuten die alte Tropfenzahl wieder erreicht ist.

Abbildung 1.

Versuchsanordnung. M.F.: Mariottesche Flasche. J.: Injektionsstelle. Ao.K.: Aortenkanüle. V.K.: Venenkanüle. TZ.: Tropfenzähler. TR.: Tropfenregistrierer. ZR.: Zeitregistrierer

Streifens angebracht, das andre fest mit dem Stativ verbunden war. Die so erhaltene Registrierung funktionierte auch bei stundenlangem Gebrauch vollkommen einwandfrei. Ein Beispiel für die mit ihr gewonnenen Kurven ist in Kurve I gegeben.*

* Anm.: Durch die starke Verkleinerung der über $2\frac{1}{2}$ mal größeren Originalkurven hat die Übersichtlichkeit sehr gelitten.

Die Versuchsanordnung ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

An einem und demselben Froschpräparat lassen sich beliebig viele Versuche anstellen. Unbrauchbar wird es erst durch die postmortale Fäulnis, die aber auch erst am Ende des zweiten oder dritten Tages eintritt. Die häufig nach mehrstündigem Durchleiten der Ringerlösung zu beobachtende Ödembildung der Lymphsäcke stört den Ablauf der Adrenalinwirkung nicht. Dieser Vorzug der langen Funktionstüchtigkeit des einmal hergestellten Präparates findet nun eine gewisse Einschränkung dadurch, daß das Präparat seine ursprüngliche Empfindlichkeit gegenüber dem Adrenalin nicht beibehält, sondern es wachsen seine Ausschläge auf gleiche Adrenalinmengen langsam und stetig an. Die Empfindlichkeitssteigerung verläuft in den ersten 1½ Stunden rasch bis zu einem

Kurve II A.

Kurve II B.

Esc. weibl. 150 g. Steigerung der Empfindlichkeit gegen gleiche Adrenalindosen (frische Lösungen 1:5 Millionen, 1 ccm bei $\downarrow$ injiziert.) innerhalb der ersten 1½ Stunden. Dann konstante Ausschläge während 2 Stunden. (cf. Kurve II A.) — Nach 3 stündiger Ruhepause ohne Durchleitung der Ringerflüssigkeit steigt die Empfindlichkeit rascher und auf einen etwas höheren Grad an (cf. Kurve II B), um auch dann konstant zu bleiben.

Maximum, auf dem es sich dann lange Zeit fast unverändert hält. Nach jedem längeren Abstellen des Ringerzuflusses (z. B. während der Nacht) stellt sich dies Maximum in viel kürzerer Zeit und auf eine größere Empfindlichkeit ein, so daß am dritten Tag die ge-

ringsten Adrenalinmengen einen erheblichen Ausschlag geben. Es empfiehlt sich daher bei vergleichenden Versuchen stets jenes Maximum der Empfindlichkeit durch ein- bis zweieinhalbstündiges Durchleiten der Ringerlösung herbeizuführen, ehe mit den Injektionen begonnen wird. Daß dann konstante und sehr gut vergleichbare Werte erhalten werden, zeigen die Kurve II und die weiter unten zu erwähnenden Serumbestimmungen. Bei den Injektionen der Kurve II, sowie aller folgenden Versuche, wurden unmittelbar vor der Einspritzung frisch hergestellte Lösungen von L. Suprarenin. synthet. verwendet. Die Ursachen der Empfindlichkeitssteigerung beruhen auf der allmählichen Beseitigung des Gefäßtonus durch den Druck der auf den Gefäßen lastenden Spülflüssigkeit. Jedenfalls sind nervöse Einflüsse nicht im Spiele. Zu denken war an eine Erregbarkeitsvermehrung der Gefäßmuskulatur durch Fortfall sympathischer Einflüsse nach Art der Sensibilisierung des Dilator pupillae durch Entfernung des Ganglion cervicale supremum. Aber eine mehrere Tage vor dem Adrenalinversuch vorgenommene Zerstörung des Rückenmark änderte nichts an dem Ansteigen der Empfindlichkeit. Ebenso wenig kann letzteres auf steigenden Sauerstoffmangel des Präparates und dadurch bedingte erschwerte Zerstörung des Adrenalins bezogen werden. Bei dauernder Sauerstoffdurchspülung traten dieselben Verhältnisse, wie sie in Kurve II graphisch niedergelegt sind, ein, nur langsamer und gerade dieses langsamere Einstellen auf hohe Empfindlichkeit spricht für die Annahme der rein mechanischen Ursache. Denn auch Meyers isolierte Arterienstreifen wurden durch Sauerstoffzufuhr tonisiert. Wahrscheinlich ließe sich das Stadium der gleichbleibenden Empfindlichkeit rascher erreichen, wenn man das Präparat anfangs unter sehr hohen Druck stellte. Dem steht jedoch die Tatsache gegenüber, daß dann die Ligaturen an den Eingeweidestümpfen ein Durchsickern der Spülflüssigkeit nicht mehr verhindern, worunter die Genauigkeit der Methode natürlich sehr leiden würde.

