Pharmakologische Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse.

Von
Hermann Fühner.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 33 Textfiguren.

(Eingegangen am 23. April 1913.)

Inhaltsübersicht.

- Einleitung. Historisches. (S. 397.)
I. Chemische Ergebnisse. (S. 399.)
II. Versuche an Blutdruck und Atmung. (S. 402.)
III. Versuche an der Gebärmutter. (S. 419.)
    A. Versuche an der isolierten Gebärmutter. (S. 420.)
    B. Versuche an der Gebärmutter in situ. (S. 431.)
IV. Ergebnisse der Tierversuche. (S. 437.)
Zusammenfassung. (S. 443.)

Oliver und Schäfer¹⁾ als erste beschrieben im Jahre 1895 die Tatsache, daß wässrige Extrakte aus der Hypophyse Blutdrucksteigerung ähnlich derjenigen durch Nebennierenextrakte hervorrufen, daß diese Steigerung aber von längerer Dauer ist als bei letzteren. Weiterhin zeigte Howell, daß lediglich Extrakten aus dem Hinterlappen des Organs, dem sog. Infundibularteil (Neurohypophyse), diese Eigenschaft zukommt. Er machte fernerhin die wichtige Beobachtung, daß bei intravenöser Injektion nur die erste Dose intensive Blutdrucksteigerung bewirkt, während spätere Gaben in dieser Richtung mehr oder weniger unwirksam sind. Daß Hypophysenextrakte neben der Blutdrucksteigerung Blutdrucksenkung bewirken, wurde von Schäfer und Vincent beschrieben und auf das Vorhandensein einer blutdrucksenkenden Substanz neben einer blutdrucksteigernden zurückgeführt.

Eine sehr eigentümliche Beeinflussung der Atmung durch Hypo-

---

¹⁾ Zur Literatur ohne Quellenangabe vgl. Swale Vincent, Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang. Ergebnisse d. Physiologie **11**, S. 230. 1911; ferner Carl J. Wiggers, The Physiology of the Pituitary Gland and the Actions of Its Extracts. Amer. Journ. of the Medical Sciences. April 1911.

physenextrakte habe ich¹⁾ vor einiger Zeit beobachtet und gemeinsam mit O. Pankow²⁾ weiter untersucht.

Auf die therapeutisch wichtige Tatsache, daß Hypophysenextrakte Uteruskontraktionen hervorrufen, hat als erster Dale (1906) hingewiesen. Von Frankl-Hochwart und Fröhlich³⁾ studierten diese Wirkung eingehender im Tierversuch. Auch die Funktion anderer Organe wie Darm, Nieren usw. wird durch Hypophysenextrakte beeinflußt, Wirkungen, auf die hier jedoch nicht eingegangen werden soll, da sie in nachstehender Untersuchung keine Berücksichtigung fanden.

Versuche, aus der Hypophyse die wirksame Substanz zu isolieren, sind schon von verschiedenen Autoren wie Schäfer und Vincent, Dale, Cyon unternommen worden. Cyon⁴⁾ isolierte eine organische Phosphorverbindung, welche in Alkohol und Äther löslich ist und vorzugsweise die Herzschläge verstärkt. Die blutdrucksteigernde Wirkung der Hypophysenextrakte soll nach diesem Autor einem eiweißhaltigen Bestandteil des Organs zukommen. Ein physiologisch wirksames krystallinisches Produkt hat B. A. Houssay⁵⁾ aus Hypophysenextrakten dargestellt. Er gewann dasselbe dadurch, daß er Hinterlappen von Rinderhypophysen mit destilliertem Wasser auskochte, das Eiweiß mit Bleiacetat ausfällte, das Blei aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff entfernte und die Flüssigkeit im Vakuum eindampfte. Es hinterließ ein krystallinischer Rückstand, welcher nach Houssay die wirksame Substanz der Hypophyse darstellt. Nach den neueren Erfahrungen dürfte jedoch beim Fällen des Eiweißes mit Bleiazetat nicht nur dieses, sondern auch ein großer Teil der wirksamen Substanzen ausgeschieden werden, die dadurch verloren gehen. Ferner sind in der vom Eiweißniederschlag getrennten Flüssigkeit, welche im Vakuum eingedampft wird, nicht nur die wirksamen, sondern auch die an der Gebärmutter unwirksamen Substanzen enthalten, so daß dieses Verfahren für eine Reindarstellung der wirksamen Bestandteile des Infundibularteils ungeeignet erscheint.

¹⁾ H. Fühner, Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochen schr. 1912, S. 853.

²⁾ O. Pankow, Über die Wirkungen des „Pituitrin“ (Parke Davis & Co.) auf Kreislauf und Atmung. Archiv f. d. ges. Physiol. **147**, 89. 1912.

³⁾ L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins (Pituitrins Parke Davis & Co.) auf das sympathische und autonome Nervensystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 347. 1910.

⁴⁾ E. v. Cyon, Die Verrichtungen der Hypophyse. Erste Mitteilung. Archiv f. d. ges. Physiol. **71**, 440. 1898. — Die physiologischen Herzgifte. II. Teil. Ibid. **73**, 370. 1898. — Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. Ibid. **81**, 294. 1900.

⁵⁾ B. A. Houssay, Le principe actif des extraits hypophysaires. Revista de la Sociedad Médica Argentina 1911, S. 268. (Buenos Aires.)

Zuletzt beschäftigten sich Engeland und Kutscher¹⁾ mit der Chemie der Hypophyse. Sie konnten aus den wässrig-alkoholischen Extrakten neben dem indifferenten Guanin Cholin isolieren, welchem sowohl Blutdruck- wie Gebärmutterwirkung zukommt und außerdem in geringer Menge eine Base, welche keine Blutdruckwirkung an Kaninchen und Katze, hingegen Uteruswirkung besitzt. Diese Base wird durch Phosphorwolframsäure gefällt, nicht hingegen durch Sublimat, Platinchlorid und Pikrolonsäure. Die mit dem Produkt angestellte Biuretreaktion und die Diazoreaktion nach Pauly fielen negativ aus.

Seit über Jahresfrist haben sich im wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning in Höchst am Main mehrere Herren mit der Isolierung und Reindarstellung der wirksamen Substanzen der Hypophyse beschäftigt. Über die nunmehr zu einem gewissen Abschluß gelangten Untersuchungen konnte ich²⁾ an anderer Stelle schon kurz berichten. Als Ergebnis derselben sei hier wiederholt, daß es gelungen ist, aus dem vollkommen enteiweißten Extrakt eine schwach gelbgefärbte kristallisierte Substanz darzustellen, die von den Höchster Farbwerken unter der Handelsbezeichnung „Hypophysin“ in Lösung 1:1000 abgegeben wird. Das Hypophysin, welchem die Gesamtwirkungen der Hypophysenextrakte auf die Gebärmutter, auf Blutdruck und Atmung zukommen, ist weder mit dem phosphorhaltigen Produkt von Cyon noch mit der krystallinischen Substanz von Houssay identisch.

Nachstehend soll unter kurzer Wiederholung des über die Chemie des Hypophysins bisher Bekanntgewordenen eingehender über meine Tierversuche mit dem Produkt und seinen Bestandteilen berichtet werden.

I. Chemische Ergebnisse.

Vollständig von Eiweiß befreite Auszüge aus dem Hinterlappen von Rinderhypophysen geben mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit Baryt zerlegt. Der überschüssige Baryt wird mit Schwefelsäure entfernt und die schwefelsaure Lösung im Vakuum bis zur Krystallisation eingedampft. Auf diese Weise erhält man eine gelblich gefärbte Substanz, das Hypophysin, welches ein schwefelsaures Salz in gut ausgebildeten Krystallen vorstellt, die sich leicht mit schwach saurer Reaktion in Wasser lösen. Die Krystalle sind schwer löslich in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Die wässrige Lösung dieser krystallisierten Substanz ist optisch aktiv, indem sie das

¹⁾ R. Engeland und Fr. Kutscher, Über einige physiologisch wichtige Substanzen. I. Mitteilung. A. Die physiologisch wirksamen Extraktstoffe der Hypophyse. Zeitschr. f. Biol. 57, 527. 1912.

²⁾ H. Fühner, Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 11, S. 491.

polarisierte Licht nach links dreht. Setzt man der alkalischen Lösung der Substanz diazotierte Sulfanilsäurelösung zu, so entsteht eine Rotfärbung (Paulysche Reaktion). In alkalischer Lösung gibt das krystallisierte Produkt mit Kupfersulfatlösung Violett färbung (Biuretreaktion).

Was die weiteren chemisch-physikalischen Eigenschaften des Hypophysins anbelangt, so sei erwähnt, daß es sich sowohl in Säuren wie auch in Alkalien löst. Mit Natronlauge in Berührung gebracht scheidet sich bereits in der Kälte eine flüchtige Aminbase ab. Löst man die Substanz in Wasser, versetzt die wässrige Lösung mit Baryt, um die Schwefelsäure zu entfernen, und dampft das Filtrat vorsichtig im Vakuum ein, so erhält man einen gut krystallisierenden Körper von basischem Charakter, der sich leicht mit stark alkalischer Reaktion in Wasser löst, dagegen schwer löslich ist in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Die auf diese Weise erhaltene freie Hypophysinbase gibt ebenfalls die Paulysche und die Biuretreaktion.

Trotz des einheitlichen Eindrucks, welchen das Hypophysin macht, konnte es bei weiterer Untersuchung durch mehrmalige fraktionierte Fällung in verschiedene Bestandteile zerlegt werden, die sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften gut voneinander unterscheiden:

1. Ein farbloses, gut krystallisierendes schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 60), das sich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion löst und schwer löslich ist in Alkohol, Aceton und Essigäther. Es ist optisch aktiv (linksdrehend $[\alpha]_D = -54,02^\circ$) und verkohlt beim Erhitzen auf höhere Temperatur ohne zu schmelzen. Die Paulysche und die Biuretreaktion sind positiv. Mit Pikrinsäure bildet dieser Körper ein in Wasser schwer lösliches Salz.

2. Es wurde ferner ein Körper erhalten, welcher ein gut krystallisiertes, farbloses, schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 61) liefert, das sich leicht mit schwach saurer Reaktion in Wasser löst und ebenfalls schwer löslich ist in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Das optische Drehungsvermögen dieses Präparates beträgt $[\alpha]_D = -27,17^\circ$; es zersetzt sich beim Erhitzen bei $198-200^\circ\text{C}$ und gibt die Paulysche und die Biuretreaktion. Im Gegensatz zu dem unter 1. beschriebenen Körper bildet diese Substanz ein in Wasser leicht lösliches Pikrat. Bringt man diesen isolierten Körper mit Alkalien in Berührung, so spaltet sich momentan eine flüchtige Aminbase ab.

3. Als dritter Körper konnte ein krystallisiertes, schwach gelbgefärbtes schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 62) isoliert werden, welches sich allerdings nur in sehr geringer Menge vorfand. Es ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol mit schwach saurer Reaktion. Schwer löslich ist dieser Körper in absolutem Alkohol, Aceton und Essig-

äther. Das polarisierte Licht wird von ihm nach links abgelenkt, und zwar beträgt das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -39,25^\circ$. Beim Erhitzen zersetzt sich der Körper bei $185\text{--}186^\circ\text{C}$. Die Paulysche und die Biurettreaktion fallen positiv aus. Mit Pikrinsäure erhält man ein in Wasser leicht lösliches Salz.

