III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Studien zur unspezifischen Reiztherapie.

III. Mitteilung: Über die Wirkungssteigerung autonomer Nervenendgifte als Reaktion auf die Umstimmung.

Von

H. Freund und R. Gottlieb.

(Mit 5 Kurven.)

I.

Jede Veränderung der Reaktion auf Reize muß auf einer Zustandsänderung der funktionierenden Elemente beruhen, mag diese Änderung physikalischer oder chemischer Natur sein. Gut verfolgbare Giftwirkungen geben deshalb die Möglichkeit, ein quantitatives Bild von Zustandsänderungen zu gewinnen. Der Nachweis einer Umstimmung des Organismus durch eine Vorbehandlung kann Aufschluß darüber geben, ob sich der Zustand bestimmter Angriffspunkte geändert hat. Wir teilen im folgenden einige Versuche mit, welche die Umstimmung durch unspezifische Reize erweisen. Ob die Befunde, die im Sinne einer erhöhten Erregbarkeit autonomer Nervenendapparate sprechen, geeignet sind, die — übrigens noch umstrittenen — Heilerfolge derartiger Behandlungen zu erklären, bleibt abzuwarten.

Daß die verschiedenartigsten unspezifischen Reize den Zustand der Organe in ähnlicher Weise ändern, wird allgemein angenommen¹⁾. Jede Art parenteraler Eiweißzuführung gehört hierher — von dem nicht spezifischen Anteile der Wirkung spezifischer Sera bis

1) Literaturübersicht bei Kaznelson, in Weichardts Ergebnisse der Hygiene 1920, Bd. 4, S. 249.

zum Rekonvaleszentenserum und normalem Serum, von der spezifischen Vakzine und Heterovakzine bis zur Milchinjektion und Deuteroalbumose, ferner die Bluttransfusion, aber auch die Injektion löslicher Stärke, Gelatine, kolloidaler Metalle und kolloidaler Kieselsäure. Um die gemeinsamen Eigenschaften dieser so verschiedenen Mittel hervorzuheben, hat Luithlen¹⁾ von »Kolloidtherapie« gesprochen. Wenn die parenterale Zufuhr auch nicht kolloidaler Substanzen, z. B. starker Salzlösungen, wenn die intramuskuläre Injektion von Terpentinöl oder Schwefel, wenn jede Art rasch einsetzenden Gewebszerfalles eine ähnliche Zustandsänderung bewirkt, so läßt sich dies durch die Resorption von Zerfallseiweiß, die in mancher Beziehung ähnliche Wirkung der Aderlässe durch das Einströmen von blutfremdem Gewebsplasma in das Blut erklären. Danach wäre die direkte oder indirekte Aufnahme blutfremder kolloidaler Substanzen das Wesentliche. Sachs²⁾, Widal³⁾ u. a. sehen demgemäß den gemeinsamen Wirkungsmechanismus dieser vielfältigen Eingriffe in einer Zustandsänderung der Blutkolloide. Ihr von der Norm abweichender physikalischer Zustand⁴⁾, ihre »erhöhte Labilität« (Sachs), verändert nach dieser Auffassung das Milieu und damit die Zellfunktionen. Praktisch lassen sich aber auch physikalische Behandlungsmethoden (Besonnung, Röntgenbestrahlung usw.) bekanntlich in gleichem Sinne verwenden. Hier dürften Deutungsversuche, die von dem Übertritt blutfremder Kolloide ins Blut ausgehen, Schwierigkeiten finden. Vielmehr muß sich auch die Wirkung gesteigerter Zelltätigkeit in die Erklärung mit einbeziehen lassen.

Eine andere, übrigens mit der Annahme einer Veränderung von Blutkolloiden nicht unvereinbare Erklärung der unspezifischen Reiztherapie geht von der Giftwirkung der Zellzerfallsprodukte aus. Sie sieht die Ursache der Umstimmung in der durch die Vorbehandlung bewirkten Auslösung von Abbauvorgängen des körpereigenen Eiweißes. Wenn pharmakologisch aktive Produkte des intermediären Abbaus nach unspezifischen Reizen infolge gesteigerten Zellzerfalles in abnormer Zusammensetzung oder infolge gesteigerter Organarbeit in übernormaler Menge zirkulieren, so können sie den Zustand und die Erregbarkeit der funktionierenden Elemente verändern. Je nach Art und Umfang des Abbaus muß es dabei zu vielseitigen Giftwirkungen kommen, die von der Natur und Menge der entstandenen Produkte

1) Luithlen, Wiener klin. Wochenschrift 1913, Bd. 26, Nr. 17 und 1921, Nr. 11.

2) Sachs, Therapeutische Halbmonatshefte 1920, S. 373 und 405.

3) Widal, Abrami und Brissand, Presse médicale 1920, Bd. 28, S. 181.

4) Abderhalden, Pfügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 322.

abhängen: von einer bloßen »Umstimmung« im Sinne eines veränderten Ansprechens auf Reize bis zu einer Schädigung der Funktion, die auch zum Kollaps oder zur Kachexie führen kann.