Die durchschnittliche Empfindlichkeit des etwa ein- einhalb Stunden lang mit isotonischer Ringerlösung durchspülten Präparates variiert einigermaßen; in den meisten Fällen gibt jedoch ein Kubikzentimeter einer frischen Adrenalinlösung 1 : 20 Millionen einen sehr deutlichen Ausschlag. Hieraus erhellt, daß das Präparat alle Anforderungen auf genügende Empfindlichkeit erfüllt und speziell die bis jetzt meist verwendete Froschbulbusmethode übertrifft. Nach Ablauf eines halben Tages läßt sich meist 1 ccm der

Konzentration 1 : 50 bis 1 : 100 Millionen nachweisen (= 0,00002 — 0,000 01 mg); am zweiten Tag ist die Empfindlichkeit oft noch größer, so bei dem für die auf Kurve III registrierten Versuche benutzten Präparat, es zeigte noch 0,000 00 125 mg an.

Die Vermehrung der Adrenalinmenge bewirkt eine derselben parallel gehende Vergrößerung des Ausschlags am Präparat. Gegenüber der Meyerschen Arterienstreifen- und der Fränkelschen Uterusmethode hat das Froschpräparat also den Vorzug, daß die Registrierung am Kymographion eine der Konzentration der verwendeten Adrenalinlösung proportionale Kurvenform ergibt, und daß man nicht auf die Feststellung der Nullwerte angewiesen ist. Speziell bei Serumuntersuchungen läßt sich also der absolute Gehalt des Serums an Adrenalin durch Vergleich mit den durch einige verschieden konzentrierte Adrenalinlösungen am gleichen Präparate erhaltenen Kurven mit Leichtigkeit bestimmen. Kurve III gebe ein Beispiel für die Ausschläge desselben Präparates auf verschiedene Adrenalinkonzentrationen. Das Präparat kam am zweiten Tag nach seiner Herstellung zur Verwendung und zeichnete sich durch eine besonders hochgradige Empfindlichkeit aus.

Nachdem es sich erwiesen hatte, daß das Präparat für die Prüfung von Adrenalinlösungen allen Anforderungen genüge, galt es noch festzustellen, ob es auch für die im vorliegenden Fall beabsichtigte Untersuchung adrenalinhaltiger Seraverwendbar war. Eine Schwierigkeit lag zunächst darin, daß es nicht gelang, frisch entnommenes Blut mit Glasperlen oder Holzstäbchen so zu defibrinieren, daß sich nach Zentrifugieren und Filtrieren nicht doch

Kurve III.

Ausschlag proportional der Adrenalinmenge. Esc. 125 g weiblich. Die Injektionen fanden bei ψ in der angegebenen Reihenfolge von 1:5 Mil. absteigend statt, sobald das Präparat sich wieder von der vorangehenden Injektion erholt hatte und die Tropfenzahl wieder auf 33—35 i. d. Min. angestiegen war. Dauer der Versuche 1 $\frac{3}{4}$ Stunde.

noch feinste Fibrinfäden bei der Passage durch das Froschpräparat bildeten, wodurch natürlich der Versuch unbrauchbar wurde. Wenn

jedoch das Serum der spontanen Gerinnung im Thermostat überlassen wurde, traten diese Störungen niemals mehr auf: nach Abnahme der Tropfenzahl als Ausdruck der vasokonstriktorischen Wirkung des Serums kam es stets zur spontanen völligen Wiederherstellung der ursprünglichen Tropfenzahl. Die mit Seren erhaltenen Kurven sind vollkommen identisch mit Adrenalin-kurven. Wir dürfen deshalb wohl mit Recht annehmen, daß der Haupt-anteil der vasokonstriktorischen Wirkung der Sera auf Konto des in ihnen enthaltenen Adrenalins zu setzen ist. Im folgenden ist deshalb für die vasokonstriktorischen Substanzen des Serums kurzbin Adrenalin gesetzt.