4. Die Mutterlauge, welche nach der fraktionierten Fällung der drei soeben beschriebenen Substanzen zurückbleibt, ergibt nach vorsichtigem Eindampfen im Vakuum eine spröde, glasartige und hygroskopische Masse, die sich leicht in Wasser und Methylalkohol, schwer in Essigäther und Aceton löst (Präparat Nr. 947 F. 63). Die Lösung dieser Substanz zeigt ein optisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = -21,26^\circ$ und gibt die Paulysche Reaktion, nicht aber die Biurettreaktion. Aus der Mutterlauge konnte neuerdings noch ein gelber, krystallisierter, neutraler Körper (Präparat Nr. 947 F. 63 A) isoliert werden, der sich leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Äther, Aceton und Essigäther löst. Das Präparat dreht in wässriger Lösung das polarisierte Licht nach rechts ($[\alpha]_D = +5,99^\circ$) und gibt weder die Paulysche noch die Biurettreaktion. Der Zersetzungspunkt liegt bei $95\text{--}96^\circ\text{C}$. Das Präparat gibt mit Pikrinsäure eine in Wasser schwer lösliche Verbindung.

Das Filtrat, welches nach dem Abfiltrieren des oben erwähnten Phosphorwolframsäureniederschlags zurückbleibt, wurde ebenfalls einer genauen chemischen Prüfung unterzogen. Auch hieraus konnten durch wiederholte fraktionierte Fällung, z. B. mit Alkohol oder Aceton, vier verschiedene zum Teil gut krystallisierende Körper erhalten werden, die nachstehend unter Nr. 5—8 aufgezählt sind.

5. Es wurde nach dieser Methode aus dem Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlags zunächst ein farbloser, in Wasser, Alkohol und Äther schwer löslicher Körper (Präparat Nr. 947 F. 64) erhalten, dessen Lösungen neutrale Reaktionen aufweisen. Krystallisiert man diesen Körper aus Wasser um, so zeigt er einen Zersetzungspunkt von 283°C . Er gibt die Paulysche, aber nicht die Biurettreaktion, und wird aus seinen Lösungen durch Phosphorwolframsäure nicht ausgefällt. Er ist optisch aktiv, und zwar dreht die salzsaure Lösung das polarisierte Licht nach links.

6. Die zweite Fraktion ergab ein schwach gelbgefärbtes, schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 65), welches sich mit schwach saurer Reaktion leicht in Wasser und schwer in Alkohol, Aceton usw. löst. Sein Zersetzungspunkt liegt bei $234\text{--}235^\circ\text{C}$. Dieser Körper ist ebenfalls optisch aktiv, indem er in wässriger Lösung das polarisierte Licht nach links dreht. Mit Phosphorwolframsäure kann er aus konzentrierter Lösung ausgefällt werden, jedoch löst er sich im Überschuß des Fällungsmittels wieder auf.

7. Aus dem Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlags konnte

ferner eine Säure (Präparat Nr. 947 F. 54) isoliert werden, die ein ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen besitzt und sich mit saurer Reaktion leicht in Wasser, schwer in Alkohol, Äther, Essigäther usw. löst. Die Säure ist sowohl in Alkalien wie auch in Säuren löslich und gibt die Paulysche Reaktion nicht. Sie ist optisch aktiv, und zwar dreht sie das polarisierte Licht in wässriger Lösung nach links. Aus wässrigen Lösungen kann diese Säure durch Quecksilberacetat gefällt werden, nicht aber durch Phosphorwolframsäure. Ihr Zersetzungspunkt liegt bei 152—154° C.

8. Die Mutterlauge (Präparat Nr. 947 F. 66), welche nach der Isolierung der unter 5, 6 und 7 beschriebenen Präparate zurückbleibt, ergibt, wenn man sie im Vakuum vorsichtig eindampft, ein gelbes, sprödes, hygroskopisches Produkt, welches sich leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Essigäther und Aceton löst. Auch dieses Produkt besitzt in wässriger Lösung optisch aktive, links drehende Eigenschaften und gibt mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag, der sich ebenfalls im Überschuß des Fällungsmittels wieder auflöst.

Es gelang demnach den eiweißfreien Auszug der Hypophyse in acht verschiedene Bestandteile zu zerlegen, von denen die vier erstaufgeführten zusammen das „Hypophysin“ des Handels bilden.

II. Versuche an Blutdruck und Atmung.

Die Wirkung von Hypophysenextrakt und Blutdruck und Atmung wurde neuerdings von Pankow¹⁾ und mir²⁾ eingehender geprüft unter Verwendung des in Ampullen im Handel befindlichen Präparates „Pituitrin“ der Firma Parke, Davis & Co., London, von dem 1 ccm 0,2 g frischer Drüse (Neurohypophyse) entspricht.

An mittelgroßen, mit Urethan narkotisierten Kaninchen (1 g pro Kilo Tier subcutan) bewirkt 1 ccm dieses Präparates anfängliche, etwa 10 Sekunden währende Blutdrucksteigerung, darauf länger andauernde Blutdrucksenkung und dann erneute, mehrere Minuten lang über der Norm sich haltende Blutdrucksteigerung. Die Herzpulse, welche beim Absinken des Blutdruckes meist vollkommen verschwinden, treten bei beginnender Blutdrucksteigerung wieder auf, nehmen an Umfang mit dieser zu und bei der Rückkehr des Blutdruckes zur normalen Höhe wieder ab. Die großen, Vaguspulsen ähnlichen Pulse, die bei der zweiten Blutdrucksteigerung auftreten, sind wohl identisch mit den „Aktionspulsen“ von Cyons³⁾, welche dieser Autor als besonders charakteristisch für die Hypophysenextrakte ansah. Sie können auch nach der Rückkehr des Blutdruckes zur Norm noch lange bestehen bleiben.

¹⁾ O. Pankow, l. c.

²⁾ H. Fühner, l. c. Münch. med. Wochenschr.

³⁾ E. v. Cyon, l. c. 73, 345.

Den Schwankungen des Blutdruckes parallel geht das Verhalten der Atmung. Gleich nach der Injektion des Hypophysenextraktes, entsprechend der anfänglichen Blutdrucksteigerung, nehmen die Atemzüge vorübergehend an Umfang ab und können zeitweise ganz aufhören. Während der Blutdruck subnormal ist, setzen die Atemzüge, allmählich zunehmend, wieder ein und erreichen häufig fast normale Größe, um dann erneut mit dem Blutdruckanstieg abzunehmen und vollkommen zu erlöschen. Erst auf der Höhe der zweiten Blutdrucksteigerung beginnt dann die Atmung wieder. Diese m. W. von früheren Autoren noch nicht beschriebene Atmungswirkung, welche bei der graphischen Registrierung (vgl. Fig. 1—3) eine eigentümliche „Spindelform“ der Kurve ergibt, ist für sachgemäß hergestellte Hypophysenextrakte durchaus typisch. Zu bemerken ist, daß der erste Atmungsstillstand nicht immer ein vollständiger ist, meist nur kurze Zeit anhält und mit der Narkosentiefe zu variieren scheint, während die zweite Unterbrechung der Atmung meist eine vollständige ist, länger währt und von der Narkose weniger abhängt.

Genau dieselben Wirkungen auf Blutdruck und Atmung von Kaninchen, wie das Pituitrin, besitzt das krystallisierte Hypophysin der Höchster Farbwerke, und zwar entspricht die Wirkung von 1 mg Substanz (in einer 1-ccm-Ampulle des Handels enthalten) etwa derjenigen von 1 ccm Pituitrin, also 0,2 g Neurohypophyse.

Fig. 1—3 zeigen die Wirkung des Hypophysins auf Blutdruck und Atmung unter verschiedenen Bedingungen.

Wie bei allen nachstehend wiedergegebenen Blutdruckversuchen befanden sich die Kaninchen während derselben in Urethannarkose. Der Blutdruck wurde von einer Carotis aus registriert, die durch ein Zinnrohr mit einem elastischen Manometer in Verbindung stand. Das ganze System war mit 10proz. Lösung von Magnesiumsulfat angefüllt. Die zu prüfenden Substanzen wurden den Tieren in eine mit Hahnkanüle versehene V. jugularis injiziert. Die Atmungsexkursionen wurden von einem Nasenloch aus, in welches eine passende Glaskanüle eingesteckt wurde, durch einen Gummischlauch auf eine Mareysche Kapsel übertragen. Zur Aufzeichnung der meisten in dieser Arbeit wiedergegebenen Kurven diente Stirnschreibung.

Fig. 1¹⁾ zeigt Blutdruck und Atmung eines mittelgroßen Kaninchens, das durch subcutane Injektion von Urethan (1 g pro Kilo Tier) narkotisiert war. Die graphische Registrierung geschah bei ziemlich raschem Gang des Kymographions. Die Atmung des Tieres war langsam und ruhig; die Atmungsschwankungen sind gut in der Blutdruckkurve aus-

¹⁾ Fig. 1, 19, 31 und 32 sind schon in meiner zitierten Publikation in der Deutschen medizinischen Wochenschrift abgedruckt. Da die Reproduktion dort zum Teil mangelhaft ist, gebe ich dieselben hier nochmals wieder.

Fig. 1. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Fig. 2. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ 1 mg Hypophysin intravenös. Später 2 mg. Unterbrechung = 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Fig. 3. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ 5 mg Hypophysin intravenös. Zeit = 10 Sekunden $\frac{2}{3}$ Originalgröße.

Fig. 4. Meerschwein. Atmung. Bei $\uparrow$ $\frac{1}{2}$ mg Hypophysin intravenös. Unterbrechung 2 und 1 Minute. Zeit = Sekunden. $\frac{2}{3}$ Originalgröße.

geprägt. Der normale Blutdruck des Tieres hatte eine mittlere Höhe von etwa 70 mm Hg. Bald nach der Injektion von 1 mg Hypophysin erhob sich derselbe kurze Zeit auf etwa 80 mm und sank dann bis auf 30 mm ab. Allmählich erfolgte wiederum ein Anstieg bis auf 90 mm. In diesem Falle waren die großen Pulse und die Blutdrucksteigerung nicht sehr ausgeprägt. Hingegen zeigt die gleichzeitig mit dem Blutdruck aufgezeichnete Atmungskurve in schöner Weise die erwähnte Spindelform.

Letztere ist in einem analogen Versuch (Fig. 2) weniger gut ausgeprägt, da der erste Atmungsstillstand fehlt. Hingegen ist bei der gleichen Dose Hypophysin hier die Blutdrucksteigerung eine intensivere, ebenso wie die großen Pulse auf der Höhe derselben besser hervortreten. Der normale mittlere Blutdruck bei diesem Tiere betrug 80 mm Hg. Die zweite Blutdrucksteigerung erreichte maximal 120 mm. Dieser Versuch zeigt zugleich die geringe Wirksamkeit späterer Injektionen. 7 Minuten nach der ersten Injektion von 1 mg Hypophysin erhielt das Versuchstier eine Dose von 2 mg. Sowohl Blutdruck wie Atmung blieben nahezu unbeeinflusst.

Fig. 3 zeigt die Wirkung einer größeren Hypophysindose (5 mg) an einem weniger tief narkotisierten Kaninchen. Das Tier von 2050 g erhielt nur 1 g Urethan subcutan. Auffallend in diesem Versuch sind die sehr großen Pulse bei der wenig intensiven Blutdrucksteigerung. Die Figur ist aber in erster Linie wiedergegeben, um die Atmungswirkung zu illustrieren. In diesem Falle war nicht nur eine zweimalige, sondern eine fünfmalige Verkleinerung der Atemzüge zu konstatieren, so daß sich entsprechend in der Kurve nacheinander vier „Atmungsspindeln“ finden. Bemerkt sei, daß auch dieses periodische Aussetzen der Atmung von uns früher am Pituitrin¹⁾ beobachtet wurde.

Der durch das Hypophysin hervorgerufene Atmungsstillstand erinnert an die entsprechende Erscheinung im anaphylaktischen Shock. Da dieser bei Meerschweinchen besonders intensiv sich geltend macht, hingegen kaum bei Carnivoren, so erschien es mir interessant, im Hinblick darauf Versuche an Katzen und Meerschweinchen anzustellen.

