(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Über Entgiftungserregung und Entgiftungshemmung.

Von

A. Kuyser und I. A. Wijsenbeek.

(Mit 15 Textfiguren.)

Im vorigen Jahre sind von P. Neukirch¹⁾ im hiesigen Institut Versuche über die Wirkung des Pilokarpins auf den überlebenden Darm angestellt worden. Zu diesen Experimenten wurde Kaninchendarm in Tyrode'scher Flüssigkeit verwendet. Bei dem Versuche, die Reversibilität der eingetretenen Pilokarpinvergiftung festzustellen, stellte sich alsbald die merkwürdige Tatsache heraus, dass bei dem Ersatz der pilokarpinhaltenden Aussenflüssigkeit durch reine Tyrode'sche Lösung eine starke Tonussteigerung auftrat, fast so stark, als hätte man eine neue Dosis Pilokarpin zugefügt. Dieses Phänomen ist ausserdem schon gelegentlich durch O. B. Meyer²⁾ bei Versuchen über Adrenalinwirkung auf die isolierte Rindssubclavia gesehen worden. Der Befund wurde kürzlich von Prochnow³⁾ bestätigt. Dale und Laidlaw⁴⁾ bildeten eine ähnliche Kurve vom Meerschweinuterus bei Histaminvergiftung ab. P. Trendelenburg⁵⁾ sah bei Versuchen an der überlebenden isolierten Bronchialmuskulatur vom Rind dasselbe Phänomen als inkonstante Erscheinung bei der Vergiftung mit Arekolin und Pilokarpin auftreten. Weitere Angaben

1) P. Neukirch, Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm (nebst Beiträgen zur Wirkungsweise des Pilokarpins). Pflüger's Arch. Bd. 147 S. 153. 1912.

2) O. B. Meyer, Versuche mit Kokain-Adrenalin und Andolin an überlebenden Blutgefässen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 50 S. 93. 1908.

3) L. Prochnow, Über die Wirkung der Haloidsalze des Natriums auf die glatte Muskulatur usw. Arch. intern. de Pharm. vol. 21 p. 287. 1911.

4) H. H. Dale and P. P. Laidlaw, The physical action of β -Iminazolylaethylamine. Journ. of Physiol. vol. 41 p. 318. 1910.

5) Paul Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69 S. 79. 1912.

sind uns bisher nicht bekannt geworden. Alle Untersucher, mit Ausnahme von Neukirch, konnten das Phänomen nur als zufälliges und inkonstantes Versuchsergebnis erhalten. Neukirch erhielt dasselbe bei bestimmten Pilokarpindosen und konstanter Versuchstechnik als sicheres Resultat. Neukirch hat diese bei Wasserwechsel auftretende Erregung erklärt durch das Auswandern des Giftes aus dem vergifteten Organ in die Aussenflüssigkeit, in welcher die Giftkonzentration plötzlich sehr stark herabgesetzt ist. Tatsächlich konnte Neukirch ein solches Auswandern des Pilokarpins in die Aussenflüssigkeit durch physiologische Testversuche quantitativ nachweisen. Ferner gelang es ihm in einigen Fällen durch Zufügen einer Pilokarpindosis zur Aussenflüssigkeit, welche einen normalen Darm in starke Erregung versetzt haben würde, die Wasserwechselerregung zu hemmen. Und drittens konnte die Wasserwechselerregung durch eine kleine Atropindosis antagonistisch aufgehoben werden, was ebenfalls dafür sprach, dass es sich dabei um eine Pilokarpinerregung handelte. Aus diesen Gründen sah Neukirch in dem Auswandern des Pilokarpins die Ursache der Wasserwechselerregung. Ohne sich auf besondere Versuche zu stützen, haben O. B. Meyer und P. Trendelenburg das Phänomen ebenfalls auf Auswandern des Giftes bezogen. Wir haben uns die Aufgabe gestellt zu untersuchen, ob dasselbe Phänomen sich mit einer grösseren Anzahl von Giften an verschiedenen Organen von verschiedenen Versuchstieren hervorrufen liesse und ob die Bedingungen seines Eintretens genauer festgestellt werden könnten. Wir haben daher Versuche am Dünndarm von Kaninchen und Katze, am Uterus von Kaninchen, Katze, Meerschweinchen und Ratte und am Froschherzen angestellt. Die verwendeten Gifte waren: Pilokarpin, Physostigmin, Adrenalin, g-Strophantin, Muskarin, Tyramin, Histamin, Arekolin, BaCl_2 .

Methodik.

Die Methodik war die gleiche, wie sie Neukirch bei seinen obenerwähnten Versuchen verwendet hat. Zu den Darmversuchen wurde dem frisch getöteten Tier ein Stück Dünndarm entnommen und sofort in eine Schale mit Tyrode'scher Flüssigkeit¹⁾ von ca. 32° C. gebracht. Der Darm wurde dann ausgespült und in eine andere Schale mit reiner Tyrode'scher Flüssigkeit von 37° C. übertragen, durch welche Sauerstoff perlte. Darmstücke von ca. 3 cm Länge wurden dann abgeschnitten und in den durch Neukirch abgebildeten Glas-

1) M. V. Tyrode, The mode of action of some purgative salts. Arch. intern. de Pharm. vol. 20. 1910.

gefässen von 100 ccm Inhalt aufgehängt. In diese münden von unten zwei Glasröhrchen ein, von denen das eine für die Sauerstoffzufuhr, das andere für das Absaugen der Tyrode'schen Flüssigkeit beim Wasserwechsel diente. Die Glasgefässe standen in einem gemeinsamen Wasserbad, das durch einen Thermoregulator auf Körpertemperatur gehalten wurde; die Kontraktionen wurden durch Schreibhebel auf dem Kymographion registriert, das sich mit einer Geschwindigkeit von ca. 20 mm pro Minute bewegte.