Der mehrstündige Aufenthalt im Thermostaten vermag den Adrenalingehalt des Serums trotz der alkalischen Reaktion nicht zu beeinträchtigen, wie durch Kontrollversuche festgestellt wurde. Ebenso wenig nahm der Adrenalingehalt bei mehrtägigem Aufbewahren im kühlen Raum ab, und es konnte die Beobachtung Fränkels ¹⁾, daß das Serum beim Konservieren von einem Tag zum anderen seine Wirksamkeit verliert, nicht bestätigt werden. Der Grund der Schutzwirkung des Serums gegenüber dem Adrenalin dürfte darin zu suchen sein, daß das Serum den verfügbaren Sauerstoff für seine eigenen Oxydationen verbraucht und dadurch dem Adrenalin entzieht. Denn bei mehrstündigem Luftdurchleiten durch adrenalinhaltiges Blut konnten Embden und Fürth ²⁾ die rasche Zerstörung des Adrenalins nachweisen, und nach Straub läßt sich

Kurve IV.

Schutz des Adrenalins durch Serumzusatz.

Escul. seit 7 Stunden mit Ringer Lösung durchspült. Die punktierte Kurve der Kontrolllösung wurde nach der dritten Injektion gewonnen.

das Adrenalin durch Zusatz eines Sauerstoffängers in Gestalt von leicht oxydablen Sulfidverbindungen in analoger Weise wie mit Serum schützen. Daß tatsächlich Adrenalin durch Serumzusatz quantitativ konserviert wird, wird durch folgenden Versuch deutlich. Zu je 10 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 5 Millionen wurden 0.5, 0.1 resp. 0.05 ccm 2 Tage alten Kaninchenserums zugesetzt, so daß der Serumgehalt

1) I. c.

2) G. Embden und O. v. Fürth. Über die Zerstörung des Suprarenins (Adrenalins) im Organismus. Beitr. zur chem. Phys. und Path. 1904. IV. S. 421.

Kurve V.

Wirksamkeit des Kaninchensera.

Verfärbung kennzeichnete. Andererseits hatte in 1prozentiger Serumzusatz — ebenso natürlich der 5prozentige — schon genügt, um das Adrenalin vollkommen zu schützen, es verhielt sich in seiner Wirksamkeit ganz wie eine frisch bereitete Kontrollösung 1 : 5 Millionen. Bei $\frac{1}{2}$ prozentigem Serumzusatz war der Schutz kein maximaler, aber immerhin noch deutlich ausgeprägt. (Vgl. Kurve IV.)

Einige orientierende Versuche ergaben als Adrenalinkonzentration des normalen Kaninchensera (cf. Kurve V) 1 : 2. 500.000. Fast genau so wirksam waren einige geprüfte Katzensera (cf. weiter unten), und auch der Adrenaliningehalt des menschlichen Blutes, von welchem jedoch nur wenige Proben injiziert wurden, dürfte ein ähnlicher sein.

II. Adrenaliningehalt des Bluts bei intravenöser Injektion in den Warmblüterorganismus.

Die uns hier interessierende Frage, verschwindet das Adrenalin mit Nachlassen der Blutdrucksteigerung aus dem Blute oder ist es dann noch in gegen die Norm vermehrter Menge darin enthalten, wurde zuerst von O. Weiß und J. Harris¹⁾ untersucht. Bei Katzen wurde sofort nach Verschwinden der Adrenalinblutdrucksteigerung das Blut in ein zweites Tier transfundiert und die Verfasser fanden stets eine Blutdrucksteigerung am zweiten Tiere. Sie schließen aus ihren Versuchen, welche einige Experimente am Kaltblüter bestätigten, daß die Gefäßmuskeln sich an den Adrenalinreiz gewöhnen oder durch Ermüdung erschlaffen. Diese Versuche wurden von E. Jackson²⁾ und J. de Vos und M. Kochmann³⁾

1) O. Weiß und J. Harris. Die Zerstörung des Adrenalins im lebenden Tier. Pflügers Archiv. 1904. 103. S. 510.