Fig. 4 zeigt die wiederum von einem Nasenloch aus registrierte Atmung eines Meerschweinchens von 860 g, das 1,25 g Urethan subcutan erhalten hatte. Nach Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Hypophysin in eine freigelegte Jugularvene traten sehr lange Atmungsstillstände ein. Die erste Atmungspause währte bis zum Auftreten einer vereinzelter Inspiration volle drei Minuten, die zweite, bis zum Auftreten von vier Inspirationen etwa eine Minute. Bis die Atmung wieder regelmäßig war, kehrten kurze Atemstillstände noch mehrere Mal wieder. Meerschweinchen er-

¹⁾ O. Pankow, l. c. S. 96.

wiesen sich also gegenüber der Atmungswirkung des Hypophysins als besonders empfindlich. Hingegen sah ich an Katzen in meinen Versuchen mit Hypophysin keinen Atmungsstillstand.

Fig. 5 zeigt einen Versuch an einer Katze von 2230 g, welche zur Narkose Äther und subcutan 2,5 ccm Paraldehyd erhalten hatte. Das Tier bekam in dem Versuch dreimal je 1 mg Hypophysin. Auf der Höhe der Blutdrucksteigerung wurde die Atmung unregelmäßig, versagte aber nie vollständig. Bemerkenswert ist das ganz andere Verhalten des Blutdruckes im Versuch an der Katze, als es bei Kaninchen zu sehen ist. Die bei Kaninchen regelmäßig auftretende erste Blutdrucksteigerung fehlt hier fast völlig. Dagegen ist die Blutdrucksenkung nicht nur erstmalig wie beim Kaninchen vorhanden, sondern sie tritt regelmäßig auch bei späteren Injektionen auf, während die für die erste Injektion charakteristische lange dau-

Fig. 5. Katze. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ je 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 5 und 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

ernde zweite Blutdrucksteigerung auch bei der Katze nur einmal zu konstatieren ist. Die hier als Hypophysinwirkung an der Katze intensiver ausgeprägte Blutdrucksenkung entspricht den Beobachtungen früherer Autoren mit Hypophysenextrakten. Bemerkt sei, daß auch bei reiner Äthernarkose oder Äther- und intravenöser Urethannarkose kein Atmungsstillstand durch Hypophysin an Katzen beobachtet werden konnte.

Das Versagen der Atmung im anaphylaktischen Shock wird bekanntlich auf einen Krampf der Bronchialmuskulatur zurückgeführt. Dasselbe gilt für den asthmatischen Anfall. Es sind neuerdings eine Reihe von Substanzen bekannt geworden, welche bronchokonstriktorisch wirken: Hierher gehört nach Biedl und Kraus¹⁾ das Witte - Pepton, welches an Meerschweinchen, nach Januschke und Pollak²⁾ auch an der Katze hochgradigen Bronchialkrampf erzeugt. Ferner nach Dale³⁾ das Histamin (β -Imidazolyläthylamin) und endlich Muskarin und Pilokarpin (Januschke und Pollak, Trendelenburg⁴⁾). Es war zu prüfen, ob sich auch das Hypophysin diesen Substanzen anschließt.

An der isolierten Bronchialmuskulatur des Rindes konnte Trendelenburg⁵⁾ keine konstriktorische Wirkung von Hypophysenextrakt nachweisen. Dasselbe gilt aber auch für das Histamin und Witte-Pepton, während Muskarin und Pilokarpin starke Wirkung besitzen. Die Bronchialwirkung von Muskarin, Pilokarpin und Pepton wird durch Adrenalin und noch intensiver durch Atropin antagonistisch beeinflusst, während dies nicht der Fall ist bei der Wirkung des Histamins.

Bei der Prüfung des Hypophysins am atropinisierten Kaninchen ergab sich, daß zwar der überhaupt wechselnde und nie sehr intensive erste Atmungsstillstand meist noch weniger ausgeprägt ist, als am normalen Tier, daß aber der charakteristische zweite Atemstillstand kaum beeinflusst wird. Auch doppelseitige Vagotomie verändert nichts an dieser Wirkung des Hypophysins. Dasselbe muß also entweder wie das Histamin peripherer angreifen, als Muskarin und Pilokarpin, oder die Atmungswirkung ist eine zentral bedingte. Das letztere ist das wahrscheinlichere. Hierfür spricht namentlich auch das periodische Schwanken der Atmung, wie es in Fig. 3 dargestellt ist.

Der zweite Atmungsstillstand tritt immer zugleich mit der einsetzen-

¹⁾ Biedl und Kraus, vgl. A. Biedl, Innere Sekretion. I. Aufl. S. 196. 1910.

²⁾ H. Januschke und L. Pollak, Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 209. 1911.

³⁾ H. H. Dale and P. P. Laidlaw, The physiological action of β -Imidazolylethylamine. Journ. of Physiol. **41**, 334. 1910—1911.

⁴⁾ P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 106. 1912.

⁵⁾ Nach Privatmitteilung.

den intensiven Blutdrucksteigerung auf und es fragt sich, in wieweit zwischen Blutdrucksteigerung und Atemstillstand ein kausaler Zusammenhang besteht. Um dies zu entscheiden, prüfte ich zur Vergleichung die Atmungswirkung des Adrenalins (Suprarenin Hoechst) und Tyramins (p-Oxyphenyläthylamin¹⁾) bei gleichzeitiger Registrierung des Blutdruckes.

Bei den Versuchen mit Tyramin ergab sich das bemerkenswerte Resultat, daß Dosen von 5 mg, welche den Blutdruck so stark beeinflussen wie etwa 1 mg Hypophysin (Anstieg von 90 mm auf 110 mm in Fig. 6), keine Abnahme des Umfanges der Atemzüge bewirken. Erst Dosen von 10 mg besitzen ganz geringe Atmungswirkung, die gleich anfangs nach der Injektion, während der Blutdrucksenkung, auftritt. Diese Versuche beweisen, daß die beobachtete Atmungsstörung nicht direkt durch die Blutdrucksteigerung einer Substanz bedingt ist. Die Versuche mit Tyramin sind in dieser Hinsicht besonders lehrreich, da die Blutdrucksteigerung durch dieses Produkt in ihrem Verlauf sehr an diejenige des Hypophysins erinnert. Nur sind hier die bei letzterem auf der Höhe der Blutdruckwirkung auftretenden großen Pulse weniger ausgeprägt.

Adrenalin, das in Form des Suprarenin Hoechst verwandt wurde, hat in Dosen von $\frac{1}{500}$ mg geringe Blutdruck-, aber keine Atmungswirkung. Solche tritt jedoch bei größeren Dosen auf (Fig. 6). Dosen von $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{10}$ mg aufwärts bewirken auf der Höhe der Blutdrucksteigerung vorübergehend vollständiges Aussetzen der Atmung²⁾. In manchen Fällen zeigt die Atmungskurve sogar Spindelform, wie beim Hypophysin (Fig. 7). Beim Absinken des Blutdruckes kehrt die Atmung allmählich zurück. Interessant ist bei dieser Atmungswirkung des Adrenalins, daß sie, ebenso wie die Blutdruckwirkung, am Versuchstiere wiederholt hintereinander ausgelöst werden kann. Wie weitere Versuche ergaben (Fig. 7), läßt sich auch diese Adrenalinwirkung durch Atropinisierung der Kaninchen nicht aufheben. Die Wirkung kann, wie in dem in der Figur wiedergegebenen Beispiel, vermindert sein, aber im Prinzip ist der ursprüngliche Effekt vorhanden.

Wie ich schon an anderer Stelle³⁾ hervorgehoben habe, steht dem

---

¹⁾ Zur Wirkung des Tyramins, vgl. H. H. Dale and W. E. Dixon, The Action of pressor Amines produced by Putrefaction. Journ. of Physiol. **39**, 25. 1909. — G. Barger und H. H. Dale, Über Mutterkorn. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 113. 1909. — A. Bickel und M. Pawlow, Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Biochem. Zeitschr. **47**, 345. 1912.

²⁾ Zu dem wenigen über die Atmungswirkung des Adrenalins bisher Bekannten, vgl. R. H. Kahn, Beobachtungen über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. Jahrg. 1903. S. 530.

³⁾ H. Fühner, Münch. med. Wochenschr. I. c.

Fig. 6. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ a 5 mg Tyramin; b $\frac{1}{100}$ mg Suprenin; c $\frac{1}{10}$ mg Suprenin. Unterbrechung von 2, 10 und 10 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Fig. 7. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ a $\frac{1}{100}$ mg Suprenin; b 10 mg Atropinsulfat. Unterbrechung von 5 und 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Fig. 8. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ erst 1 mg, dann 2 mal 2 mg Histanin. Bei + Krämpfe. Unterbrechung von 2 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{4}$ Originalgröße.

aktiven Bestandteil der Hypophyse, also dem Hypophysin, das Histamin [β -Imidazolyläthylamin¹⁾] in seiner pharmakologischen Wirkung sehr nahe. Fig. 8 zeigt die Wirkung verschiedener Dosen von Histamin auf Blutdruck und Atmung eines mit Urethan narkotisierten Kaninchens von 1400 g. Das Tier bekam als erste, in der Figur nicht aufgezeichnete Dose, $\frac{1}{2}$ mg der Substanz (synthetisches β -Imidazolyläthylaminchlorhydrat von Prof. Windaus in mit Natriumcarbonat amphoter reagierend gemachter Lösung). Dann weiterhin die Menge von 1 mg. Hierbei sieht man gleich im Anschluß an die Injektion intensive Blutdrucksteigerung und gleichzeitigen Atmungsstillstand. Auf der Höhe der Blutdrucksteigerung setzt die Atmung wieder ein, doch nimmt der Umfang der Atemzüge nochmals ab, so daß auch hier Spindelform der Kurve entsteht. War bei dieser Dose Histamin nur die Blutdrucksteigerung deutlich ausgeprägt, so zeigt sich bei der nächsten Dose von 2 mg auch die häufig, wie hier, von Krämpfen begleitete Blutdrucksenkung. Parallel der ersten Blutdrucksteigerung geht ein Atmungsstillstand, der beim Absinken des Blutdrucks vorübergeht; bei der neuerlichen Blutdrucksteigerung nimmt auch der Umfang der Atemzüge wieder ab. Eine weitere Dose von 2 mg etwa sechs Minuten nach der letzten hat viel geringere Blutdruck- und Atmungswirkung als die vorhergehende. Die Blutdruckkurve zeigt am Ende in der Figur den Beginn einer Serie sehr hervortretender Traube - Heringscher Wellen, wie sie bei Kaninchen nach Injektion von Histamin häufig zu sehen sind. Die Blutdruck- und Atmungswirkung des Histamins entspricht im Prinzip derjenigen des Hypophysins. Es ist aber beim Histamin, wie in der wiedergegebenen Figur, meist nur der anfängliche Atmungsstillstand und die anfängliche Blutdrucksteigerung deutlich vorhanden, dagegen die Blutdrucksenkung und der zweite Anstieg des Blutdruckes oft verzögert und abgeschwächt. Ich gab in meinem früheren Aufsatz, in welchem ich die Wirkung des Histamins mit der von Hypophysenextrakt verglich, an, daß mit dem Histamin „unter Umständen“ Blutdruck- und Atmungskurven erhalten werden können, welche durchaus mit Hypophysenextraktkurven übereinstimmen. Ich konnte dieses Resultat namentlich erhalten bei Verwendung einer Mischung von Histamin und Tyramin. Durch entsprechende Dosierung wurde erreicht, daß der primäre längere Blutdruckanstieg des Histamins verkürzt und der zweite Anstieg des Blutdruckes mehr ausgeprägt war. Entsprechend nahm dann die Atmungsspindel (Fig. 9) die typische Form an wie bei der Hypophysinwirkung. Diesen Erfolg konnte ich in verschiedenen Versuchen bei Injektion

¹⁾ Über die Wirkungen des Histamins, vgl. Dale und Laidlaw, l. c. und D. Ackermann und Fr. Kutscher, Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolyläthylamins. Zeitschr. f. Biol. 54, 387. 1910.

einer Mischung von 1 mg Histamin und 2,5 mg Tyramin in 1 ccm bei Tieren von etwa 2 kg (pro Kilo Tier 1 g Urethan) erzielen, aber nicht konstant, wie überhaupt die Wirkung des Histamins am Kaninchen, sowohl was die Intensität als die einzelnen Symptome angeht, eine sehr variable ist. Ich fand Tiere, welche ohne (Narkose) bei Injektion in die Ohrvene schon nach 1 mg unter Erstickungskrämpfen zugrunde gingen, andere, für welche 4 mg nicht tödlich waren. Daß die Giftwirkung des Histamins durch die Narkose herabgesetzt wird, habe ich, in Übereinstimmung mit Dale und Laidlaw, beobachtet und schon an anderer Stelle erwähnt.