Dieselben Glasgefässe wurden auch bei den Experimenten am überlebenden Uterus verwendet. Der Uterus wurde dem frisch getöteten Tier vorsichtig mit einem möglichst grossen Stück der Vagina entnommen. Bei der Präparation wurde der Uterus selbst nicht berührt. Von jedem Uterus wurden drei Präparate hergestellt: die beiden Hörner und ein Stück Cervix + Vagina. Zur Registrierung wurden besonders leichte Hebel verwendet. Die Hörner und Cervix + Vagina zeigen verschiedene Typen von Spontanbewegung. Der Rattenuterus beginnt bereits nach kurzer Zeit starke Spontanbewegungen auszuführen, während die Uteri der anderen Tiere gewöhnlich träger sind und deshalb sich manchmal weniger gut zu Versuchen mit hemmenden Giften eignen. Stets kontrahierten die Präparate aus Cervix + Vagina sich lebhafter als die Hörner.

Nachdem das Präparat eine genügende Normalperiode registriert hatte, wurde das zu untersuchende Gift zugesetzt und, nachdem sich die charakteristische Giftwirkung voll entwickelt hatte, verschieden lange Zeit ($\frac{1}{4}$ —1 Stunde, in den meisten Fällen $\frac{1}{2}$ Stunde) gewartet. Darauf wurde der „Wasserwechsel“ vorgenommen. Zu diesem Zwecke wurde an dem einen Seitenröhrchen des Versuchsgefässes ein Gummischlauch befestigt, dessen anderes Ende mit einer Waschflasche in Verbindung stand. Hierdurch wurde nun soviel von der Tyrode'schen Flüssigkeit aus dem Versuchsgefäss abgesaugt, dass das Darmstück noch gerade von der Flüssigkeit bedeckt blieb. Da die Versuchsgefässe hoch und schmal sind und nur kurze Darmstücke zur Verwendung kamen, so wurden hierbei ungefähr zwei Drittel der Flüssigkeit entfernt. Wir liessen darauf aus einer Pipette mit weiter Öffnung reine Tyrode'sche Flüssigkeit von oben schnell zulaufen. Dieses Verfahren wurde dreimal wiederholt. Ein solches dreimaliges Auswaschen wird im folgenden als W. (= Wasserwechsel) bezeichnet. Wir haben uns in zahlreichen Kontrollversuchen davon überzeugt, dass, wenn die Temperatur der zufließenden Flüssigkeit genau die gleiche ist wie die im Versuchsgefässe, die Bewegungen normaler Darm- und Uteruspräparate durch den Wasserwechsel in keiner Weise beeinflusst werden. Wir haben daher bei allen Versuchen sorgfältig Temperaturunterschiede vermieden.

Versuche.

1. Physostigmin (Physostigminum salicylicum Merck).

A. Versuche am Darm.

Die Versuchsergebnisse sollen an der Hand der einzelnen Kurven geschildert werden. Fig. 1 zeigt die Bewegungen einer sich

regelmässig kontrahierenden Kaninchendarmschlinge. Bei *a* wird $\frac{1}{50}$ mg Physostigmin in 1 ccm Tyrode zugesetzt. Der Darm reagiert hierauf mit Tonussteigerung und unregelmässigen Kontraktionen. Nach 15 Minuten wird Wasserwechsel vorgenommen. Hierauf sinkt der Tonus wieder zur Norm ab, und die Darmbewegungen nehmen wieder normale Form an. Die Vergiftung ist also in diesem Falle rein reversibel. Eine Wasserwechselerregung ist nicht eingetreten. Das ist bei Verwendung so kleiner Physostigmindosen die Regel. Auch nach Vergiftung mit 1 mg Physostigmin haben wir in vier von fünf Fällen keine Wasserwechselerregung beobachtet. Verwendet man dagegen als erregende Dosis 5 mg, so tritt konstant eine deutliche Wasserwechselerregung auf, einerlei ob der *W.* nach 15, 30 oder 45 Minuten ausgeführt wird. Gerade so tritt nach Verwendung von 10–50 mg Physostigmin konstant nach *W.* eine Erregung auf (Fig. 2 und 3).

In einem unserer Versuche handelte es sich um eine Darmschlinge, welche

Fig. 1. 11. Juni 1912. Kaninchendarm. Normalperiode. 11 h 42' bei *a* $\frac{1}{50}$ mg Physostigmin zugesetzt. Darauf langsame Tonuszunahme und unregelmässige Kontraktionen. Danach sinkt (der Tonus wieder etwas ab. 11 h 57' bei *b* *W.* Der Tonus sinkt ab. Die Kontraktionen werden regelmässig.