2) J. Jackson. The prolonged existence of adrenaline in the blood. Americ. Journ. of Physiol. 1908/09. 23. p. 226.

3) J. de Vos und M. Kochmann. De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparaît du sang. Arch. internat. de Pharmacodyn. 1905. 14. p. 81.

5, 1 und 0,5 Proz. betrug. Alle Gläser kamen $4\frac{3}{4}$ Stunden in den Thermostat bei 29.8—30.0 Grad C und danach erfolgte die Prüfung am Froschpräparat. Die Adrenalinlösung ohne Serumzusatz erwies sich als völlig wirkungslos, was sich auch schon durch die rötliche

nachgeprüft. In beiden Arbeiten konnten die Ergebnisse von Weiß-Harris nicht bestätigt werden. Jackson erhielt bei Hunden mit analogen Transfusionen nach Abfall der Adrenalinwirkung keine vermehrte Drucksteigerung gegenüber Transfusionen mit normalem Blut, welches vor der Adrenalininjektion entzogen war. Ebenso konnten Vos und Kochmann durch Transfusion des Blutes von Kaninchen 3—10 Minuten nach intravenöser Injektion hoher Adrenalindosen keine Adrenalinwirkung am Blutdrucke beobachten. Andererseits gibt aber R. Ehrmann¹⁾, welcher die gleiche Frage mit Hilfe der Froschbulbusmethode untersuchte, an, daß bei Kaninchen und Katzen nach Injektion von Adrenalin die Abnahme des Adrenalins im Blut nur langsam erfolge, „sodaß bei großen Dosen noch eine halbe Stunde nach der Injektion Adrenalin im Blute der Versuchstiere nachgewiesen werden konnte²⁾. Des weiteren ergab sich, daß nach Absinken des Blutdruckes zur Norm das Blut des Tieres stets Adrenalin in einer Menge enthielt, die zur typischen Blutdrucksteigerung weitaus genügt hätte.“

Wegen dieser sich widersprechenden Ergebnisse und des eingangs erwähnten prinzipiellen Interesses, das die Frage für sich in Anspruch nehmen darf, wurden im folgenden einige Versuche durchgeführt, welche die Weiß-Harris-Ehrmannschen Befunde mit einer besseren Methode nachprüfen sollten.

Die Versuche wurden an Kaninchen und Katzen ausgeführt. In leichter Äther- oder Urethannarkose wurden die beiden Carotiden zur Blutentnahme und zum Registrieren des Blutdrucks mittels Quecksilbermanometer freigelegt. Die erste Blutentnahme fand wenige Minuten vor der Injektion des Adrenalins in die Vena jugularis statt, entnommen wurden jeweils 5—10 ccm Blut. Dasselbe wurde der spontanen Gerinnung im Thermostat überlassen und das stets klar abgeschiedene Serum am Froschpräparat geprüft. Es wurden stets mehrfache Kontrollversuche mit verschiedenen Verdünnungen des Serums vorgenommen. In den folgenden Kurven sind stets zeitlich direkt nacheinander an demselben Präparat und mit gleichen Mengen — jedesmal 1 ccm der betreffenden Verdünnung des Serums — erhaltene Werte eingezeichnet. Die Prüfung des nach dem Abklingen der Blutdrucksteigerung entnommenen Serums fand stets nach der des Normalserums statt, unter Bedingungen also, welche wegen der eventuellen geringen

1) R. Ehrmann. l. c.

2) Anmerkung. Der Adrenalinnachweis im normalen Serum gelingt, wie erwähnt, mit der Froschbulbusmethode nicht.

Steigerung der Empfindlichkeit des Versuchspräparates für einen Adrenalinnachweis günstiger waren.

Von den Versuchen, welche alle ein völlig eindeutiges Ergebnis hatten, seien die folgenden 4 mitgeteilt.

1. 21. III. Katze. Gewicht 1430 g. Äthernarkose.

5³ 1. Blutentnahme, ca. 10 ccm. Sofort danach 7½ ccm physiol. Kochsalzlösung intravenös.