Im Anschluß an die beschriebene Wirkung des Hypophysins und der vergleichungsweise geprüften

Substanzen Tyramin, Adrenalin und Histamin, soll nunmehr auf die Blutdruck- und Atmungswirkung der acht erwähnten aus dem enteiweißten Hypophysenextrakt erhaltenen Produkte näher eingegangen werden.

Produkt 1 (947 F. 60) zeigte im Versuch am narkotisierten Kaninchen

Fig. 9. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ Mischung aus 1 mg Histamin + 2,5 mg Tyramin in 1 ccm. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{3}{4}$ Originalgröße.

Fig. 10. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ 10 mg Produkt 1. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

eine recht schwache Wirkung. Injiziert man einem Tier 1 mg intravenös, so beobachtet man lediglich eine längere Zeit anhaltende aber unbedeutende Blutdrucksteigerung, während die Atmung vollkommen normal bleibt. Die Wirkung einer Dose von 10 mg zeigt Fig. 10. Die Blutdruckkurve hier erinnert sehr an diejenige in Fig. 3,

hervorgebracht durch 5 mg Hypophysin, nur daß die Blutdrucksenkung weniger lange währte. Der normale Blut-

druck des Kaninchens von 2250 g betrug etwa 80 mm Hg. Während der zweiten Blutdrucksteigerung erreichte er 100 mm. Bemerkenswert sind die großen Pulse während der Blutdrucksteigerung. Trotz der großen Dose, welche das Versuchstier erhielt, zeigt die Atmungskurve nach der Injektion nur geringe Veränderungen. Lediglich auf der

Höhe der zweiten Blutdrucksteigerung ist geringe

Abnahme des Umfanges der Atemzüge zu sehen. Das Produkt besitzt also eine deutliche, aber viel geringere Blutdruckwirkung, als das Hypophysin und keine nennenswerte Atmungswirkung. Eine zweite Gabe von

Fig. 11. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 1 mg Produkt 2. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{2}{4}$ Originalgröße.

10 mg besitzt kaum mehr Wirkung. Injiziert man hierauf 1 mg Hypophysin, so zeigt dieses nicht nur keine Blutdruck-, sondern auch keine Atmungswirkung mehr. Das Produkt 1 besitzt also eine deutliche aber viel geringere Blutdruckwirkung als das Hypophysin und keine nennenswerte Atmungswirkung.

Produkt 2 (947 F. 61) und Produkt 3 (947 F. 62). Wegen ihrer nahezu gleichen Wirkung auf Blutdruck und Atmung sollen diese beiden Substanzen zusammen besprochen werden. Die Blutdruckwirkung von 1 mg Produkt 2 oder 3 zeigt zwar in den wiedergegebenen Kurven Fig. 11 und 12 kleine Differenzen. Diese treten aber nicht immer auf. Sowohl qualitativ wie quantitativ sind beide Substanzen in ihrer Blutdruckwirkung wohl identisch mit dem Hypophysin. Auch die Atmungswirkung ist im Grunde genommen dieselbe. Nur ist in dieser Hinsicht Produkt 2 etwas weniger wirksam als Produkt 3, so daß in der Atmungskurve Fig. 11 der anfängliche Atmungsstillstand fehlt und der zweite nicht vollständig ist. In größeren Dosen gleicht sich dies aus. Blutdruck- und Atmungskurven, aufgezeichnet nach Injektion von je 10 mg des Produktes 2 oder 3 können vollständig gleich aussehen. Bemerkenswert ist, daß, genau wie beim Hypophysin selbst, Blutdruck- und Atmung der Tiere durch Dosen von 10 mg kaum anders beeinflußt werden, als durch Dosen von 1 mg. Wie beim Hypophysin, so ist auch bei diesen beiden Bestandteilen desselben jeweilig nur die erste, einem Versuchstiere injizierte Dose typisch wirksam. Spätere gleiche Dosen sind stets in ihrer Wirkungsintensität stark vermindert (vgl. Fig. 12). Nachherige Injektion von 1 mg Hypophysin nach Vorbehandlung mit ein- oder zweimal je 1 mg von Produkt 2 oder 3 bleibt vollkommen wirkungslos. Produkt 2 und 3 sind jedenfalls die Hauptträger der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins.

Produkt 4 (947 F. 63). Die Mutterlauge, welche nach Entfernung von Produkt 1—3 aus dem Hypophysin hinterbleibt, Produkt 4, enthält sicherlich keine nennenswerten Mengen mehr von 1—3, wie die pharmakologische Prüfung deutlich zeigt. Dosen von 1 mg der Substanz sind ohne auffällige Wirkung an Blutdruck und Atmung, und selbst Dosen von 10 mg beeinflussen die Atmung so gut wie nicht. Auch die Blutdruckwirkung ist eine schwache. Die anfängliche Blutdrucksenkung ist nur gering; die mäßige Blutdrucksteigerung läßt sich bei wiederholter Injektion der großen Dosen wiederholt auslösen. Daß Produkt 4 an der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins keinen Anteil hat, beweist am besten die Tatsache, daß die Injektion von 1 mg Hypophysin nach vorheriger Gabe von 10 mg der Mutterlauge (Fig. 13) noch seine volle Wirkung auf Blutdruck und Atmung entfaltet. In der Kurve der Fig. 13 fehlt bei der Hypophysinwirkung lediglich der stets schwankende und leicht beeinflufßbare erste Atmungsstill-

Fig. 12. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ je 1 mg Produkt 3. Unterbrechung von 5 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Fig. 13. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei $\uparrow$ erst 10 mg Produkt 4; später 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 4 Minuten. Manometereichung. Zeit = Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

stand. Ein aus der Mutterlauge neuerdings dargestelltes krystallinisches Produkt (F. 63 A) besitzt genau dieselbe geringe Wirkung auf Blutdruck und Atmung, wie die Mutterlauge selbst.

Fig. 14. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bel. ↑ erst 5 mg Produkt 5; später 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 5 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

Produkt 1—4, von denen 1 nur Blutdruck- und keine Atmungswirkung, 2 und 3 beide Wirkungen, 4 dagegen keine Atmungs- und nur schwache Blutdruckwirkung besitzt, bilden zusammen, wie schon erwähnt, das Hypophysin des Handels. Nach dem bisher Mitgeteilten könnte Produkt 4 unbeschadet der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins daraus entfernt werden. Doch wäre dies darum unzweckmäßig, weil, wie unten gezeigt wird, gerade die Mutterlauge und ihr krystallinischer Bestandteil sehr starke Gebärmutterwirkung besitzen.

Auch die Bestandteile 5—8, welche aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung gewonnen werden konnten, wurden pharmakologisch geprüft. Fig. 14 zeigt die geringe Blutdruck- und Atmungswirkung von 5 mg des Produktes 5 (947 F. 64). Eine darauf gegebene Dose Hypophysin entfaltet ihre volle Wirkung. Die Vorbehandlung mit Produkt 5 blieb absolut ohne Einfluß sowohl auf die Blutdruck- wie die Atmungswirkung des Hypophysins. Ebenso wenig

wie Produkt 5 kommen die Produkte 6, 7 und 8 für die Gesamtwirkung der Hypophysinextrakte auf Blutdruck und Atmung in Betracht. Fig. 15

zeigt am narkotisierten Kaninchen zuerst die Wirkung von 5 mg des Produktes 8 (947 F. 66), darauf diejenige der gleichen Dose des Produktes 6 (947 F. 65). Das 12 Minuten später, nachdem inzwischen noch 5 mg des Produktes 5 injiziert worden waren, gegebene Hypophysin ist, wenn auch etwas vermindert, durchaus typisch wirksam. Die aus den Extrakten isolierte Säure endlich, Produkt 7 (947 F. 54), besitzt die schwächste pharmakologische Wirkung unter allen isolierten Substanzen.

III. Versuche an der Gebärmutter.

Die hauptsächlich therapeutische Bedeutung der Hypophysenextrakte beruht heute auf ihrer, wie erwähnt, von Dale zuerst beschriebenen Gebärmutterwirkung. Es lag darum nahe, Hypophysenextrakte in gleicher Weise wie Mutterkornextrakte nach der von E. Kehrer¹⁾ angegebenen Methode an der isolierten Gebärmutter ge-

Fig. 15. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ erst 5 mg Produkt 8; dann 5 mg Produkt 6; dann 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von erst 4, dann 12 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

¹⁾ E. Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 58, 366. 1908.

eigneter Versuchstiere auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Ich verwandte zu meinen diesbezüglichen Versuchen die Organe von Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten. Vor kurzem erschien eine Publikation von Dale und Laidlaw¹⁾, in welcher diese Methode zur Wertbestimmung von Hypophysenextrakten gleichfalls Verwendung findet. Die Autoren empfehlen als besonders geeignet das Uterushorn virgineller Meerschweinchen. Ich habe die hier wiedergegebenen Versuche mit meiner unten beschriebenen Modifikation der Kehrserschen Methode größtenteils vor Erscheinen der letztgenannten englischen Publikation, also unabhängig von dieser, angestellt.

Nachdem in genannter Weise das Hypophysin und die isolierten Einzelbestandteile der Hypophyse in ihrer Wirksamkeit vergleichend mit Hypophysenextrakten des Handels geprüft waren, unternahm ich noch Versuche an der Gebärmutter in situ narkotisierter Tiere, um festzustellen, ob die am isolierten Organ gemachten Beobachtungen auch bei intravenöser Injektion der betr. Substanzen am ganzen Tier in gleicher Weise gültig sind.

A. Versuche an der isolierten Gebärmutter.

Methodik. Bei Katzen und Kaninchen wurden die beiden Hörner des Uterus bicornis in Äthernarkose entnommen. Die Bauchwunde wurde vernäht und das Tier diente nach der Erholung zu andern Zwecken. Meerschweinchen und Ratten wurden durch einen Schlag betäubt, und vor der Herausnahme der Uterushörner durch einen Halsschnitt entblutet. Ein Horn oder nur ein Teil desselben wurde dann sofort im Versuch gebraucht; das andere wurde im Eisschrank in täglich erneuter säugetierisotonischer Ringerlösung aufbewahrt. Manches Gebärmutterstück erwies sich bei täglicher mehrstündiger Verwendung und Aufbewahrung über Nacht im Eisschrank eine Woche hindurch als brauchbar. Zum Versuch selbst verwandte ich Lockelösung, d. h. eine mit 0,1% Traubenzucker (stets frisch) versetzte Ringerlösung.

Die gebrauchte Versuchsanordnung ist aus Fig. 16 A und B ersichtlich. Fig. 16 A zeigt die Anordnung der verschiedenen Apparate und Gefäße, Fig. 16 B in etwas größerem Maßstab das mit Zu- und Abflußrohr versehene Becherglas, in welches das Gebärmutterhorn während des Versuches eingehängt wurde.

Das zu den Versuchen dienende Stückchen Uterushorn (U) wurde an beiden Enden mit starken Seidenfäden versehen: Vermittels des einen Fadens wurde das Präparat am rechtwinkelig gebogenen ausgezogenen Teil eines capillaren Glasrohres (K) befestigt, durch welches dem

¹⁾ H. H. Dale and P. P. Laidlaw, A Method of Standardising Pituitary (Infundibular) Extracts. Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics 4, 75. 1912.

Fig. 16. Versuchsanordnung für die isolierte Gebärmutter.