Fig. 2. Vorlesungsversuch 1912. Drei Kaninchendarmschlingen. A mit 50, B mit 30, C mit 10 mg Physostigmin vergiftet (a). Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird in allen drei Versuchen W. ausgeführt (b); an allen drei Schlingen tritt W.-Erregung ein, am stärksten bei A und am wenigsten bei C. Bei c wird zur Aussenflüssigkeit der Darmschlinge C wieder dieselbe Physostigminosis (10 mg) zugesetzt als im Anfang des Versuchs. Darauf erfolgt keine neue Erregung, sondern ein steileres Absinken der Kurve.

keine Spontanbewegungen ausführte (Fig. 4). Zusatz von 50 mg Physostigmin bei *a* löste nur eine minimale Kontraktion aus. Nach 40 Minuten wurde, nachdem der Darm keine weitere Veränderung gezeigt hatte, *W.* ausgeführt. Dieser führte zu einer langsam ansteigenden, aber sehr energischen Kontraktion, welche an Höhe die anfängliche Physostigminwirkung weit übertraf. Noch nach 100 Minuten, als der Versuch abgebrochen wurde, war die Darmschlinge in maximaler tetanischer Kontraktion.

In einer Reihe von Versuchen haben wir, nachdem die *W.*-Erregung voll ausgebildet war, durch Zusatz von Physostigmin zur Aussenflüssigkeit dieselbe wieder aufheben können. Zu diesem

Fig. 3. 12. Juni 1912. Kaninchendarm. 10^h 46' bei *a* Zusatz von 10 mg Physostigmin. Starke Tonuszunahme. 11^h 4' bei *b* *W.* Hochgradige Kontraktion, welche an Höhe die ursprüngliche Physostigminerregung übertrifft.

Zwecke ist es nötig, die zuzusetzende Dosis nicht zu klein zu nehmen. Am sichersten geht man, wenn man dieselbe Dosis wählt, welche im Anfang des Versuches zugesetzt war (Fig. 2 *Cc*, 10 mg). Dann stellt man in der Aussenflüssigkeit dieselbe Giftkonzentration wieder her, bei welcher sich in der ersten Periode des Versuches der Darm mit dem Gifte beladen hatte, und kann auf diese Weise am sichersten ein Auswandern des Giftes verhindern. In dem Versuche, dem Fig. 5 entstammt, wurden bei *a* 10 mg Physostigmin zugefügt. Darauf Kontraktion, die wieder abnimmt und später wieder ansteigt. Nach $\frac{3}{4}$ Stunde (*b*) erfolgt auf *W.* deutliche und kräftige Erregung. Bei *c* wird dann 1 mg Physostigmin zur Aussenflüssigkeit zugesetzt. Schon diese Dosis genügt, um die Erregung zu vermindern. Es werden dann weitere Einzeldosen von je 1 mg Physostigmin zugesetzt, bis der Tonus wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist.

Fig. 4. 5. Juni 1912. Kaninchendarm ohne Spontanbewegungen. 3^h 20' bei *a* 50 mg. Physostigmin löst nur eine minimale Reaktion aus. 4^h bei *b* *W.* Stärkste Tonuszunahme ohne Spontanbewegung.

Fig. 5. 12. Juni 1912. Kaninchendarm mit schlechten Spontanbewegungen. 10^h 47' bei *a* 10 mg Physostigmin. Tonuszunahme. 11^h 32' bei *b* *W.*-Erregung. 11^h 56' bei *c* Zusatz von 1 mg Physostigmin, bewirkt Tonusabnahme. Nach Zusatz von weiteren viermal 1 mg sinkt der Tonus zum Ausgangsniveau (*d*). 12^h 18' bei *e* *W.* führt zu starker Erregung.

Das ist nach 5 mg (*d*) der Fall. Bei *e* ruft dann ein zweiter *W.* von neuem eine Erregung hervor.

Die Versuche mit Physostigmin am Darm zeigen demnach, dass nach Vergiftung mit kleinen Dosen Physostigmin (bis zu 1 mg in 100 ccm Tyrode) keine *W.*-Erregung zu beobachten ist, dass diese dagegen nach grösseren Dosen (5—50 mg) mit Sicherheit auftritt. Diese selbe Gesetzmässigkeit hat sich bei allen unseren weiteren Versuchen bestätigt.

B. Versuche am Uterus.

Nach Vergiftung des Uterus von Kaninchen und Katzen mit Dosen von 1—30 mg Physostigmin hat *W.* nur ein Absinken der Kurve zur Folge. Nach 50 mg tritt auf *W.* keine Veränderung, nach 100 mg (am Katzenuterus) eine Erregung auf. Bei diesem letzteren Versuch (100 mg) wurde die Flüssigkeit, die vor dem *W.* infolge der Oxydationsprodukte des Physostigmins rot gefärbt war, nach dem *W.* farblos. Kurze Zeit danach war die Aussenflüssigkeit wieder deutlich rot gefärbt. Man konnte auf diese Weise das Auswandern des Giftes direkt sehen.

Die kleinste Physostigmindosis, nach welcher *W.* eine Erregung gibt, ist beim Uterus viel höher (100 mg) als beim Darm (5 mg). Dieser gleiche Unterschied fand sich auch bei allen anderen von uns untersuchten Giften. Ausserdem gilt auch am Uterus die Regel,

Versuche am Darm.

	Kaninchen				
	50 mg	10 mg	5 mg	1 mg	1/50 mg
	Physostigmin				
positiv	11	2	3	1	—
kein Einfluss	—	—	—	—	—
negativ	—	—	—	4	4

Versuche am Uterus.