Die Annahme, daß Abbauprodukte das eigentlich wirksame Agens sind, war einer experimentellen Prüfung zugänglich. Ihr Ausgangspunkt war das Studium der Wirkung der Blutplättchensubstanzen als Sonderfall der Wirksamkeit von Produkten, die beim Zellerfall freiwerden (Freund¹⁾). Die Plättchensubstanzen sind zwar ihrer chemischen Natur nach unbekannt, ihre Entstehung bei dem mit der Gerinnung verknüpften Zellerfall ist aber sichergestellt. Als pharmakologische Angriffspunkte ihrer Wirkung erwiesen sich insbesondere die Endapparate des autonomen Nervensystems in Gefäßen und Herz. Freund²⁾ fand dann, daß sich Stoffe von gleichem Wirkungscharakter, wie sie im Blute nach der Gerinnung entstehen, unter pathologischen Verhältnissen auch im strömenden Blute nachweisen lassen, und daß sie insbesondere auch nach parenteraler Eiweißzufuhr, nach Aderlassen und nach Röntgenbestrahlung im Blute *in vivo* auftreten. Wir sehen deshalb in der Entstehung solcher noch unbekannter Stoffe, die als Produkte des Zellabbaues und Zellstoffwechsels angesprochen werden müssen, die experimentell faßbare Folge der unspezifischen Reize. Es liegt nahe, in ihrem Zirkulieren zugleich eine Ursache der veränderten Reaktion des Organismus nach derartigen Eingriffen zu suchen.

Es ist das unbestreitbare Verdienst Weichardts³⁾, schon seit langem auf den wahrscheinlichen Zusammenhang von chemischen und physikalischen Reizen mit der »sekundären Entstehung« von Abbauprodukten des körpereigenen Eiweißes hingewiesen zu haben. Er nennt diese Träger der Wirkung »Protoplasmaaktivatoren«; mit Recht hat er die Verschiedenheit der Reaktionsfolgen im Organismus — von der »omnizellulären Leistungssteigerung«, wie er es nennt, bis zur Herabsetzung aller Funktionen im Kollaps und in der »proteinogenen Kachexie« — mit der Verschiedenheit der Art und Menge der Eiweißabbauprodukte zu erklären versucht. Seine Hypothese hätte wohl schon früher zu weiteren Versuchen angeregt, wenn sie nicht von ihrem Ausgangspunkte, den Ermüdungsstudien, her mit der keineswegs allgemein angenommenen Kenotoxinlehre verknüpft gewesen wäre. Weichardt selbst war vielfach bestrebt, die Wirkung

1) Freund, Dieses Archiv 1920, Bd. 86, S. 266 und Bd. 88, S. 39; Med. Klinik 1920, Nr. 17, S. 437.

2) Derselbe, Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 272.

3) Weichardt, Zahlreiche Arbeiten in der Münch. med. Wochenschrift 1918, 1919, 1920 und 1921; siehe dort weitere Literatur.

in vitro hergestellter Eiweißspaltprodukte festzustellen und durch ihre wiederholte Injektion die »Leistungssteigerung« durch parenterale Eiweißzufuhr nachzuahmen. Da nunmehr der Nachweis erbracht ist, daß nach Vorbehandlung mit unspezifischen Reizen wirksame Stoffe im Blute kreisen, so ist die Aufgabe gegeben, in exakterer Weise zu analysieren, was Weichardt »Leistungssteigerung« und »Protoplasmaaktivierung« nennt.

Eindeutige Beweise für eine Umstimmung durch Vorbehandlung sind bisher spärlich. Von Weichardts zahlreichen Untersuchungen zur Proteinkörperwirkung kommen hier nur Versuche in Betracht, in denen er die Funktionsänderung einzelner Organe messend verfolgte¹⁾. So hat er an Mäusen die Zuckungskurve bei indirekter Reizung der Gastrocnemii registriert und bei genau bekanntem und sehr gleichartigem Tiermaterial unter bestimmten Kautelen übereinstimmende Normalkurven, aber nach Vorbehandlung mit Eiweißspaltprodukten erhöhte Leistung erhalten. Ferner fand er manchmal bei Ziegen eine Steigerung der Milchsekretion, wenn er Albumosen und andere Stoffe injizierte. Er gibt an, daß die Zunahme oft erstaunlich groß war, daß aber bei manchen Tieren jede Einwirkung fehlte, wie er auch die Dosierung änderte.

Wir kennen eine Reihe von Angriffspunkten der Zellzerfallsprodukte aus dem Beispiel des defibrinierten Blutes, das seine Wirksamkeit dem Zellzerfall verdankt; dies sind, soweit bisher sichergestellt, die autonom innervierten Organe — und zwar vermutlich die Nervenendigungen — und außerdem einzelne nervöse Zentren. Wenn sie unterschwellig sind, verändern diese Stoffe die Reaktion überlebender Organe auf andere Gifte. Die Annahme liegt nahe, daß auch im lebenden Tiere die gleichen Funktionen umgestimmt werden, wenn die Zellzerfallsprodukte im Blute kreisen²⁾. Durch ihre Gegenwart im Blute neben von außen eingeführten Giften muß es dann zu einer synergischen Verstärkung oder zu einer antagonistischen Abschwächung kommen. Darüber liegen bisher nur wenige Beobachtungen vor.