Präparat während des Versuches Luft zugeführt wurde. Die beiden Enden (*E*) wurden mit einer federnden Stahlklammer (*F*) erfaßt, welche ihrerseits am registrierenden Strohhalm-Schreibhebel durch einen Faden aufgehängt wurde. Die federnde Klammer bietet die Möglichkeit, die Enden des Seidenfadens in verschiedener Höhe zu erfassen, wodurch der Schreibhebel bequem in horizontale Lage gebracht werden kann. Das Uteruspräparat war demnach während des Versuches zwischen Schreibhebel und dem luftzuführenden Glasrohr aufgehängt. Das capillare Glasrohr steckt in meiner Versuchsanordnung in der vertikalen Durchbohrung eines Korkes, der seinerseits durch eine zweite horizontale Durchbohrung am Arm eines Statives befestigt ist, welcher an seinem vorderen Ende den Schreibhebel trägt. Zwei Gummiringe (*R*) dienen zur Fixierung eines Thermometers (*T*) an dem capillaren Glasrohr. Der den Schreibhebel und zugleich die Aufhängevorrichtung des Uteruspräparates tragende Stativarm wird, wie Fig. 16 A zeigt, von einem mit Zahnstange und Trieb versehenen Stativ gehalten, welches ein Emporheben des Präparates über das Versuchsgefäß (*G*) und Wiedereinsenken in dasselbe ermöglicht. Während des Versuches ist das Präparat in 100 ccm beständig durchlüftete körperwarmer Lockelösung eingetaucht. Die Marke (*M*) an dem Becherglas zeigt bei eingetauchtem Präparat den Stand von 100 ccm Flüssigkeit an. Das Versuchsgefäß besitzt, in seine Wand eingeschmolzen, zwei Glasröhren, von welchen eine (*Z*) der Zufuhr der erwärmten Lockelösung dient und in dem Gefäß bis nahezu auf den Boden reicht, während die andere (*A*) etwa 1 cm tief unter den gewöhnlichen Flüssigkeitsspiegel ragt und zum Abfluß der Lösung bestimmt ist. Beim Öffnen des Quetschhahnes (*K*) fließt aus dem 600 ccm fassenden Vorratsgefäß die auf 39° erwärmte Lockelösung in das Versuchsgefäß. Gleichzeitig wird durch Öffnen des Quetschhahnes (*I*) die entsprechende Menge abgelassen. Die Temperatur in dem Versuchsgefäß wird auf 40–41° gehalten, was mir bei Verwendung eines einfachen Emailletopfes mit Blechdeckel als Wasserbad und ein oder zwei Mikrobrennern stets leicht gelang.

Als Schreibhebel verwandte ich einen zehnfach vergrößernden Strohhalm-Schreibhebel mit optimaler Belastung. Bei der Aufzeichnung der Kontraktionen der sehr dünnen Stückchen des Meerschweinchen- und Rattenuterus muß die Reibung der Schreibhebelspitze am beruhten Papier des Kymographions eine möglichst geringe sein. Die Aufzeichnung gelang mir besonders gut unter Verwendung von Stirnschreibung anstelle der gebräuchlicheren Tangentialschreibung. Auf dem Papier des sehr langsam gehenden Kymographions wurde unter die Uteruskurve jeweils die Zeit in Minuten aufgeschrieben.

Die hier beschriebene Versuchsanordnung ermöglicht es, das Uteruspräparat nach der Vergiftung wieder auszuwaschen. Ich habe die

Methode des Auswaschens früher erstmalig verwandt, um am isolierten Froschherzen den Gehalt von Muscarinlösungen unbekannter Konzentration durch Vergleichung mit bekannten Lösungen quantitativ zu bestimmen¹⁾. Die gleiche Methode ermöglicht es auch am isolierten Uterus, an demselben Gebärmutterstück Lösungen von Hypophysenextrakten oder Hypophysin unbekannter Stärke durch Vergleichung mit bekannten Lösungen zu dosieren. Auch Dale und Laidlaw arbeiten nach diesem Verfahren. In der Versuchsanordnung genannter Autoren scheint mir nicht gut, daß das Präparat während des Auswaschens mit der freien Luft in Berührung kommt und dadurch abgekühlt und gereizt wird. Bei meiner Anordnung ist die Reizung durch Abkühlung beim Auswaschen der Giftlösung auf ein Minimum reduziert. Ich erwärme die Ringerlösung im Becherglas auf etwa 41°, die in der Vorratsflasche nur auf 39°, lasse die etwas kältere, also spezifisch schwerere, Lösung am Boden des Gefäßes zu-, die leichtere wärmere Lösung oben abfließen. Dazu kommt, daß die ersten in das Versuchsgefäß fließenden Kubikzentimeter Flüssigkeit, die sich in dem Verbindungsschlauch finden, noch tiefere Temperatur haben, wodurch das Thermometer vorübergehend auf etwa 36° sinkt. Man könnte natürlich durch ein in dem Verbindungsrohr angebrachtes T-Rohr diese kältere Flüssigkeit erst beseitigen. Aber ich fand dies nicht nötig. Wie die wiedergegebenen Kurven zeigen, läßt sich in meiner Anordnung das Auswaschen ohne vorübergehende Arretierung des Schreibhebels, wie sie die englischen Autoren anwenden, bewerkstelligen, ohne jede Erschütterung oder intensivere Reizung des Präparates.

Durch den Umstand, daß während des Versuches Luft — reiner Sauerstoff ist überflüssig — durch die Lockelösung perlt, erhält das Präparat beständig kleine Stöße, wodurch die Reibung des Schreibhebels auf der beruhten Papierfläche leichter überwunden wird. Zur Vergiftung wurde die zu prüfende Substanz, jeweilig in 1 (ausnahmsweise in 1/2) ccm Flüssigkeit gelöst, aus einer Spritze mit feiner Nadel in das Versuchsgefäß eingespritzt. (Bei ↑.) Hatte die Zugabe der Lösung keine Wirkung auf das Präparat, so wurde nach 3—5 Minuten trotzdem gründlich ausgewaschen. (Bei ↓.) War Wirkung zu konstatieren, so wurde mit dem Auswaschen entsprechend länger gewartet. Etwa 400 ccm Flüssigkeit genügten in den meisten Fällen, bei nicht zu intensiver Vergiftung, zur Auswaschung. Konnte eine bestehende Tonussteigerung durch dieses erstmalige Auswaschen nicht behoben werden, so wurde nach etwa 5 Minuten von neuem gewaschen. Sollte ein Uteruspräparat zu mehrfachem Versuche dienen, so wurden jeweilig erst sehr verdünnte Lösungen einer zu prüfenden Flüssigkeit eingebracht,

¹⁾ H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin 1911. S. 137.

genau in der Weise, wie ich es früher bei der Wertbestimmung von Muscarinlösungen beschrieben habe. Auch scheinbar unwirksame Lösungen müssen wieder gründlich ausgewaschen werden, wenn es sich um möglichst exakte Dosierungen handelt, da wir es hier, wie beim Muscarin, mit „Potentialgiften“ zu tun haben im Sinne von Straub.

Versuche. Wie erwähnt, prüfte ich die Wirkung der verschiedenen Hypophysenbestandteile am isolierten Uterushorn von Katze, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte. Zur Verwendung kamen zumeist, und wo nicht anders angegeben, stets, Uteri nichtträchtiger Tiere. In Übereinstimmung mit Dale und Laidlaw stellte auch ich fest, daß die Uteri junger Meerschweinchen die gleichmäßigsten Resultate ergaben. Dagegen fand ich bei jungen Kaninchen, mit oder ohne Narkose operiert, manchen Uterus, der weder spontane Bewegungen zeigte, noch durch die Lösungen der Substanzen beeinflußt wurde. Andererseits gaben mir häufig, trotz der Narkose, die Organe von großen Kaninchen, namentlich von brünstigen Tieren, sehr gute Resultate und zeigten schöne regelmäßige Tätigkeit, wie z. B. in Fig. 19. Katzen verwandte ich seltener zu meinen Versuchen. Das Organ junger Meerschweinchen versagt fast nie. Selbst wenn kaum spontane Bewegungen zu registrieren sind, wie z. B. in Fig. 21, so ist das Präparat doch Hypophysensubstanzen gegenüber meist gut reaktionsfähig. Alte große Meerschweinchen fand ich manchmal brauchbar, wie aus Fig. 23 ersichtlich, wiederholt aber überempfindlich und zu spontanen Tetanis neigend. Der Uterus großer weißer Ratten ist ähnlich brauchbar wie das Meerschweinchenorgan.

Die wiedergegebenen Kurven sind, wo nicht anders angegeben, in Originalgröße reproduziert. Die verschiedene Größe der Kurven rührt nicht von verschiedener Schreibhebelvergrößerung her, sondern ist darauf zurückzuführen, daß verschieden lange Organstücke Verwendung fanden. Ich gebrauchte manches Mal Stücke, welche kaum 1 cm lang waren. Gewöhnlich nahm ich aber von Anfang an ein längeres Stück, und wenn dann die normalen Ausschläge bei der gebrauchten zehnfachen Vergrößerung sehr hohe waren, wurde das Stück auf die Hälfte oder ein Drittel verkürzt.

Die Versuche an den verschiedenen Tieren zeigen, daß der isolierte Uterus in gleicher Weise auf die Applikation von Hypophysenextrakt, von krystallisiertem Hypophysin und von seinen vier Bestandteilen reagiert. Als Maß der Wirkungsintensität kann nur die durch die Substanzen hervorgerufene Tonussteigerung dienen. Frequenzzunahme der normalen Pendelbewegung läßt sich quantitativ nicht bewerten.

Fig. 17 zeigt an einem Stück Uterushorn einer Katze intensive Tonussteigerung, hervorgerufen durch $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin (zu 100 cem Lockelösung). In Fig. 18 ist die Tätigkeit eines Stückes des zweiten

Uterushornes derselben Katze zu sehen, nachdem es schon 5 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden war. Der Tonusanstieg durch die große

Fig. 17. Katze. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Fig. 18. Katze. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $\frac{1}{2}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Fig. 19. Kaninchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Fig. 20. Kaninchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von 2 mg Hypophysin. Zeit = Minuten. $\frac{2}{3}$ Originalgröße.

Menge von $\frac{1}{2}$ mg Hypophysin (wie immer auf 100 ccm Lösung) entspricht einer maximalen Kontraktion des sehr kleinen Organstückes.

Fig. 19 gibt die Wirkung von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin am isolierten Uterushorn eines großen brünstigen Kaninchens wieder. Das Präparat

zeigte sehr regelmäßige Pendelbewegungen. Die durch genannte Dose Hypophysin bewirkte Tonussteigerung ließ sich durch Auswaschen leicht vollkommen beseitigen. An einem größeren Organstück eines brünstigen 3450 g schweren Kaninchens zeigt Fig. 20 die $\frac{1}{2}$ stündige Einwirkung der großen Dose von 2 mg Hypophysin. Trotz maximaler Tonussteigerung gehen die Pendelbewegungen an dem Präparat regelmäßig weiter.

Fig. 21. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{10}$ ccm Pituitrin. Bei II von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Fig. 21 zeigt eine Vergleichung der Wirkungsintensität von Pituitrin und Hypophysin an einem kleinen Uterusstück eines jungen Meerschweinchens von 330 g. Das Präparat zeigte nur schwache spontane Tätigkeit, war aber gut empfindlich gegenüber der Hypophysinwirkung.

Fig. 22. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Der erste Tonusanstieg in der Figur wurde durch $\frac{1}{10}$ ccm Pituitrin hervorgerufen. Die zweite Kontraktion nach dem Auswaschen des Pituitrins durch $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Fig. 22 zeigt an einem gleichfalls jungen Tier von 360 g stärkere spontane Tätigkeit. Neben der regelmäßigen Pendelbewegung traten an diesem Präparat, ähnlich wie in dem in Fig. 18 wiedergegebenen Versuch an der Katze, regelmäßige stärkere Kontraktionen des Organes auf. In solchem Falle setzte ich die zu prüfende Substanz immer auf der Höhe der Kontraktion zu. Bei vorhandener Wirkung trat wie in Fig. 22 eine Überhöhung des Plateaus der Kurve ein. Die Wirkung in diesem Versuche wurde wiederum durch $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin hervorgerufen.