	Kaninchen				Katze				
	30 mg	20 mg	10 mg	1 mg	100 mg	50 mg	30 mg	10 mg	5 mg
	Physostigmin								
positiv	—	—	—	—	1	—	—	—	—
kein Einfluss	—	—	—	—	—	1	1	—	—
negativ	1	1	1	1	—	—	1	1	1

Fig. 6. 18. Dez. 1912. Katzenuterus. 3^h 15' bei *a* Zusatz von 300 mg Pilocarpin. Tonussteigerung. 3^h 42' bei *b* W. Tonuszunahme.

dass nach kleinen Physostigmindosen auf *W.* die Erregung einfach zurückgeht, nach mittleren Dosen unbeeinflusst bleibt und dass erst nach Vergiftung mit grossen Dosen *W.* zu Erregung Anlass gibt.

Die Resultate unserer Versuche am Darm und Uterus sind in den vorstehenden Tabellen (S. 23) zusammengestellt.

2. Pilocarpin

(Pilocarpinum hydrochlor. Merck).

A. Versuche am Darm.

Wir haben die Versuche von Neukirch mit Pilocarpin wiederholt und können sie durchaus bestätigen.

B. Versuche am Uterus.

Am Meerschweinchenuterus bewirkt nach 10 mg Pilocarpin *W.* ein Absinken der Kurve. Nach 50 mg eine schwache Erregung. Am Katzenuterus bewirkt *W.* nach 10 und 50 mg ein Absinken der Kurve, nach 100 und 200 mg keine Veränderung, nach 300 mg eine deutliche Erregung (Fig. 6).

Versuche am Uterus.

	Katze				
	300	200	100	50	10
	mg Pilocarpin				
positiv	1	—	—	—	—
kein Einfluss	—	1	2	—	—
negativ	—	—	—	1	1

	Meerschweinchen	
	50	10
	mg Pilocarpin	
positiv	1	—
kein Einfluss	—	—
negativ	—	1

Fig. 7. Erklärung siehe unten.

Fig. 7. 8. Juli 1912. Kaninchendarm. *A* 2^h 28' bei *a* 2 mg Muskarin. Starke Tonussteigerung. 3^h 6' Tonus ist hochgeblieben. Bei *b* *W.*, worauf die Kurve steil absinkt. *B* 2^h 28' bei *a* 4 mg Muskarin. Starke Tonussteigerung. 3^h 2' bei noch hohem Tonus *W.* (*b*). Tonus sinkt steil ab. *C* 2^h 28' bei *a* 6 mg Muskarin. Tonussteigerung, darauf Absinken der Kurve. 3^h 8' bei *b* *W.*, die Tonussenkung bewirkt. Trommelgeschwindigkeit 5,5 mm pro Minute.

Fig. 8. Erklärung siehe unten.

Fig. 8. 9. Juli 1912. Kaninchendarm. *A* 11^h 5' bei *a* 10 mg Muskarin. Starke Tonuszunahme mit darauffolgendem Absinken der Kurve. Bei *b* *W.*, welcher starke Entgiftungserregung zur Folge hat. 11^h 43' wird bei *c* die ursprüngliche Dosis von 10 mg Muskarin wieder zugesetzt; die Kurve sinkt darauf wieder auf das Niveau, das sie kurz vor dem *W.* hatte. *B* 11^h 5' bei *a* 20 mg Muskarin. Darauf Tonuszunahme und Absinken der Kurve fast bis zur Norm. 11^h 37' bei *b* *W.* Darauf deutliche Entgiftungserregung mit Verstärkung der Kontraktion. *C* 11^h 5' bei *a* 30 mg Muskarin. Starke Tonuszunahme, worauf die Kurve schnell bis zur Norm absinkt und keine Pendelbewegungen, nur einzelne, länger dauernde Schwankungen zeigt. 11^h 45' bei *b* *W.* ohne Einfluss. Trommelgeschwindigkeit 5,5 mm pro Minute.

3. Muskarin (Muscarinum syntheticum Gröbler).

Versuche am Darm.

Fig. 7 und 8 zeigen das Verhalten des Darmes beim *W.* nach Vergiftung mit steigenden Dosen Muskarin in besonders schöner Weise. Die Därme, welche die Kurve Fig. 7 *A, B, C* geschrieben haben, wurden mit 2, 4 und 6 mg Muskarin vergiftet. Nach über einer halben Stunde wird *W.* vorgenommen. Dieser bewirkt auf allen drei Kurven sofortiges Absinken des Hebels; bei *A* und *B* treten danach Pendelbewegungen vom normalen Typus bei noch etwas erhöhtem Tonus ein. Auf Fig. 8 ist die Darmschlinge *A* mit 10 mg, Schlinge *B* mit 20 mg und Schlinge *C* mit 30 mg Muskarin vergiftet. Nach der Erregung sinkt die Kurve mehr oder weniger schnell wieder ab. *W. (b)* bewirkt bei *A* (10 mg Muskarin) starke Erregung, bei *B* deutliche Erregung, bei *C* ist der Darm anscheinend nahezu gelähmt und lässt sich auch durch *W.* nicht mehr zur Kontraktion bringen. Die schönste Entgiftungserregung ist nach 10 mg eingetreten, wo die Kurve vor dem *W.* wieder abgesunken war, der Darm nicht gelähmt und die verwendete Muskarindosis hinreichend gross war.