Am meisten hat man sich mit dem Symptom der Entzündungshemmung nach geeigneter Vorbehandlung beschäftigt. Zuerst hat Luithlen³⁾ an Katzen die Entzündungsbereitschaft der Haut mittels verschieden konzentrierter Krotonöleinreibungen untersucht, und zwar

1) Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 581; 1919, S. 289 und 1915, S. 1525.

2) Freund und Gottlieb, Ebenda 1921, Nr. 13, S. 383.

3) Luithlen, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17.

vor und nach Injektion von artfremdem und arteigenem Serum, Plasma und Blut, Witte-Pepton, Gelatine, löslicher Stärke und kolloidaler Kieselsäure. Stets wurde die Krotonölentzündung gehemmt, am stärksten nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum. Spiethoff¹⁾ hat ähnliche Erfahrungen am Menschen bei der Entzündung durch Chrysarobin gemacht. Zur Analyse dieser Erscheinung prüfte Luithlen²⁾ die Geschwindigkeit, mit der chemisch gut bestimmbare Substanzen nach intravenöser Injektion in die Peritonealhöhle von Kaninchen übertreten; aus der Verzögerung des Überganges schloß er auf eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße unter dem Einflusse seiner Vorbehandlung; im gleichen Sinne wirkten auch Aderlässe. Es liegt nahe, die Abdichtung der Gefäße in Zusammenhang zu bringen mit dem von Freund geführten Nachweise, daß nach der Vorbehandlung mit Caseosan, Aderlässen und Röntgenbestrahlung vasokonstriktorische Substanzen im Blute der Tiere auftreten. Über prinzipiell gleiche Ergebnisse, wie Luithlen, berichtet Starkenstein³⁾, der als Testobjekt die Senfölschemosis bei Kaninchen untersuchte. Er fand eine Entzündungshemmung nach der parenteralen Zufuhr der verschiedenartigsten Substanzen und zog aus der Hemmung der Ausscheidung von Fluoresceïn-Natrium in das Kammerwasser den Schluß, daß durch die Vorbehandlung die Durchlässigkeit der Gefäße vermindert war.

Weiterhin kann als Ausdruck einer Umstimmung gedeutet werden, daß Davidsohn und Friedemann⁴⁾ Kaninchen nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum für die fiebererregende Wirkung von Kochsalzinjektionen empfindlicher fanden. Dies bestätigt die älteren Befunde von Krehl und Matthes⁵⁾ bei Anwendung von Deuteroalbumosen. Endlich haben Rosenthal und Holzer⁶⁾ vor kurzem mitgeteilt, daß die Adrenalininstillation ins Kaninchenauge, die normalerweise wirkungslos ist, nach Vorbehandlung mit Typhusimpfstoff Mydriasis hervorruft.

II.

Unsere Versuche gelten der Frage, ob die umstimmende Wirkung der Zellzerfallsstoffe sich auch in vivo nachweisen läßt, wie sie sich nach ihrer Extraktion aus dem Blute an überlebenden Testobjekten hat

1) Spiethoff, nach Kaznelson, a. a. O.

2) Luithlen, Med. Klinik 1913, Nr. 42.

3) Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205.

4) Davidsohn und Friedemann, Archiv f. Hygiene 1909, Bd. 71.

5) Krehl und Matthes, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.

6) Rosenthal und Holzer, Med. Klinik 1921, Nr. 25, S. 675.

zeigen lassen. Zur Prüfung eigneten sich Giftwirkungen, deren Reaktionsablauf am gleichen Tiere in der Norm ausreichende Gleichmäßigkeit aufweist. Die Auswahl war daher nicht groß: wir wählten die intravenöse Adrenalininjektion zur Prüfung auf eine Umstimmung der Gefäßerregbarkeit und die Pilokarpinwirkung als Reagens auf eine Veränderung der Speicheldrüsenfunktion. Den Ablauf der Blutdrucksteigerung durch Adrenalin prüften wir vor und nach Einwirkung unspezifischer Reize an der Katze, die Speichelerregung durch Pilokarpin am Hunde. Als umstimmende Vorbehandlung¹⁾ wurde auf Grund von früheren Erfahrungen die Injektion von Caseosan und von arteigenem Serum, sowie der Aderlaß benutzt.

A. Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck durch die Vorbehandlung.

Als Maßstab der Adrenalinempfindlichkeit haben wir den untersten Schwellenwert überhaupt nachweisbarer Blutdrucksteigerung aufgesucht und weiterhin die zu einer Steigerung von mittlerer Höhe führenden Adrenalingaben verglichen.