5²⁰ 0.5 mg L. Suprarenin. synthet. in 5 ccm physiol. Kochsalzlösung.

10 Sekunden nach Schluß der Injektion: der Druck ist maximal gesteigert, 2. Blutentnahme.

Nach 5 Minuten sinkt der Druck bis unter die Anfangshöhe ab. 7 Minuten später: (5³²) 3. Blutentnahme.

Nach dreistündigem Stehen im Thermostat wurden die Blutproben bis zum folgenden Tag im kühlen Raum aufbewahrt und dann an einer weiblichen Ecsulenta von 65 g Gewicht geprüft.

Wie die beigelegte Kurve VI zeigt, machten Serum 1 und 3 in der Verdünnung 1 ad 5 Ringersche Lösung nur minimale und untereinander nicht verschiedene Ausschläge. Hingegen das auf der Höhe der Adrenalinwirkung entnommene Serum 2 gibt in derselben Verdünnung eine erhebliche Konstriktion der Gefäße. Es ist also 5 Minuten nach dem Abklingen der Blutdrucksteigerung nach ¼ mg Adrenalin bei der Katze ein normaler Adrenalingehalt des Serums konstatierbar.

Kurve VI.

2, 1. IV. Kaninchen. Gewicht 2230 g.

4⁴⁰ 1.75 g Urethan subkutan; dazu leichte Äthernarkose.

4⁵⁴ 1. Blutentnahme.

5³ 0.2 mg L. Suprarenin. synthet. in 1.5 ccm physiol. Kochsalzlösung. Der Blutdruck steigt von 60 auf 120 mm.

30 Sekunden nach Beginn der Injektion, während des Stadiums der Aktionspulse und auf der Höhe der Drucksteigerung: 2. Blutentnahme.

Da die Adrenalinwirkung keinen klaren Abfall zeigt, folgt

5⁶ 2. Injektion: 0.125 mg Suprarenin in 0.9 ccm physiol. Kochsalzlösung.

2¹/₄ Minuten später: der Blutdruck ist gerade wieder auf der normalen Höhe angelangt: 3. Blutentnahme.

Das Blut kam für 4¹/₄ St. in den Thermostat, das Serum wurde am folgenden Tag untersucht. Das verwendete Froschpräparat — Escul. weiblich 138 g — war über 2 Tage alt

und zeichnete sich demzufolge durch hochgradige Empfindlichkeit aus. Wiederhat Serum 3 dieselbe vasokonstriktorische Wirkung wie Serum 1, während Serum 2 einen bedeutend höheren gefäßverengernden Effekt äußert. Die Sera wurden in der genannten Reihenfolge alle in der Verdünnung 1 : 16 injiziert. Übersichtshalber sind ihre Ausschläge am Froschpräparat auf Kurve VII übereinander gezeichnet.

In 2 weiteren Versuchen wurden die absoluten Werte des Adrenalinegehaltes der 3 Sera berechnet.

3. 29. III. Katze. 3750 g. Äthernarkose.

10⁵⁰ 1. Blutentnahme.

10⁵⁸ ¹/₄ mg Suprarenin. synthet. in 1 ccm Ringerlösung.

Der Blutdruck steigt von 140 auf 220 mm.

45 Sekunden nach der Injektion: 2. Blutentnahme.

11⁰⁰ Nach Absinken des Druckes auf 100 mm erneute Injektion von ¹/₄ mg, der Druck steigt wieder auf 220, kehrt nach 3 Minuten auf 100 zurück. 1 Minute später:

3. Blutentnahme.

Die Auswertung erfolgte an einem 18 Stunden alten Präparat (männliche Esculenta, 74 g). Alle Sera wurden in vierfacher Ver-

Kurve VII.