Auch auf Fig. 7 *C* hat vor dem *W.* ein genügendes Absinken der Kurve stattgefunden, und trotzdem ist es nicht zur Entgiftungserregung gekommen, weil die verwendete Giftdosis zu klein war.

Auf Fig. 8 *A* sieht man ausserdem, dass durch Wiederezusetzen der ursprünglichen Giftdosis von 10 mg Muskarin (*e*) die *W.*-Erregung unterbrochen und die Kurve wieder ungefähr auf dieselbe Höhe zurückgebracht wird, welche sie vor dem *W.* hatte. Auch der Typus der Darmkontraktion wird wieder ebenso unregelmässig wie vor dem *W.*

Versuche am Darm.

	Kaninchen				
	20 mg	10 mg	6 mg	4 mg	2 mg
	Muskarin				
positiv	2	2	—	—	—
kein Einfluss	—	—	—	—	—
negativ	—	—	2	2	2

4. Tyramin (p-Oxyphenylaethylamin Hoffman-la Roche).

Die Versuche mit Tyramin versprechen ein besonders interessantes Ergebnis, weil diese Substanz auf Darm und Uterus verschiedener Tierarten in verschiedener Weise einwirkt. Bei der einen wirkt sie erregend, bei der anderen hemmend. Es erhob sich daher die Frage, ob es ebenso, wie es eine Entgiftungserregung gibt, auch unter geeigneten Versuchsbedingungen zu einer Entgiftungshemmung kommen konnte. Unsere Versuche ergaben, dass dieses tatsächlich der Fall ist.

Fig. 9. 18. Sept. 1912. Kaninchendarm. 3^h bei *a* 20 mg Tyramin. Starke Tonuszunahme. 3^h 14' bei *b* *W.*, wodurch starke Erregung.

Fig. 10. 20. Sept. 1912. Kaninchendarm. 10^h 54' bei *a* 80 mg Tyramin. 11^h 10' bei *b* *W.*, bewirkt deutliche Erregung.

A. Versuche am Darm.

Tyramin wirkt unter unseren Versuchsbedingungen auf den Darm des Kaninchens erregend, auf den der Katze hemmend. In den Versuchen am Kaninchendarm trat nach Dosen von 5—40 mg Tyramin im allgemeinen keine Entgiftungserregung auf (nur in einem Versuche [Fig. 9] hatten wir nach 20 mg ein positives Ergebnis); nach 60 und 80 mg (Fig. 10) trat Entgiftungserregung auf.

Am Katzendarm bewirkt Tyramin eine vorübergehende Hemmung. Wenn der Darm danach seine Spontanbewegungen wieder aufgenommen hatte, trat auf *W.* eine deutliche Hemmung auf. Dieses Resultat erhielten wir konstant nach Vergiftung mit 2—50 mg Tyramin. Kleinere Dosen haben wir nicht verwendet. Nach Erfahrungen,

Fig. 11. 24. Sept. 1912. Katzendarm. A 10^h 37' bei *a* 5 mg Tyramin. Hemmung der Bewegungen und Absinken des Tonus. Die Pendelbewegungen kehren nach einiger Zeit wieder zurück. 10^h 55' bei *b* *W.*, welche von neuem Hemmung der Pendelbewegungen und Absinken des Tonus bewirkt. B 10^h 37' bei *a* 10 mg Tyramin. Hemmung der Pendelbewegungen und Tonusabnahme. Nach einiger Zeit Wiederbeginn der Pendelbewegungen bei tiefem Tonus. 10^h 56' bei *b* *W.* Darauf von neuem Hemmung der Pendelbewegungen bei tiefem Tonus. Bei *c* wird die ursprüngliche Giftdosis von 10 mg Tyramin wieder zugesetzt. Hierdurch wird die Entgiftungshemmung sofort unterbrochen; die Pendelbewegungen beginnen wieder, und der Tonus steigt an. C 10^h 37' bei *a* 15 mg Tyramin, bewirkt Absinken des Tonus und Hemmung der Bewegungen, die nach einiger Zeit wieder beginnen; auch der Tonus steigt wieder etwas an. 10^h 53' bei *b* *W.*, bewirkt Hemmung der Bewegungen und Absinken des Tonus.

die von Dr. Guggenheim im hiesigen Institute gemacht worden sind, ruft $\frac{1}{10}$ mg noch eine deutliche Hemmung am Katzendarm hervor. Auf Fig. 11 ist diese *W.*-Hemmung an drei Darmschlingen nach Vergiftung mit 5, 10 und 15 mg (bei *b*) auf das deutlichste zu sehen. Auf Kurve *B* sieht man, dass Zusatz der ursprünglichen Giftdosis von 10 mg zur Aussenflüssigkeit die Entgiftungshemmung sofort unterbricht. Es beginnen wieder regelmässige Kontraktionen, während bei den beiden anderen Darmschlingen (*A* und *C*) die Hemmung unverändert andauert.

Versuche am Darm.