Die weiteren reproduzierten Kurven geben Resultate der Prüfung verschiedener Einzelbestandteile der Hypophyse wieder.

In Fig. 23 ist nacheinander die Prüfung von Produkt 1, 2 und 3 zu sehen. Das ziemlich lange zu dem Versuche verwandte Stück Uterushorn eines 600 g schweren Meerschweinchens zeigte große langsame Kontraktionen, war aber den Hypophysensubstanzen gegenüber wenig empfindlich. In Fig. 23 sind zunächst zwei normale Kontraktionen des Präparates wiedergegeben. Auf der Höhe der dritten Kontraktion erfolgte Zugabe von $\frac{1}{2}$ mg des Produktes 1. Dadurch wurde die Wiederausdehnung des kontrahierten Uterusstückes verzögert, aber keine Tonus-

Fig. 23. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{2}$ mg Produkt 1. Bei II von $\frac{1}{2}$ mg Produkt 2. Bei III von $\frac{1}{2}$ mg Produkt 3. Zeit = Minuten. $\frac{2}{3}$ Originalgröße.

zunahme hervorgerufen. Als wirksamer erwies sich das darauf geprüfte Produkt 2, wieder in der Menge von $\frac{1}{2}$ mg zugesetzt, noch wirksamer das Produkt 3. Produkt 4 (die Mutterlauge und ebenso ihr krystallinischer Bestandteil) erwies sich am isolierten Uterus als etwa so wirksam wie Produkt 3. Seine Wirkung ist in Fig. 24 am regelmäßig arbeitenden Uterushorn eines einseitig frisch trächtigen Meerschweinchens von 360 g aufgezeichnet. Der Versuch wurde am nicht graviden Horn angestellt. Die in der Figur sichtbare Wirkung ist an dem empfindlich reagierenden Organ hervorgerufen durch die Menge von $\frac{1}{20}$ mg des Produktes 4.

Eine Prüfung der Produkte 1—3 am Uterus einer Ratte von 160 g ergab dieselbe Differenz der Wirkung wie am Meerschweinchen. Wie Fig. 25 an dem wenig empfindlichen Präparate zeigt, ist von den drei Produkten das zuerst in der Menge von $\frac{1}{2}$ mg gegebene Produkt 3 am

wirksamsten. Darauf hatte 1 mg von Produkt 1 nur geringe, 1 mg von Produkt 2 wieder stärkere Tonussteigerung an dem Präparat zur Folge.

Fig. 24. Meerschweinchen, gravid. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $\frac{1}{20}$ mg Produkt 4. Zeit = Minuten.

Fig. 25. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{2}$ mg Produkt 3. Bei II von 1 mg Produkt 1. Bei III von 1 mg Produkt 2. Zeit = Minuten.

Fig. 26 zeigt am

Uterushorn einer einseitig graviden Ratte von 190 g zuerst zwei normale, selten erfolgende Kontraktionen, die aber nahezu maximal sein dürften. Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg

Hypophysin bewirkt so gut wie keine Verstärkung der Kontraktionen; hingegen erfolgt die Rückkehr zur Abszisse nicht mehr wie vorher, sondern es bleibt trotz des Auswaschens eine

dauernde Tonussteigerung bestehen. Vor allem bemerkenswert ist die gleichfalls bestehenbleibende Frequenzzunahme der Kontraktionen. Darauf folgende Zugabe der großen Dose von 1 mg des Produktes 8 (Mutterlauge) hat geringe Abnahme der Einzelkontraktionen zur Folge bei etwas zunehmender Tonussteigerung.

Die noch weiterhin wiedergegebenen Kurven Fig. 27, 28 und 29

sind an Uterusstücken derselben Ratte von 180 g, einem Tier, das schon geboren hatte, aufgenommen. An diesen Organteilen wurden noch

einmal vergleichend alle acht Bestandteile der Hypophyse nacheinander geprüft.

Fig. 27 und 28 sind an demselben Uterushornstück, Fig. 29 am Tage darauf an einem Stück des zweiten Uterushornes aufgenommen.

Ich machte diese vergleichenden Versuche am Rattenuterus namentlich, um festzustellen, ob einer der Hypophysenbestandteile sich ähnlich verhält, wie das Histamin. Guggenheim¹⁾ hat vor kurzem gefunden, und ich²⁾ konnte dies bestätigen, daß das Histamin am Uterus der Ratte anders wie am Organ von Katze, Kaninchen und Meerschweinchen wirkt. An letzteren bewirkt es in gleicher Weise wie das Hypophysin Tonussteigerung. Am Rattenuterus hingegen Tonusabfall. Ich konnte nun unter den acht genannten Hypophysenprodukten in der Tat eines finden, welches am Rattenuterus nicht ganz gleich, aber doch ähnlich dem Histamin wirkt. Es ist dies das in Wasser schwer lösliche Produkt 5.

Fig. 26. Ratte, gravid. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Bei II von 1 mg Produkt 8. Zeit = Minuten.

Fig. 27 zeigt in ihrem ersten Teil an dem regelmäßig und kräftig arbeitenden Organstück die Unwirksamkeit von 1 mg des Produktes 1. Im zweiten Teil dann die Wirkung von 1 mg des Produktes 5. Nach Zusatz desselben trat fast völliges Aufhören der spontanen Kontraktionen ein, die nach dem Auswaschen wieder einsetzten, um durch $\frac{1}{2}$ mg Histamin wieder unterdrückt zu werden. Ich bemerke, daß Produkt 5, am isolierten Organ anderer Tiere geprüft, in großen Dosen zwar nur schwache, aber immerhin deutliche Tonussteigerung hervorruft, während das Histamin viel intensiver wirkt. Produkt 5 erscheint unter den Substanzen des Phosphorwolframsäurefiltrates am Uterus jedenfalls als das wirksamste.

¹⁾ M. Guggenheim, Zur Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Therap. Monatshefte November 1912. S. 797.

²⁾ H. Führer, Über die Wirkung von Pituitrin und Histamin an der isolierten Gebärmutter. Therap. Monatshefte 1913. März. S. 202.

Fig. 27. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von 1 mg Produkt 1. Bei II von 1 mg Produkt 5. Bei III von $\frac{1}{2}$ mg Histamin. Zeit = Minuten.

Fig. 28. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Bei II von $\frac{1}{2}$ mg Produkt 2. Bei III von $\frac{1}{10}$ mg Produkt 3. Bei IV von $\frac{1}{10}$ mg Produkt 4. Zeit = Minuten.

In Fig. 28 sind die Produkte 2, 3 und 4 in ihrer Wirksamkeit mit Hypophysin verglichen. Dabei erwiesen sich am Rattenorgan Produkt 3 und 4 als etwa so wirksam wie das Hypophysin selbst, Produkt 2 als weniger wirksam.

Fig. 29 zeigt am zweiten Horn desselben Tieres, das gut auf Hypophysin anspricht, die Unwirksamkeit von Produkt 6 und 7 und die an Produkt 5 erinnernde Wirkung von Produkt 8. (Mutterlauge aus 5—7.)

Die wiedergegebenen Versuche am isolierten Uterushorn der Ratte zeigen deutlich, daß an der charakteristischen Uteruswirkung der Hypophysenextrakte nur die Substanzen 2—4 beteiligt sind, während 1 und 5—8 keine nennenswerte Wirkung in dieser Richtung besitzen.

B. Versuche an der Gebärmutter in situ.

Versuche am isolierten Organ, hier der Gebärmutter, können zwar wertvollen Auf-

Fig. 29. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $\frac{1}{10}$ mg Hypophysin. Bei II von 1 mg Produkt 8. Bei III von 2 mg Produkt 7. Bei IV von 1 mg Produkt 6. Zeit = Minuten.

schluß über die prinzipielle Wirkung einer Substanz geben, allein sie

lassen nicht voraussehen, ob dem betreffenden Produkt auch bei Applikation am ganzen Tier die am isolierten Organ beobachtete Wirkung zukommt. Versuche an der Gebärmutter in situ mußten darum mit den in Frage stehenden Hypophysensubstanzen noch angestellt werden. Nur für ein in solcher Weise erprobtes Produkt besteht die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei therapeutischer Verwendung am Menschen als gleichsinnig wirksam erweisen wird.

Tierversuche an der Gebärmutter in situ wurden schon von verschiedenen Autoren, z. B. von Kobert¹⁾, Jacobj²⁾ und Vahlen³⁾, namentlich zur Prüfung von Mutterkornpräparaten, angestellt. Graphisch registriert wurde die Tätigkeit der Gebärmutter gleichzeitig mit dem Blutdruck u. a. von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich⁴⁾ und Dale und Laidlaw⁵⁾. Zu meinen Versuchen verwandte ich eine vor kurzem von P. Trendelenburg⁶⁾ für die Registrierung der Darmtätigkeit am ganzen Tier angegebene Methode, welche sich mir als auch für die Gebärmutter brauchbar erwies.

In den Versuchen früherer Autoren wurde die Bauchhöhle des Tieres eröffnet, ein Stück Uterushorn fixiert und seine Bewegung auf einen Schreibhebel übertragen. Während der Versuchsdauer befand sich das Organ in freier Luft, war trotz wiederholter Befeuchtung teilweiser Vertrocknung ausgesetzt und arbeitete so unter abnormen Bedingungen. In der neuen Versuchsanordnung wird durch einen in die Bauchdecken eingenähten kurzen Schlot ein willkürlich begrenztes Uterusstück emporgezogen und die ganze Bauchhöhle des Tieres soweit mit körperwarmer Ringerlösung gefüllt, daß die Flüssigkeitskuppe in dem die Bauchdecken überragenden Schlot über dem Organstück steht. In dieser Versuchsanordnung befindet sich das Präparat sicherlich unter physiologisch günstigeren Bedingungen als im ersten Falle.

Methodik. Ein großes weibliches Kaninchen mit entleerter Harnblase wird durch Urethan (1 g pro kg Tier) narkotisiert. Zur intravenösen Injektion wird eine Kanüle in eine Vena jugularis und zu eventuellem Blutdruckversuch eine solche in eine Arteria carotis eingebunden. Durch einen etwa 12 cm langen oberhalb der Symphyse angelegten

¹⁾ R. Kobert, Über die Bestandteile und Wirkungen des Mutterkorns. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **18**, 366. 1884.

²⁾ C. Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkornes. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **39**, 142. 1897.

³⁾ E. Vahlen, Clavin, ein neuer Mutterkornbestandteil. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **55**, 151. 1906.

⁴⁾ L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, l. c. S. 351.

⁵⁾ H. H. Dale and P. P. Laidlaw, The Significance of the Supra-Renal Capsules in the Action of certain Alkaloids. Journ. of Physiol. **45**, 1. 1912.