In Vorversuchen wurde zunächst geprüft, ob die Adrenalinwirkung an Katzen auch ohne Dezerebrierung und Vagusdurchschneidung, die sonst am besten einen gleichmäßigen Ablauf der Blutdrucksteigerung gewährleisten, für unseren Zweck aber ausgeschlossen waren, bei mehrfachen Blutdruckmessungen am gleichen Tiere gleichmäßig genug ausfällt, wenn keine Vorbehandlung vorgenommen wird. Schon die Präparation beim ersten Blutdruckversuch mit der kaum vermeidbaren Infektion konnte vielleicht wie eine umstimmende Vorbehandlung wirken.

Die Versuche wurden in leichter Äthernarkose ausgeführt. Die zu prüfende Adrenalinverdünnung wurde immer im Laufe einer halben Minute in die Vene injiziert und vor der nächsten Injektion die Kanüle mit Kochsalzlösung nachgespült.

Versuch 1.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 27. VI. 1921		2. Messung am 2. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 50000	106—132	+ 25	112—138	+ 24
1: 80000	110—124	+ 12	110—120	+ 9
1: 100000	116—104	— 9	110—104	— 6
1: 120000	106—108	keine Wirkung	114—114	keine Wirkung

1) H. Freund, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 272 und 317.
Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 93.

Versuch 2.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 1. III. 1921		2. Messung am 4. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	150—210	+ 40	—	—
1: 40000	126—172	+ 36	—	—
1: 80000	116—140	+ 21	130—168	+ 29
1: 100000	134—142	keine Wirkung	126—156	+ 24
1: 100000	124—130		—	—
1: 200000	—		130—138	keine Wirkung

(Bei beiden Messungen machten 1:80—100000 mittlere Steigerung; bei der zweiten Messung eine geringe Steigerung der Empfindlichkeit.)

Zwei Messungen mit mehrtägigem Intervall erwiesen sich also als genügend übereinstimmend. Auf völlige Gleichheit der Blutdrucksteigerung in den Normalversuchen war von vornherein nicht zu rechnen; da die Abweichungen nach Vorbehandlung recht große sind, werden die Ergebnisse des Vergleiches aber nicht beeinträchtigt.

Auch der Versuch 3 mit Injektion von 20 cem arteigenem Serum, das 24 Stunden vorher entnommen war, ist geeignet, den Ausfall der folgenden Versuche zu kontrollieren, denn nach 3 Tagen war die Adrenalinwirkung noch unverändert.

Versuch 3.

Nach dem Normalversuch 20 cem Katzenserum intravenös (23. VII. 1921).

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 23. VII. 1921		2. Messung am 26. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	156—190	+ 22	142—192	+ 35
1: 20000	154—180	+ 17	140—178	+ 27
1: 20000	150—180	+ 20	—	—
1: 50000	170—170	keine Wirkung	142—156	+ 10
1: 50000	146—164		140—150	+ 6
1: 100000	170—156		144—150	keine Wirkung
1: 100000	—	—	138—144	
1: 200000	—	—	134—136	

Bei beiden Messungen war 1:50000 in der Wirkung zweifelhaft, 1:100000 ohne Wirkung.

Dagegen findet sich in Versuch 4 nach der gleichen Vorbehandlung mit Serum eine allmähliche Zunahme der Wirkung, die nach 4 und besonders nach 6 Tagen bereits über die Versuchsfehler der Methodik hinausging.

Versuch 4.

Am 2. VIII. 1921 nach der ersten Messung 20 cem Katzenserum intravenös.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 2. VIII. 1921		2. Messung am 4. VIII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	—	—	150—166	+ 10
1: 50000	140—150	+ 6	150—152	keine Wirkung
1: 100000	—	—	150—144	keine Wirkung (— 4)
1: 200000	—	—	—	—
Grenzwert:	1: 50000		1: 50000	

Adrenalin- verdünnung	3. Messung am 6. VIII. 1921		4. Messung am 8. VIII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	170—200	+ 18	132—176	+ 33
1: 50000	164—178	+ 8	140—156	+ 11
1: 50000	162—178	+ 8	—	—
1: 100000	168—170	keine Wirkung	130—140	+ 7
1: 100000	—		124—150	+ 20
1: 200000	170—160	— 6	124—124	keine Wirkung
Grenzwert:	1: 100000		1: 200000	

Die Versuche von Storm van Leeuwen¹⁾, der eine Steigerung der Adrenalinwirkung bei gleichzeitiger Zuführung von arteigenem Serum an der Katze beobachtet hat, gehen von einer ganz anderen Fragestellung aus. Er führte die synergischen Serumssubstanzen gleichzeitig mit dem Adrenalin ein, uns kam es auf die Frage an, ob die Seruminjektion in-

1) Storm van Leeuwen, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 88, S. 304.

direkt die Bildung solcher Substanzen im Organismus veranlaßt. Die unmittelbare von Storm van Leeuwen beobachtete Wirkung des Serums ist — wie uns darauf gerichtete Versuche zeigten — jedenfalls nur von sehr kurzer Dauer.