	Kaninchen						
	80 mg	60 mg	40 mg	30 mg	20 mg	10 mg	5 mg
	Tyramin						
positiv	1	1	—	—	1	—	—
kein Einfluss . .	—	—	1	1	1	—	—
negativ	—	—	3	2	2	1	1

	Katze							
	50 mg	40 mg	30 mg	20 mg	15 mg	10 mg	5 mg	2 mg
	Tyramin							
positiv	1	1	1	2	1	3	2	1
kein Einfluss . .	—	—	—	—	—	—	—	—
negativ	—	—	—	—	—	—	—	—

Fig. 12. 7. März 1913. Meerschweinchenuterus. *A* 3^h 28' bei *a* auf 100 mg Tyramin Tonussteigerung. Bei *x* wird der Hebel nach oben verstellt. 3^h 55' bei *b* *W.* Absinken der Kurve. *B* 3^h 29' bei *a* Zusatz von 200 mg Tyramin. Tonussteigerung. Diese nimmt allmählich wieder ab. 3^h 53' bei *b* *W.*, worauf langsame Tonuszunahme. *C* 3^h 30' bei *a* 300 mg Tyramin. Sehr starke Tonuszunahme, die allmählich wieder abnimmt. 3^h 57' bei *b* *W.* Tonussteigerung.

B. Versuche am Uterus.

Tyramin wirkt auf den Meerschweinchen-uterus erregend, auf den Rattenuterus¹⁾ hemmend.

Am Meerschweinchenuterus bewirkt *W.* nach Vergiftung mit 25—100 mg ein einfaches Aufhören der Erregung (Fig. 12 *A*). Nach Dosen von 200 und 300 mg trat dagegen eine deutliche Entgiftungserregung auf (Fig. 12 *B* und *C*).

Am Rattenuterus bewirkt Tyramin eine vorübergehende Hemmung. Wartet man bis die Spontanbewegungen sich wieder hergestellt haben und nimmt danach den *W.* vor, so tritt nach Vergiftung mit 4 und 5 mg Tyramin nur eine Verbesserung der Spontanbewegung, nach Vergiftung mit grösseren Dosen (18—50 mg) dagegen eine sehr deutliche Entgiftungshemmung auf (Fig. 13).

Die Versuche zeigen demnach, dass man mit ein und derselben Substanz je nach der Art des vergifteten Organes nach Willkür eine Entgiftungserregung oder eine Entgiftungshemmung hervorrufen kann.

Versuche am Uterus.

	Meerschweinchen				
	300 mg	200 mg	100 mg	50 mg	25 mg
	Tyramin				
positiv. . .	1	1	—	—	—
kein Einfluss	—	—	—	—	—
negativ. . .	—	—	2	1	1

	Ratte					
	50 mg	30 mg	20 mg	18 mg	5 mg	4 mg
	Tyramin					
positiv. . .	1	1	1	1	—	—
kein Einfluss	—	—	—	—	1	—
negativ. . .	—	—	—	—	1	1

1) M. Guggenheim, Zur Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Ther. Monatsh. Nov. 1912.

Fig. 13. 14. Februar 1913. Rattenuterus. 3 h 39' bei *a* 80 mg Tyramin. Hemmung der Kontraktionen und Tonusabnahme. Nach einiger Zeit steigt der Tonus wieder an, und der Uterus führt wieder Spontanbewegungen aus. 4 h 8' bei *b* *W.* bewirkt von neuem Hemmung der Bewegungen und Absinken des Tonus.

5. Histamin [saures phosphorsaures β -Iminazolylaethylamin, $C_5H_9N_3 + 2 H_3PO_4$ ¹⁾, Imido-Roche].

Da uns nur kleine Mengen von Histamin zur Verfügung standen, so haben wir nur so viel Versuche ausgeführt, als nötig waren, um festzustellen, dass sich auch mit diesem Gifte das Phänomen der Entgiftungserregung hervorrufen lässt.

A. Versuche am Darm.

Am Kaninchendarm konnten wir nach Vergiftung mit 0,9 und 9 mg Histamin keine W.-Erregung hervorrufen. Am Katzendarm trat dagegen nach 0,1, 1 und 8 mg Histamin eine deutliche W.-Erregung auf. Histamin wirkt sowohl auf den Kaninchen- wie auf den Katzendarm erregend.

B. Versuche am Uterus.

Nach Vergiftung mit 0,01—10 mg Histamin bewirkte W. nur eine Aufhebung der durch Histamin gesetzten Erregung²⁾. Nach Vergiftung mit 30 mg trat auf W. keine Veränderung der Kurve ein. Dagegen war nach 50 mg Histamin eine deutliche Entgiftungserregung hervorzurufen (Fig. 14).

Versuche am Uterus.

	Meerschweinchen							
	50 mg	30 mg	10 mg	5 mg	2 mg	0,5 mg	0,1 mg	0,01 mg
	Histamin							
positiv . . .	1	—	—	—	—	—	—	—
kein Einfluss	—	1	—	—	—	—	—	—
negativ . . .	—	—	1	1	1	1	1	1

6. Suprarenin (Höchst).

Mit Suprarenin haben wir nur Versuche am Darm angestellt. An diesem wirkt Suprarenin hemmend. Nur ganz minimale Dosen

1) Dieses Präparat verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn H. H. Dale, London.

2) Auch Oehme (C. Oehme, Über die Wirkungsweise des Histamins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 72 S. 76. 1913) hat nach Verwendung von kleinen Histamindosen (1 mg auf 100 ccm Flüssigkeit) nach W. keine Erregung am Uterus auftreten sehen.