⁶⁾ P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschr. f. Biologie. 1913.

medianen Schnitt wird die Bauchhaut durchtrennt und diese zusammen mit den Milchdrüsen auf beiden Seiten zurückpräpariert. Dann wird in der Linea alba die Muskulatur und das Peritoneum durch einen 5 bis 7 cm langen Schnitt gespalten und in die Bauchhöhle vom unteren Schnittpunkt aus zur Zurückdrängung der Därme und Freilegung der Gebärmutter ein Wattebausch eingeführt. Jugendliche Tiere mit sehr dünnen Uterushörnern sind zu den Versuchen ungeeignet. Große Tiere mit starkem Uterus geben fast immer gute Resultate. Zur Fixierung und Aufhängung des Organes sind drei möglichst dicke etwa 20 cm lange Seidenfäden erforderlich. Die Anbringung des ersten Fadens, der bestimmt ist, das Uterushorn aus der Bauchhöhle emporzuziehen, geschieht in der Weise, daß das Ligamentum latum an der Anheftungsstelle des Hornes einige Zentimeter von der Vagina entfernt durchstoichen wird, worauf die beiden gleichlangen Enden des Fadens zusammengeknotet werden. Je etwa 2 cm von dieser Stelle entfernt, nach rechts und links, werden die beiden anderen Fäden unter dem Uterushorn durchgeführt zur seitlichen Begrenzung und Fixierung des Organteiles. Sie werden um das Horn zugeschnürt, doch nicht zu fest, da das weiche Organ selbst durch die dicksten Fäden leicht vollständig durchgeschnitten wird. Auch von diesen Fäden werden zweckmäßig die Enden zusammengeknotet. Nach Anlegung der drei Fäden wird, nach Entfernung des Wattebauschs, der von Trendelenburg beschriebene Metallring in die Bauchdecken eingenäht, das Uterusstück mittels des mittleren Fadens in den Glaskamin gezogen und letzterer in den Metallring eingesetzt, wobei man die seitlichen Fäden des Uterus am Korkring festhält. Dann wird die Leibeshöhle mit etwa 100 ccm körperwarmer Ringerlösung gefüllt, d. h. mit jeweils soviel, daß die Flüssigkeit in dem Schlot stets über dem Organstück steht. Der Metallring wird durch ein zwischen den Hinterbeinen des aufgebundenen Tieres gestelltes Stativ fixiert und der Bauch des Tieres mit Watte und Decken bedeckt, die mit einer Lampe bestrahlt werden.

An einem Stativ über dem Schlot wird der auch zu den Versuchen am isolierten Organ gebrauchte zehnfach vergrößernde mit Stirnschreiber versehene zweiarmige Strohhalmschreibhebel angebracht und mit dem aus dem Schlot herausragenden Seidenfaden verbunden. In meinen Versuchen wurde über der Uteruskurve, gleichfalls unter Verwendung von Stirnschreibung, entweder Blutdruck oder Atmung des Versuchstieres aufgezeichnet.

Bei brauchbaren Kaninchen beginnt der Uterus schon bald, wenn auch oft nur schwach, seine regelmäßige Tätigkeit. Bei Versuchstieren während der Lactationszeit beobachtet man meist stärkere Tätigkeit des Organs als bei den von mir in den Figuren als „virginell“ bezeichneten. Da es sich bei letzteren um größere und zum Teil ältere Tiere

handelte, kann ich für die Korrektheit dieser Bezeichnung nicht einstehen. Ich gebrauchte diese Benennung nach dem Aussehen des Uterus, welcher nur mäßig stark und an dünnem, durchsichtigem Ligamentum

Fig. 30. Kaninchen, laktierend. Uterus in situ und Blutdruck. Bei $\uparrow$ 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = 10 Sekunden.
s; Originalgröße.

latum fixiert war. Versuche an graviden Tieren habe ich bisher mit der Methode nicht angestellt.

Während der Uterus laktierender Tiere gewöhnlich schon normal

kräftige spontane Bewegungen zeigte (vgl. Fig. 31), war dies bei meinen als virginell bezeichneten Tieren nicht der Fall. Trotz guter Reaktionsfähigkeit wie in Fig. 32, war die normale Tätigkeit hier häufig eine nur minimale. Ob das betreffende Tier dann zu den Versuchen brauchbar war, zeigte sich erst aus dem Erfolg der ersten gegebenen Hypophysindose.

Die Kurven wurden bei langsamem Gang des Kymographions aufgenommen. Die gleichzeitig mit der Uteruskurve aufgenommene Blutdruck- oder Atmungskurve wurde dadurch stark zusammengeschoben. Doch lassen sich die charakteristischen Momente auch noch bei dieser Schreibung erkennen.

Fig. 31. Kaninchen, laktierend. Uterus in situ und Atmung. Bei $\uparrow \frac{1}{2}$ mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. $\frac{2}{3}$ Originalgröße.

Versuche. In den angestellten Versuchen wurde neben der Uterustätigkeit Blutdruck und Atmung registriert, um festzustellen, inwieweit Gleichzeitigkeit der verschiedenen Wirkungen des Hypophysins vorhanden ist.

Wie Fig. 30 an einem laktierenden Kaninchen von 1900 g, welches drei Wochen vorher geboren hatte, zeigt, fällt nach intravenöser Injektion der stark wirkenden Dose von 1 mg Hypophysin das Maximum der Blutdrucksenkung mit dem Höhepunkt der Uteruskontraktion zusammen. Bei der darauffolgenden Blutdrucksteigerung beginnt die Uteruskontraktion allmählich wieder nachzulassen. Jedenfalls läßt sich kein Parallelismus von Blutdrucksteigerung und Uteruskontraktion fest-

stellen, wie dieses früher schon v. Frankl-Hochwart und Fröhlich (l. c. S. 353) für das Pituitrin angegeben haben.

Von einem gleichfalls lactierenden Tier von 3070 g, welches sechs Wochen vor dem Versuch geboren hatte, sind die Kurven der Figur 31 aufgezeichnet und zwar gleichzeitig die Atmung mit der Uterustätigkeit. Die Hypophysindose von $\frac{1}{2}$ mg macht an dem spontan sehr stark sich kontrahierenden Präparat eine maximale Uteruskontraktion von nicht sehr langer Dauer. Wie im vorhergehenden Versuch fällt das Maximum der Uteruskontraktion auch hier wieder mit dem Maximum der Blutdrucksenkung zusammen, denn die in der Figur sichtbare Atmungsspindel entspricht nach dem früher Gesagten in ihrem breitesten Teil dem niedrigsten Stande des Blutdruckes.

Von einem drei Kilogramm schweren Kaninchen mit virginell aussehendem Uterus rühren die Kurven der Fig. 32 her. Dem Versuchstier, welches nur sehr schwache spontane Uteruskontraktionen zeigte, wurde dreimal nacheinander je 1 mg Hypophysin injiziert. Der Versuch zeigt zunächst einmal, daß auch am virginell aussehenden Organ bei wiederholter Injektion eine Verstärkung und Frequenzzunahme der Einzelkontraktionen hervorgerufen werden kann. Dann aber veranschaulicht er das wichtige Ergebnis, daß das Hypophysin auch bei wiederholter intravenöser Injektion stark wirksamer Dosen jeweils Tonuszunahme des Uterus hervorruft, während die gleichzeitig registrierte Atmung (oder der Blutdruck) nur das erstemal stärker beeinflusst wird. Dieses Ergebnis, das sich mit Pituitrin Parke Davis & Co. genau in gleicher Weise erhalten läßt, steht in Widerspruch mit den Angaben von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich (l. c. S. 354), welche spätere, nach der ersten injizierte Pituitrindosen unwirksam fanden. Es ist dies umso auffallender, als genannte Autoren nur jeweils 0,3 ccm Pituitrin injizierten, dazu noch von dem früher von der Fabrik nur halb so wirksam wie heute hergestellten Präparat. Belegkurven für diese Angaben sind in der genannten Arbeit nicht enthalten. Vielleicht kommt als Ursache der beobachteten Unwirksamkeit wiederholter Pituitrininjektion zu rasch nacheinander erfolgte Reinjektion in Betracht. In meinem wiedergegebenen Versuche wartete ich bis zur neuen Injektion jeweils die Wiederausdehnung des Gebärmutterstückes zur normalen Länge ab, im Durchschnitt etwa 10 Minuten. Injiziert man eine neue Dose früher, so wird ihre Wirkung stark verringert. Auch in dem dargestellten Versuch erwies sich Dose 2 und 3 als schwächer wirksam, wie die erste. Nur wenn man 30—50 Minuten nach Injektion von 1 mg Hypophysin zuwartet, erreicht die Wirkungsstärke der neuen gleichen Dose wieder die ursprüngliche Größe.

Die Tatsache, daß bei genügend langsamer Reinjektion von Hypophysin gleichstarke Uteruswirkung bei gleichgroßer Dose erhalten wird,

ermöglicht die quantitative vergleichende Prüfung verschiedener Hypophysenextrakte bzw. Hypophysenbestandteile in der angegebenen Weise am Uterus in situ.

Fig. 32. Kaninchen, virginell. Uterus in situ und Atmung. Bei $\uparrow$ je 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. $\frac{2}{5}$ Originalgröße.

Will man nach der Einzelinjektion einer zu prüfenden Substanz nicht zu lange auf das Abklingen der Wirkung warten, so muß

Fig. 83. Kaninchen, virginell. Uterus in situ. Bei I 10 mg Produkt 8; bei II 8 mg Produkt 7; bei III 5 mg Produkt 8; bei IV 5 mg Produkt 5; bei V 5 mg Produkt 1; bei VI 1 mg Produkt 4; bei VII 1 mg Produkt 2; bei VIII 1 mg Produkt 3; bei IX 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. $\frac{1}{2}$ Originalgröße.

man, wie am isolierten Organ, mit möglichst schwach wirksamen Dosen arbeiten.

Fig. 33 zeigt eine vergleichende Prüfung aller acht isolierten Hypophysenbestandteile untereinander und mit Hypophysin an demselben Tiere durchgeführt. Die Uteruskurven rühren von einem gleichfalls mehrere Kilogramm schweren Kaninchen mit virginell aussehendem Uterus her. Das Organ zeigte zu Anfang nur sehr geringe spontane Tätigkeit, etwa wie vor der Injektion IX in der Kurve. Vor der Injektion I war erst mehrmals 1 mg Hypophysin gegeben worden, mit ähnlicher Wirkung, wie in Fig. 32. Die dadurch hervorgerufene oft lange andauernde Verstärkung der Pendelbewegung des Uterus war hier noch vorhanden. Die zu prüfenden Substanzen wurden der Reihe nach injiziert und zwar wurde mit den unwirksamen oder wenig wirksamen Produkten 8, 7, 6 und 5 begonnen. In Dosen von 10 mg zeigte 8 geringe, 5 in Menge von 5 mg etwas stärkere Wirkung, während 7 und 6 unwirksam erschienen. Bei V wurde im Anschluß an die Injektion von 5 mg des Produktes 5 von Produkt 1 5 mg injiziert. Der Effekt dieses schwach-wirksamen Produktes 1 wurde durch die vorangegangene Injektion des Produktes 5 beeinträchtigt und wäre ohne diese wohl stärker ausgefallen. Bei VI wurde dann 1 mg von Produkt 4 (Mutterlauge), bei VIII 1 mg von Produkt 3 injiziert, beide mit etwa gleichstarker Wirkung wie das später, bei IX, gegebene Hypophysin, während sich bei VII Produkt 2 wieder als schwächer wirksam erwies.

Die vergleichende Prüfung der acht Hypophysenbestandteile am Uterus in situ ergab genau dieselben Resultate, wie ihre Prüfung am isolierten Organ.

IV. Ergebnisse der Tierversuche.

Nach den Versuchen früherer Autoren besitzen Hypophysenextrakte neben einer, die Herzpulse verstärkenden Wirkung zum Teil pressorische, zum Teil depressorische Wirkung auf den Blutdruck. Die genannten Wirkungen sollen nach Cyon und nach Schäfer und Vincent auf drei verschiedene Substanzen zurückzuführen sein. Schäfer und Vincent nehmen im Hypophysenextrakt die Existenz einer pressorischen und einer depressorischen Substanz an, Cyon außerdem einer Substanz ohne besondere Blutdruck- hingegen mit ausgeprägter Herzwirkung. Alle diese drei Wirkungen besitzt nun das kristallisierte Hypophysin. Da dasselbe sich in vier Bestandteile zerlegen läßt, so war es denkbar, daß die genannten Wirkungen sich auf diese Produkte verteilen. Das ist aber nicht der Fall. Die drei ersten der beschriebenen isolierten Produkte des Hypophysins zeigen trotz quantitativer Verschiedenheiten qualitativ dieselbe Wirkung am Kaninchen: sie besitzen alle, jede für sich, die Herzwirkung und die beiden

Wirkungen auf den Blutdruck. Wichtig ist aber, daß die Intensität der einzelnen Wirkungen von der Rasse, vom Zustand der verwandten Kaninchen, von der Narkosentiefe etc. abhängt und modifiziert wird, daß weiterhin bei anderer Tierart (Katzen) auch die Qualität der Wirkungen wechselt.