Wenn bei der Vorbehandlung mit arteigenem Serum wohl eine sichere, aber nicht sehr starke Steigerung der Adrenalinwirkung zur Beobachtung kam, war die Vorbehandlung mit Caseosan in sechs Fällen von einer sehr beträchtlichen Veränderung der Blutdruckreaktion auf Adrenalin gefolgt. Die Umstimmung äußerte sich nicht nur in einer stärkeren Wirksamkeit gleicher Dosen, sondern vor allem in einem Heruntergehen des Schwellenwertes auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{8}$ der früher wirksamen Konzentration. Die Steigerung der Empfindlichkeit war um so größer, je längere Zeit nach der letzten Caseosaninjektion verstrichen war. Die längste beobachtete Zeitspanne war fünf Tage. Aber auch nach 48 Stunden war die Veränderung schon deutlich. Die Blutdrucksteigerung nach mittleren Dosen fiel in den späteren Versuchen teilweise deshalb etwas niedriger aus als in den normalen Vorversuchen, weil nicht nur die Gefäßwirkung, sondern auch die ihr entgegenwirkende Pulsverlangsamung auf des Höhe des Blutdrucks (in den Tabellen mit H: Herzverlangsamung bezeichnet) am vorbehandelten Tier bedeutend verstärkt war. Wir legten deshalb — von Versuch 8 ab — mehr Gewicht auf das Heruntergehen der eben wirksamen Grenzkonzentration.

Versuch 5.

Erste Messung am 24. II. 1921; danach am 24., 25., 26. und 27. II. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung am 28. II. 1921 24 Stunden nach der letzten Caseosangabe.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 24. II. 1921		2. Messung am 28. II. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 9000	134—190	+ 42	160—206 (H)	+ 29
1: 18000	118—162 (H)	+ 37	130—190 (H)	+ 46
1: 36000	118—140 (H)	+ 18	136—180 (H)	+ 32
1: 50000	—	—	136—180 (H)	+ 15
1: 72000	—	—	152—176 (H)	+ 16
1: 100000	—	—	140—156	+ 12
Mittlere Steigerung:	nach 1: 36000		nach 1: 72000	

Versuch 6.

Erste Messung am 25. II. 1921; danach am 25., 26., 27. und 28. II. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 24 Stunden später am 1. III. 1921.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 25. II. 1921		2. Messung am 1. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	120—148 (H)	+ 23	166—190 (H)	+ 28
1: 10000	132—180	+ 35	—	—
1: 20000	100—120	+ 20	144—180 (H)	+ 25
1: 40000	—	—	134—196	+ 46
1: 80000	—	—	126—180	+ 43
1: 160000	—	—	134—170	+ 27
1: 200000	—	—	140—164	+ 17
1: 400000	—	—	144—156	+ 8
Mittlere Steigerung:	nach 1:20000		nach 1:200000	

Versuch 7.

Erste Messung am 26. II. 1921; danach am 26., 27. 28. II. und 1. III. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 48 Stunden später am 3. III. 1921.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 26. II. 1921		2. Messung am 3. III. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	150—230	+ 58	—	—
1: 10000	146—200	+ 36	—	—
1: 20000	120—190	+ 56	—	—
1: 40000	150—174	+ 16	—	—
1: 75000	—	—	122—148	+ 20
1: 100000	—	—	152—176	+ 16
1: 200000	—	—	156—174	+ 12
Mittlere Steigerung:	nach 1:40000		nach 1:100000	

Versuch 8.

Erste Messung am 13. VI. 1921; danach am 13., 14. und 15. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; 48 Stunden später, am 17. VI. 1921, die zweite Messung.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 13. VI. 1921		2. Messung am 17. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 25000	134—164	+ 23	102—164 (H)	+ 60
1: 50000	—	—	100—144	+ 44
1: 100000	138—152	+ 10	104—130	+ 25
1: 200000	134—140	ohne sichere Wirkung	104—120	+ 15
1: 300000	—	—	108—118	+ 9
1: 400000	—	—	114—116	keine Wirkung
1: 500000	140—140	keine Wirkung	110—116	ohne sichere Wirkung
Grenzwert:	1: 100000		1: 300000	
Mittlere Steigerung:	nach 1: 25000		nach 1: 100000	

Versuch 9.

Erste Messung am 14. VI. 1921; danach am 14., 15. und 16. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung 48 Stunden später am 18. VI. 1921; dritte Messung fünf Tage nach der letzten Caseosangabe am 21. VI. 1921.

Adre- nalin- ver- dünnung	1. Messung am 14. VI. 1921		2. Messung am 18. VI. 1921		3. Messung am 21. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %
1: 20000	126—170 (H)	+ 34	110—160 (H)	+ 45	116—146	+ 27
1: 40000	124—148	+ 19	116—150 (H)	+ 30	116—140	+ 21
1: 40000	152—164	+ 8	—	—	—	—
1: 60000	—	—	120—140	+ 17	—	—
1: 80000	—	—	124—144	+ 16	—	—
1: 100000	—	—	120—136	+ 13	120—150	+ 25
1: 100000	—	—	—	—	118—138	+ 17
1: 200000	156—140	— 10	120—120	± 0	118—130	+ 10
1: 200000	152—140	— 3	—	—	—	—
1: 250000	—	—	—	—	120—132	+ 10
1: 300000	—	—	136—120	— 12	—	—
1: 400000	—	—	130—116	— 12	—	—
1: 500000	—	—	124—114	— 8	118—130	+ 10
1: 1000000	—	—	—	—	122—128	+ 5
Grenz- wert:	1: 60—100000		1: 200000		1: 1000000	
Mittlere Steige- rung:	nach 1: 40000		nach 1: 80000		nach 1: 100—150000	

Versuch 10.