Fig. 14. 20. Dezember 1912. Meerschweinchenuterus. *A* 10^h 46' bei *a* 50 mg Histamin. Starke Tonuszunahme. Bei 11^h 17' *W.* Tonussteigerung. *B* 10^h 47' bei *a* 30 mg Histamin. Starke Tonuszunahme. 10^h 21' bei *b* *W.* ohne Einfluss. *C* 10^h 48' bei *a* 5 mg Histamin. Starke Tonuszunahme. 11^h 24' bei *b* *W.*, bewirkt Absinken der Kurve.

rufen nach Hoskins¹⁾ Erregung der Darmbewegungen hervor. Hierdurch wird die Beurteilung der Versuchsergebnisse erschwert; denn wenn man zu einer Darmschlinge eine hemmende Suprarenindosis zusetzt, danach wartet, bis die Spontanbewegungen wieder begonnen haben, und nunmehr *W.* vornimmt, so beobachtet man in manchen Fällen eine Erregung, in manchen auch eine anfängliche Erregung, an die sich eine Hemmung anschliesst. Es ist unmöglich zu sagen, ob diese Erregung nach dem *W.* darauf beruht, dass die Suprareninhemmung durch Auswaschen des Giftes beseitigt wird, oder ob es sich um eine Entgiftungserregung handelt, bei welcher nur kleine Mengen des Giftes zur Wirkung kommen, die deshalb erregend wirken. Ausserdem wird während der Versuche immer ein Teil des zugesetzten Suprarenins in der alkalischen Tyrode'schen Flüssigkeit zersetzt. Auch hierdurch wird die Deutung der Versuchsergebnisse erschwert. Trotzdem haben wir in einigen Fällen nach Suprarenin eine zweifellose *W.*-Hemmung auftreten sehen (Fig. 15).

1) R. G. Hoskins, The sthenic effect of epinephrine upon the intestine. Amer. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 363. 1912.

Fig. 15. 3. Juli 1912. Katzerdarm. 3^h 38' bei *a* $\frac{1}{100}$ mg Suprarenin, bewirkt Tonusabnahme und Hemmung der Spontanbewegungen. Darauf kontrahiert sich der Darm wieder normal. 4^h 5' bei *b* *W.*, bewirkt starke Hemmung bei tiefem Tonus. Nach einiger Zeit beginnen die Spontanbewegungen wieder.

Diesen Effekt veranschaulicht Fig. 15 vom Katzendarm. Bei *a* bewirkt Zusatz von $\frac{1}{100}$ mg Suprarenin eine vorübergehende typische Hemmung. Die Spontanbewegungen beginnen nach kurzer Zeit wieder. 27 Minuten später wird *W.* vorgenommen. Das Ergebnis ist eine typische Suprareninhemmung, auf welche nach einiger Zeit wieder Spontanbewegungen folgen.

7. Arekolin (Arecolinum hydrochloricum Boehringer).

Versuche mit Arekolin haben wir deshalb ausgeführt, weil nach Vergiftung mit dieser Substanz P. Trendelenburg¹⁾ an der isolierten Bronchialmuskulatur einmal *W.*-Erregung erhalten hat; doch haben wir am isolierten Kaninchen- und Katzendarm mit Dosen von 0,01–40 mg nur negative Resultate gehabt.

8. g-Strophanthin und BaCl₂.

Auch mit diesen Substanzen haben wir nur negative Versuche erhalten. Es ist dieses Ergebnis auch leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass nach unseren oben geschilderten Erfahrungen eine Entgiftungserregung nur nach der Verwendung von sehr grossen Giftdosen zu erwarten ist. Bei den Digitaliskörpern und dem Baryt ist aber nach diesen grossen Dosen die Giftwirkung eine dauernde und durch Auswaschen nicht mehr vollständig zu beheben²⁾.

Versuche am Froschherzen.

Wir haben uns vergeblich bemüht, das Phänomen der *W.*-Erregung auch am Froschherzen hervorzurufen. Die Herzen schlugen an der Straub'schen Kanüle³⁾, die mit 1 ccm Flüssigkeit gefüllt war. Untersucht wurde die Wirkung von BaCl₂ (1–10 mg), Pilocarpin (5 mg), Suprarenin ($\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ mg), Muskarin ($\frac{1}{10}$ mg), Tyramin ($\frac{1}{10}$ mg), Histamin ($\frac{1}{40}$ mg). In allen diesen Fällen gelang es, durch *W.* die Vergiftung rückgängig zu machen. Dagegen kam es niemals zu einer Entgiftungserregung bzw. Entgiftungshemmung.

1) l. c.

2) A. Sluyterman, Zur allgemeinen Pharmakologie digitalisartig wirkender Substanzen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 57 S. 112. 1911.

3) W. Straub, Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung. Bioch. Zeitschr. Bd. 28 S. 392. 1910.

Versuchsergebnisse.

Aus den vorstehend geschilderten Versuchen ergibt sich, dass es gelingt, das Phänomen der *W.*-Erregung am isolierten Darm und Uterus verschiedener Tiere mit einer ganzen Reihe von Giften (Physostigmin, Pilokarpin, Muskarin, Tyramin, Histamin) unter bestimmten Versuchsbedingungen mit Sicherheit hervorzurufen. Diese Versuchsbedingungen sind:

1. Dass man nach der Vergiftung genügend lange Zeit wartet, bis das Organ eine hinreichende Menge des Giftes aufgenommen hat. Hierzu waren 15—45 Minuten ausreichend;
2. dass durch die Vergiftung die Organe nicht in so hohen Tonus versetzt sind, dass keine weitere Kontraktion erfolgen kann. Diese Bedingung ist beim Darm und beim Uterus fast stets erfüllt;
3. dass die Vergiftung mit einer sehr grossen Dosis vorgenommen wird. In allen unseren Versuchen hat sich als konstantes Resultat herausgestellt, dass man nur bei Verwendung von Giftmengen, welche die wirksame Minimaldosis um ein Vielfaches übertreffen, auf das Eintreten der Entgiftungserregung rechnen kann. Nach kleineren Dosen erfolgt beim Ersatz der Giftlösung ein einfaches Rückgängigwerden der Vergiftung. Nach mittleren Dosen tritt keine Veränderung der Kurve ein.