Dies gilt in gleicher Weise für die beschriebene wohl zentral bedingte Atmungswirkung.

Die Herz- und Blutdruckwirkung des Hypophysins ist an die ersten drei aus ihm dargestellten Produkte gebunden. Die typische Atmungswirkung kommt nur den Produkten 2 und 3 zu, fehlt aber 1 und 4 fast völlig. Die therapeutisch dann in erster Linie wertvolle Gebärmutterwirkung verteilt sich, ähnlich wie im Mutterkorn, auch in der Hypophyse auf eine Mehrheit von Substanzen und ist auf Produkt 2, 3 und 4 zurückzuführen, während Produkt 1 kaum daran beteiligt ist.

Es ist von früheren Autoren (Dale) daran gedacht worden, zur Wertbestimmung der Hypophysenextrakte, wie beim Adrenalin, die Blutdruckwirkung heranzuziehen. Nun besitzt wohl ein sachgemäß hergestelltes Hypophysenextrakt bei guter Blutdruckwirkung auch gute Wirkung auf die Gebärmutter. Aber abgesehen von der individuellen Verschiedenheit der Versuchstiere gegenüber der Blutdruckwirkung von Hypophysenextrakten und der abgeschwächten Wirkung bei wiederholter Injektion — Übelstände, welche sich mehr oder weniger umgehen lassen —, ist nach dem Gesagten bei den einzelnen Hypophysenbestandteilen die Blutdruckwirkung kein Maß der Uteruswirkung. Ich hatte ursprünglich einen Parallelismus von Uterus- und Atmungswirkung vermutet, aber auch dieser besteht für die einzelnen Bestandteile nicht, so daß auch die qualitativ zur Charakterisierung des Hypophysenextraktes so geeignete und schon am nicht narkotisierten Tier bequem zu prüfende Atmungswirkung keinen Maßstab für die Uteruswirkung abgibt. Die Wertigkeitsbestimmung der Hypophysenextrakte und ihrer Bestandteile kann darum jeweils rationell nur an dem Organ durchgeführt werden, dessen therapeutische Beeinflussung beabsichtigt ist. Meine bisher unternommenen Versuche geben deshalb auch keinen Anhaltspunkt dafür, welche Bestandteile der Hypophyse für die Nieren-, Darm- und Milchdrüsenwirkung etc. in Betracht kommen.

Das Hypophysin besitzt die interessante Eigenschaft, daß es bei mehrmaliger intravenöser Injektion an Kaninchen nicht wie das Adrenalin gleichstarke Ausschläge des Blutdruckes hervorbringt, sondern daß die Wirkung rasch abnimmt und schließlich ausbleibt. Beginnt man mit kleinen unwirksamen Dosen die Injektionen, so kann man sich derart in die Wirkung „einschleichen“, daß später gegebene, sonst wirksame Dosen ohne Erfolg bleiben. Ich habe diese Erscheinung

früher für das Pituitrin (Münch. med. Wochenschr.) beschrieben; sie gilt in gleicher Weise für seinen wirksamen Bestandteil, das Hypophysin. Sie gilt, wie ich ebenfalls schon erwähnte, auch für das ähnlich wirkende Histamin. Die Produkte verhalten sich also, dem Muskarin entsprechend, als „Potentialgifte“ im Sinne von Straub und äußern ihre charakteristische Wirkung nur bei genügendem Konzentrationsgefälle zwischen der applizierten Lösung und dem Angriffsort.

Wie Dale früher angegeben hat, wird die aktive Substanz der Hypophyse im Harn ausgeschieden. Von der Geschwindigkeit der Ausscheidung, eventuell von nebenher stattfindender Zerstörung im Organismus, wird es nun durchaus abhängen, wann nach einer injizierten wirksamen Dose eine später injizierte gleichgroße wieder dieselbe Wirkung entfaltet. Dale und Laidlaw¹⁾ haben gezeigt, daß bei Verwendung von Hypophysenextrakt die Mengen sich derart bemessen lassen, daß wiederholte Injektion jeweils ungefähr die gleiche Blutdruckwirkung besitzt. Das ist nach dem Gesagten nur möglich und verständlich, wenn die Dosen verhältnismäßig klein sind und vor allem, wenn sie in bestimmtem, nicht zu kurzem Zeitintervall injiziert werden. Nur wenn bei Injektion einer neuen Menge die vorhergehende unterdessen ausgeschieden oder zerstört ist, wird dieselbe die Wirkung der früheren zeigen. In der Publikation von Dale und Laidlaw fehlt die Angabe der Zeitintervalle. Häufig liest man bei der Wirkung des Adrenalins verzeichnet, daß wiederholte Dosen dieselbe Blutdruckwirkung besitzen. Auch hier sind Dosenangaben ohne Angabe des Zeitintervalls unkorrekt, wie am besten die von Kretschmer²⁾ beschriebene Tatsache zeigt, daß bei kontinuierlicher Adrenalinzufuhr der Blutdruck dauernd gesteigert bleibt.

Als Resultat meiner Versuche sei dann nochmals hervorgehoben, daß man bei intravenöser Injektion von Hypophysin an Kaninchen sehr gut wiederholt nacheinander maximale Uteruskontraktionen hervorbringen kann. Auffallend ist hierbei, daß man bei gleicher Dose viel rascher wieder Uteruswirkung, als Blutdruck- und Atmungswirkung erzielen kann. Dies wäre ohne weiteres verständlich bei geringerer Anspruchsfähigkeit³⁾ des Uterus gegenüber dem Hypophysin, als sie dem Gefäßsystem und Atmungszentrum zukommt. Eine solche existiert aber nicht, sondern im Gegenteil ist am narkotisierten Kaninchen im allgemeinen durch geringere intravenöse Dosen maximale Gebärmutter-

¹⁾ H. H. Dale and P. P. Laidlaw, A Method of Standardising Pituitary (Infundibular) Extracts. I. c. p. 78 u. 90.

²⁾ W. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 57, 423. 1907.

³⁾ Zum Teil ist das raschere Abklingen der Uteruswirkung wohl auf die verhältnismäßig geringe Substanzmenge zurückzuführen, welche bei der Verteilung des intravenös gegebenen Hypophysins im Körper in das Organ gelangt.

wirkung hervorzurufen, als typische Blutdruck- und Atmungswirkung, so daß die Uteruswirkung des Hypophysins als eine spezifische bezeichnet werden kann.

Man muß wohl annehmen, daß das Hypophysin rascher im Uterus zerstört oder wieder ausgeschieden wird als in den Blutgefäßen und im Zentralnervensystem. Für die Gebärmutter des Kaninchens in situ läßt sich aus meinen allerdings nicht speziell in Hinblick hierauf unternommenen Versuchen ersehen, daß nach Ablauf von 40—60 Minuten 1 mg Hypophysin, intravenös injiziert, wieder dieselbe Wirkung erreichen kann, wie anfänglich, während es sicherlich viel länger währt, bis nach Injektion dieser Dose die Blutdruck- und Atmungswirkung in der ursprünglichen Intensität wiederkehrt. Es wäre nicht uninteressant, diesen Zeitpunkt für die verschiedenen Wirkungen vergleichend zu bestimmen.

Erwähnen möchte ich dann noch ein Ergebnis, welches von mir wiederum schon früher mit Pituitrin erhalten wurde und auch für das Hypophysin gilt. Ich meine die gegenseitige Beeinflussung von Hypophysin und Histamin.

Injiziert man einem Kaninchen erst größere Dosen Hypophysin (z. B. 2 mal 5 mg) und dann eine sonst stark wirkende, für manche Tiere schon tödliche Menge von 2 mg Histamin in angemessenem Intervall von je etwa 5 $\frac{1}{2}$ Minuten, so wird dieselbe in ihrer Wirkung auf Blutdruck und Atmung abgeschwächt erscheinen. Umgekehrt wird die Hypophysinwirkung durch Vorbehandlung der Kaninchen mit Histamin abgeschwächt. Dasselbe gilt für die Uteruswirkung am Organ in situ. Der Zeitpunkt der verschiedenen Injektionen nacheinander ist aber auch hier wieder maßgebend für die Wirkung. Aus der Nichtbeachtung dieses Faktors erklären sich vielleicht die schwankenden Resultate in den Versuchen von Fröhlich und Pick¹⁾ mit Histamin und Pituglandol, wie früher die Unwirksamkeit wiederholter Pituitrindosen am Uterus in situ in den erwähnten Versuchen von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich.

Schließlich möchte ich noch die große Ungiftigkeit des Hypophysins für Kaninchen hervorheben. Wie klinische Prüfungen des Hypophysins am Menschen ergeben haben besitzt 1 mg des Präparates gute Gebärmutterwirkung. Am Kaninchen hat die Dose von etwa $\frac{1}{10}$ mg intravenös appliziert maximale Uteruswirkung. Ich verwandte zu meinen Versuchen, um gleichzeitig die Blutdruck- und Atmungswirkung zu erhalten, meist Dosen von 1 mg für die mehrere Kilogramm schweren Tiere.

¹⁾ A. Fröhlich und E. P. Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton, sowie der anaphylaktischen Vergiftung in bezug auf das vegetative Nervensystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 30. 1912.

Aber selbst Dosen von 10 mg, den Tieren auf einmal gegeben, werden ohne bemerkenswerte Schädigung ertragen. Gegenüber dem ähnlich wirkenden, aber viel giftigeren Histamin, erscheint diese Tatsache für die therapeutische Verwendung des Produktes am Menschen sehr wichtig. Gefährliche Überdosierung des Hypophysins wird, nach den Resultaten des Tierversuches zu urteilen, kaum zu befürchten sein.

Zusammenfassung.

Aus enteweißten Extrakten des Hinterlappens von Rinderhypophysen konnte im Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst am Main eine chemisch reine kristallinische basische Substanz gewonnen werden, welche in Form ihres schwefelsauren Salzes als „Hypophysin“ in den Handel kommt.

Dieses Produkt besitzt nach der pharmakologischen Prüfung die Gesamtwirkung der Hypophyse auf Blutdruck, Atmung und Gebärmutter. Die Wirkung des Hypophysins auf Blutdruck und Atmung von Kaninchen und Katzen ist zum Teil verschieden. Die Prüfung an der isolierten Gebärmutter mehrerer Tierarten sowie diejenige an der Gebärmutter von Kaninchen in situ nach einer neuen Methode ergab unter sich gleichsinnige positive Resultate.

Trotz seines einheitlichen Aussehens erwies sich das Hypophysin bei genauerer Untersuchung als aus vier Bestandteilen bestehend, welche ebenfalls kristallinisch erhalten werden konnten.

Der erste dieser Bestandteile ist pharmakologisch wenig wirksam, namentlich was Atmungs- und Gebärmutterwirkung angeht, hingegen zeigt er die typische Blutdruckwirkung des Hypophysins. Produkt 2 besitzt gut ausgeprägte Blutdruck-, Atmungs- und Gebärmutterwirkung. Produkt 3 ist qualitativ gleich, quantitativ, namentlich am Uterus, stärker wirksam als Produkt 2. Produkt 4 (Mutterlauge und ihr kristallinischer Bestandteil) hat ebenso starke Gebärmutterwirkung, wie Produkt 3, hingegen nur sehr geringe Atmungs- und Blutdruckwirkung.

Die therapeutisch in erster Linie in Betracht kommende Gebärmutterwirkung der Hypophyse ist demnach nicht in einem einzelnen ihrer Bestandteile lokalisiert, sondern verteilt sich, ähnlich wie im Mutterkorn, auf verschiedene Substanzen.

Außer diesen vier Produkten, welche in bestimmtem und sich gleichbleibendem Verhältnis zusammen das Hypophysin des Handels bilden, sind aus dem enteweißten Hypophysenextrakt noch vier weitere Bestandteile, darunter eine Säure, isoliert worden, welche aber alle keine nennenswerte Wirkung im Tierversuch zeigten.