Erste Messung am 14. VI. 1921; danach am 14., 15. und 16. VI. 1921 je 1 ccm Caseosan subkutan; zweite Messung vier Tage später am 20. VI. 1921.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 14. VI. 1921		2. Messung am 20. VI. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 50000	136—176	+ 30	134—178 (H)	+ 33
1: 75000	124—160	+ 29	—	—
1: 100000	140—144	ohne Wirkung	136—167 (H)	+ 23
1: 200000	—	—	136—170	+ 25
1: 500000	—	—	134—154	+ 15
1: 600000	—	—	140—150	+ 7
1: 1000000	—	—	140—150	+ 7
1: 2000000	—	—	134—140	+ 4
1: 4000000	—	—	ohne Wirkung	—
Grenzwert:	1: 100000		1: 2000000	
Mittlere Steigerung:	nach 1: 75000		nach 1: 200000	

Als eine weitere Art der Vorbehandlung wählten wir den Aderlaß; nach den Erfahrungen Freunds sind ebenso, wie nach Caseosanbehandlung, nach Bluttransfusion, nach Röntgenbestrahlung, auch nach Aderlässen die wirksamen Zellzerfallsprodukte im strömenden Blute nachweisbar, mit denen nach unserer Auffassung die Umstimmung des Organismus zusammenhängt. Wir verfügen über drei solche Versuche, die das gleiche Ergebnis haben wie die Versuche mit Caseosan.

Versuch 11.

Erste Messung am 4. VII. 1921; danach Aderlaß von 40 ccm; zweite Messung 48 Stunden später am 6. VII. 1921; dritte Messung am 8. VII. 1921, vier Tage nach dem Aderlaß.

Adrenalin- ver- dünnung	1. Messung am 4. VII. 1921		2. Messung am 6. VII. 1921		3. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %
1: 50000	180—206	+ 13	156—204	+ 32	90—186	+ 102
1: 100000	180—210	+ 15	—	—	90—132	+ 45
1: 150000	170—186	+ 9	—	—	—	—

Adrenalin- ver- dünnung	1. Messung am 4. VII. 1921		2. Messung am 6. VII. 1921		3. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steige- rung in %
1: 200000	176—188	+ 6	150—176	+ 17	80—154	+ 92
1: 200000	—	—	170—210	+ 20	—	—
1: 400000	—	—	160—184	+ 15	—	—
1: 500000	—	—	160—172	+ 10	—	—
1: 600000	—	—	160—176	+ 10	—	—
1: 1000000	—	—	—	—	108—120	+ 12
1: 1500000	—	—	—	—	92—100	+ 8
Grenzwert:	1: 200000		1: 6—800000		1: 1500000	
Mittlere Steigerung:	nach 1: 100000		nach 1: 400000		—	

Versuch 12.

Erste Messung am 7. VII. 1921; danach Blutentnahme von 20 cem;
zweite Messung am 8. VII. 1921, 24 Stunden später.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 7. VII. 1921		2. Messung am 8. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 20000	170—210 (H)	+ 23	106—190	+ 30
1: 50000	158—188	+ 20	106—136	+ 29
1: 75000	160—172	+ 7	—	—
1: 100000	160—170	+ 6	90—112	+ 24
1: 200000	—	—	106—120	+ 13
1: 400000	—	—	106—112	+ 5
Grenzwert:	1: 100000		1: 400000	
Mittlere Steigerung:	nach 1: 50000		nach 1: 100000	

Versuch 13.

Erste Messung am 11. VII. 1921; danach Blutentnahme von 20 cem;
zweite Messung 48 Stunden später, am 13. VII. 1921.

Adrenalin- verdünnung	1. Messung am 11. VII. 1921		2. Messung am 13. VII. 1921	
	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %	Blutdruck vor und nach der Injektion in mm	Steigerung in %
1: 10000	182—218 (H)	+ 20	110—180 (H)	+ 63
1: 20000	178—208	+ 17	112—176	+ 55
1: 50000	180—186	} ohne sichere Wirkung	116—146	+ 25
1: 50000	182—188		—	—
1: 100000	180—186		114—136	+ 19
1: 150000	—	—	102—118	+ 16
1: 200000	—	—	110—118	+ 7
			108—118	+ 9
Grenzwert:	1: 50000		1: 200000	
Mittlere Steigerung:	nach 1: 20000		nach 1: 100000	