Als wichtigstes Ergebnis unserer Versuche betrachten wir den Nachweis, dass es nicht nur eine Entgiftungserregung, sondern auch eine Entgiftungshemmung gibt. Eine solche liess sich mit Tyramin und Suprarenin nachweisen. Die Versuche mit Tyramin sind besonders deshalb so instruktiv, weil man mit dieser Substanz je nach der Wahl des Versuchsorganes nach Willkür Entgiftungserregung oder Entgiftungshemmung hervorrufen kann. Auch für die Entgiftungshemmung nach Tyramin gilt die Regel, dass sie nur nach grossen, nicht nach kleinen Dosen beobachtet wird.

Neukirch hat die Entgiftungserregung, welche in seinen Versuchen mit Pilokarpin auftrat, erklärt durch die reizende Wirkung, welche das Gift beim Auswandern aus dem Organ in die Aussenflüssigkeit ausübt. Es handelt sich also um das spiegelbildliche Gegenteil des Wirkungsmechanismus von Muskarin an Aphysienherzen, bei welchem nach Straub die Wirkung nur so lange an-

dauert, als das Gift in das Organ einwandert¹⁾. Für die Richtigkeit der Neukirch'schen Erklärung lassen sich nach seinen und unseren Untersuchungen folgende Gründe anführen:

1. Man kann die Entgiftungserregung jederzeit unterbrechen, wenn man zur Aussenflüssigkeit das Gift wieder zufügt. Nach unseren Versuchen ist es am besten, wenn man die ursprüngliche Giftkonzentration bzw. eine nur wenig geringere in der Aussenflüssigkeit herstellt. Es ist uns auch gelungen, durch dasselbe Verfahren die Entgiftungshemmung sofort zu unterbrechen. Durch den Zusatz des Giftes zur Aussenflüssigkeit wird nach der oben gegebenen Annahme das Auswandern des Giftes aus dem Organ verhindert, und man erhält das merkwürdige Resultat, dass eine sonst stark erregend wirkende Giftdosis hemmend, eine stark hemmend wirkende Dosis erregend wirkt.

2. Das Auswandern des Pilokarpins nach dem Wasserwechsel hat Neukirch durch qualitative und quantitative Versuche zeitlich verfolgt. Auch wir haben verschiedene Male das Auswandern des Giftes direkt sehen können. In den Versuchen mit Physostigmin und Suprarenin bilden sich in der Tyrode'schen Flüssigkeit nach kurzer Zeit rot gefärbte Oxydationsprodukte. Beim Wasserwechsel wird die gefärbte Flüssigkeit durch reine Salzlösung ersetzt. Nach kurzer Zeit kann man dann die Flüssigkeit wieder rot werden sehen als Zeichen dafür, dass neues Physostigmin oder Suprarenin aus dem Organ in die Flüssigkeit hinübergetreten ist.

3. Dass die Wasserwechselerregung bei Versuchen mit Pilokarpin wirklich eine Pilokarpinerregung ist, hat Neukirch dadurch wahrscheinlich gemacht, dass er sie durch kleinste Atropinmengen antagonistisch aufheben konnte.

4. Auch die Tatsache, dass die Entgiftungserregung und die Entgiftungshemmung nur bei Verwendung von grossen Dosen zu beobachten sind, stimmt gut zu dieser Erklärung; denn nur nach Vergiftung mit grossen Dosen kann sich das Organ mit hinreichend grossen Giftmengen beladen, dass nach dem Wasserwechsel ein genügend grosses Gefälles für das schnelle Auswandern des Giftes vorhanden ist. Nach Vergiftung mit kleinen Dosen wandert wohl das Gift nach dem Wasserwechsel in die Aussenflüssigkeit, aber das

1) W. Straub, Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Pflüger's Arch. Bd. 119 S. 127. 1907.

Gefälle und damit die Wanderungsgeschwindigkeit sind zu klein, um zur Entgiftungserregung bzw. Entgiftungshemmung zu führen. Es tritt dann eben nur die Reversibilität der Entgiftung in die Erscheinung.

Zusammenfassung.

1. Am überlebenden Darm und Uterus von Katze, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte lässt sich nach Vergiftung mit grossen Dosen Physostigmin, Pilokarpin, Muskarin, Tyramin, Histamin und Suprarenin beim Ersatz der Giftlösung durch reine Aussenflüssigkeit von neuem das Auftreten der für das betreffende Gift charakteristischen Reaktion beobachten.

2. Bei der Verwendung erregender Gifte kommt es zur „Entgiftungserregung“, bei der Verwendung hemmender Gifte zur „Entgiftungshemmung“.

3. Nach den bisher vorliegenden Tatsachen kann dieses Phänomen auf das Auswandern des Giftes aus dem Organ in die Aussenflüssigkeit bezogen werden.