Kurve VIII.

dünnung injiziert. Die Injektion des 3. Serum erfolgte sofort nach der Erholung des Präparates von der Injektion des 2. Serums; des

besseren Vergleiches halber wurde die Kurve des 3. Serums über die des zweiten eingezeichnet. Nach Serum 3 folgte die Injektion von 2 frisch bereiteten Adrenalinlösungen 1 : 10 und 1 : 3 Millionen. (Vgl. Kurve VIII.) Die Gesamtblutmenge des Tieres betrug etwa 300 ccm (= 8% des Körpergewichtes), die des Serums = 65% der Blutmenge oder etwa 200 ccm. Wie nun ein Vergleich zwischen Serum 1 und 3 und der Adrenalincurve 1 : 10 Millionen zeigt, wirkte das Serum in vierfacher Verdünnung deutlich stärker als jene Lösung. Statt 1 : 2,5 Millionen dürfen wir demnach etwa 1 : 2 Millionen als Grad des Adrenalingehaltes im normalen Serum und demjenigen, welches nach Abfall der Adrenalinwirkung entnommen wurde, annehmen. Der Gesamtheadrenalingehalt des Serums betrug also etwa 0.1 mg. Das auf der Höhe der Adrenalinwirkung gewonnene Serum 2 wirkt in derselben Verdünnung 1 : 4 fast genau wie die Kontrollösung 1 : 3 Millionen, das Gesamtserum enthielt also in diesem Stadium 0.27 mg Adrenalin. Die Differenz 0.17 mg ergibt die Menge Adrenalin, welche von dem injizierten $\frac{1}{4}$ mg noch im Serum kreisten, als die 2. Blutentnahme stattfand, = 68%.

IX. Blutdruckkurve zu Versuch 4.

4. 13. IV. Kaninchen 1730 g. —

9⁴⁰ 1.5 g Urethan subkutan10¹⁰ 1. Blutentnahme10¹⁷ 10 ccm physiol. Kochsalzlösung intravenös.10²⁵ 1. Adrenalininjektion: 0.2 mg Suprarenin. synthet. in
2.0 physiol. Kochsalzlösung.

Der Verlauf der Blutdrucksteigerung und der Blutentnahmen sind aus der beigegebenen Blutdruckkurve ersichtlich.

10³³ 2. Adrenalininjektion, 0,2 mg, sofort nach Abfall der
Blutdrucksteigerung 4. Blutentnahme.

Die Sera wurden nach 1½ stündigem Stehen im Thermostat am folgenden Tag an einem wenig empfindlichen Präparat unter-

sucht (weibliche Escul. 120 g; seit 2¼ Stunden fließt Ringerlösung durch das Präparat).

Die früher erhobenen Befunde von dem restlosen Verschwinden des zugesetzten Adrenalins während seiner Wirksamkeit werden bestätigt. Im Anfang der Blutdrucksteigerung, 15 Sekunden nach

Kurve X.

der Injektion, werden dagegen noch 75% des injizierten Adrenalins im Serum angetroffen, wie sich aus folgender Berechnung ergibt.

Serum 1, 3 und 4, aufs Doppelte verdünnt, wirken wie eine Adrenalinlösung 1 : 2 Millionen. In den 90 cem Serum des Tieres zirkulieren also bei der 1., 3. und 4. Blutentnahme etwa 0.09 mg Adrenalin. Serum 2, 15 Sekunden nach der Adrenalininjektion entnommen, hat, ebenfalls aufs Doppelte verdünnt, den vasokonstriktorischen Effekt einer Adrenalinlösung 1 : 750 000. Im Gesamts Serum befinden sich zurzeit der 2. Blutentnahme also etwa 0.24 mg Adrenalin; die Differenz ergibt 0.15 mg als Überrest der injizierten $0.2 = 75\%$.

Die Zerstörung des Adrenalins im Warmblüterorganismus geht also mit dem Absinken der Blutdrucksteigerung völlig parallel. Sobald der Druck zur Norm zurückgekehrt ist, enthält das Blut die gleiche Adrenalinmenge wie vorher und das gesamte zugeführte Adrenalin ist aus dem Kreislauf verschwunden.

Vorliegende Versuche sind somit eine weitere Bestätigung der Theorie der Adrenalinwirkung. Das Adrenalin hat den Mechanismus eines Potentialgiftes mit einer grundlegenden Sonderstellung gegenüber dem Muskarin, welche in der leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins im Organismus besteht und welche es verhindert, daß die Adrenalinverteilung zwischen spezifischem Gewebe und Gewebsumgebung das endliche Gleichgewicht erreichen kann.

Die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus beruht darin, daß die durch das Adrenalin bewirkte chemische Kreislaufregulation momentan einsetzt, sowohl im Sinne einer Blutdrucksteigerung bei Vermehrung des Adrenalingehaltes wie auch einer Herabsetzung bei Verminderung desselben.