Es bleibt noch die Frage zu besprechen, in wie weit etwa eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit dadurch vorgetäuscht sein kann, daß bei den verschiedenen Versuchen das gleiche Tier verschiedene Anfangsdrucke hatte. Dagegen ist anzuführen, daß unter den sechs Caseosanversuchen der Blutdruck zweimal gleichgeblieben, zweimal um etwa 40 mm Quecksilber höher und zweimal um etwa 20—30 mm niedriger war als in den Normalversuchen; die Resultate sind aber gleichsinnig. In den drei Aderlaßversuchen war der Blutdruck allerdings sehr erheblich niedriger gegenüber den Normalversuchen; ob das zu einer erhöhten Adrenalinwirkung führen muß, ist nicht sicher; Storm van Leeuwen bespricht in seiner Arbeit gerade die umgekehrte Möglichkeit.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß die Adrenalinempfindlichkeit nach Zuführung arteigenen Serums in geringerem Grade, nach Caseosanbehandlung und nach Aderlaß in ausgeprägter Weise zunimmt, daß also diese als Beispiele unspezifischer Reize gewählten Eingriffe ausnahmslos zu einer Steigerung der Adrenalinwirkung, d. h. zu einer erhöhten Erregbarkeit der vasomotorischen Endapparate geführt haben.

B. Steigerung der Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion durch die Vorbehandlung¹⁾.

Daß beim Hunde die Pilokarpinwirkung auf den Speichelfluß bei geeigneter Methodik genügende Konstanz aufweist, hat Cushny²⁾ bei Gelegenheit seiner Versuche über die quantitative Auswertung der Sekretionshemmung durch die Glieder der Atropingruppe nach-

1) Die Versuchsreihen sind ausführlich in den Dissertationen von Steuerwald (1921), Marx und Becker (1922) beschrieben.

2) Cushny, Journ. of pharm. and exp. therap. 1920, Bd. 15, S. 105.

gewiesen. Nach seinem Vorgange benutzten auch wir Hunde mit Dauerfisteln. Es standen uns drei Tiere zur Verfügung, die Herr Professor Enderlen für uns zu operieren die Güte hatte. Die Verlegung der Öffnung des Ausführungsganges einer Submaxillaris vom Mundboden nach außen war vor Beginn der Versuche reaktionslos verheilt. Es wurde zunächst festgestellt, wie eine bestimmte Dosis Pilokarpin normalerweise die Speichelsekretion beeinflusste.

In gewogenen Wattebäuschchen (in Wiegegläschen) wurde nach der subkutanen Pilokarpininjektion der jeweils innerhalb 5 Minuten abgesonderte Speichel aufgesaugt und die Gewichtszunahme bestimmt. Nach dem Vorgange Cushnys wurde in dieser Weise die Gesamtspeichelmengen innerhalb 50 Minuten in zehn Portionen bestimmt. Auch bei zeitlich weit auseinanderliegenden Versuchen waren bei gleicher Pilokarpindosis die Speichelmengen ausreichend konstant. Doch war es notwendig, stets völlig gleiche Versuchsbedingungen innezuhalten. Die Fütterung mußte einigermaßen gleichmäßig und in genauem zeitlichen Abstände vor dem Versuche erfolgen. Der Versuchsraum mußte ruhig sein, um psychische Eindrücke auf die Tiere fernzuhalten. Die Pilokarpindosis mußte so gewählt werden, daß keine Brechwirkung eintrat. Wenn es trotzdem in einzelnen Versuchen zu Erbrechen kam, so mußten diese ausgeschaltet werden, weil dabei die Speichelmengen enorm anstieg. Es sei noch nebenbei erwähnt, daß in den heißen Sommermonaten die Normalwirkung schon kleiner Pilokarpingaben stärker war als in dem vorhergegangenen Winter, sowohl bei dem einen Tier, an dem im Winter und im Frühjahr je eine Versuchsreihe vorgenommen war, als bei zwei in der kühleren Jahreszeit vorher nicht benutzten Tieren; möglicherweise hängt das mit der Wärmeregulation zusammen, die ja bei Hunden in weitem Umfange durch die Wasserverdunstung von der Zunge erfolgt.

Versuchsreihe 1.

Nachdem in der Zeit vom 10. XII. 1920 bis 14. I. 1921 fünfmal die Wirkung von 5 mg Pilokarpin bei einem Hunde von 6 kg Gewicht festgestellt war, bekam das Tier vom 21. I. 1921 ab zunächst acht Tage lang — bis 28. I. 1921 — täglich 1 ccm Caseosan subkutan; dann wurde nach einer viertägigen Pause wieder vom 2. bis 10. II. 1921 Caseosan gegeben. Die Versuche fielen auf die Tage der 1., 4., 8., 10. und 16. (letzten) Injektion. Die Hauptsteigerung zeigte sich erst in der Nachperiode. Die Versuche wurden fortgesetzt, bis die Pilokarpinwirkung wieder zur Norm zurückgekehrt war.

Wie die erste Kurve zeigt, läßt sich der ganze Versuch in vier Perioden gliedern:

1. Vorperiode (normal) im Einzelversuch durchschnittlich	22,2 g	Speichel
2. Periode während der Caseosanbehandlung durchschnittlich	23,2 »	»
3. Periode, die ersten 6 Wochen nach Aussetzen der Behandlung	30,2 »	»
4. Nachperiode im dritten Monat nach der Behandlung	20,4 »	»

Die vierte Versuchsperiode — etwa 10 Wochen nach Abschluß der Caseosanbehandlung — ergab also wieder die gleiche Pilokarpinwirkung, gemessen an der Speichelmenge innerhalb 50 Minuten, wie die Normalperiode. Während der Caseosanbehandlung selbst war die Steigerung nur unbedeutend, in den ersten 6 Wochen nach der Behandlung betrug sie etwa 50%. Daß während der Caseosanbehandlung die Erregbarkeit kaum gesteigert war, läßt sich vielleicht auf Grund von Erfahrungen erklären, die Freund über das Bestehen eines zweiphasischen Verlaufes, d. h. einer anfänglich entgegengesetzten Wirkung der Zellzerfallsstoffe auf den Tonus der Gefäßwände gemacht hat. Nimmt man einen ähnlichen Gegensatz der unmittelbar im Anschluß an die Injektion auftretenden Veränderung und der späteren Nachwirkung auch für die Speichelsekretion an, so wird das Ergebnis verständlich (Kurve 1).

Kurve 1. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Caseosan. Bis *a* Normalversuche, von *b*—*c* Versuche während der Caseosanbehandlung, von *c* ab Versuche nach Abschluß der Behandlung.

(Hier, wie in den folgenden Kurven, sind auf der Abszisse die Tage seit Beginn der Versuchsreihe, auf der Ordinate die Speichelmengen der Einzelversuche an den betreffenden Versuchstagen eingetragen.)

Prinzipiell gleiche Ergebnisse hatten zwei Versuche mit intra-venöser Injektion von arteigenem Serum.

Versuchsreihe 2.

In der Zeit vom 8. VI. 1921 bis 1. VII. 1921 wurde in fünf Normalversuchen die Speichelmenge innerhalb 50 Minuten nach der Injektion von 2 mg Pilokarpin auf etwa 16 ccm festgestellt. Am 18. VII. 1921 wurde

am Vormittag 10 ccm Serum intravenös injiziert. Der erste Versuch am Nachmittag des gleichen Tages zeigt noch normale Pilokarpinwirkung. Der weitere Verlauf der Versuchsreihe, den die zweite Kurve zeigt, ergab eine allmähliche, aber nicht kontinuierliche Steigerung der Speichelmenge bis zu dem Höchstwert von 30 ccm Speichel, der am 24. Tage nach der Serumdarreichung erreicht war. Darauf sank in der nächsten Woche die Erregbarkeit rasch wieder ab und hielt sich im zweiten und dritten Monat nach der Injektion auf der gleichen Höhe wie in der Normalperiode (Kurve 2).

Kurve 2. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit arteigenem Serum. Bis a Normalversuche, bei b erste Messung nach Serum-injektion.

Versuchsreihe 3.

Zu diesem Versuche diente der gleiche Hund, der beim ersten Versuche benutzt war. In den Normalversuchen war sehr auffallend die erheblich höhere Empfindlichkeit des Tieres, verglichen mit den normalen Perioden des ersten Versuches. In der Zeit vom 7. bis 15. VII. 1921 wurde schließlich mit der gegen den Winterversuch stark herabgesetzten Dosis von 2 mg Pilokarpin eine durchschnittliche Speichelmenge von 24 ccm erreicht. Am 19. VII. 1921 wurden 10 ccm Serum intravenös gegeben. Am Tage der Injektion und 3 Tage später war die Pilokarpinwirkung vielleicht ein wenig stärker als in der Vorperiode, sank dann erheblich unter den normalen Wert und stieg später kontinuierlich an bis zu einem Gipfel am 20. Tage nach der Seruminjektion. Dabei wurde der Höchstwert von 33 g Speichel in der Versuchszeit gefunden. Auch bei diesem Hunde sank die Erregbarkeit sehr schnell ab, wie die dritte Kurve zeigt, und war im zweiten und dritten Monat nach der Seruminjektion wieder normal — bei dem letzten Versuche sogar etwas tiefer als in der Vorperiode (Kurve 3).

Als dritte Art der Vorbehandlung wählten wir auch für die Speichelversuche den Aderlaß.

Kurve 3. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit arteigenem Serum. Bis a Normalversuche, bei b erste Messung nach Serum-injektion.

Versuchsreihe 4.

In der Normalperiode vom 23. VI. 1921 bis 14. VII. 1921 fand sich eine durchschnittliche Speichelmenge von etwa 16 g auf 1,5 mg Pilokarpin.

Kurve 4. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Aderlaß. Bis a Normalversuche, bei b erste Messung nach Aderlaß.

Am 19. VII. 1921 wurden durch Venenpunktion 50 ccm Blut entnommen. In der Folgezeit trat wiederum eine allmähliche Steigerung der Pilokarpinwirkung ein, und zwar hat die vierte Kurve, wie nach der Seruminjektion, einen diskontinuierlichen Anstieg; die höchste Empfindlichkeit bestand auch hier wieder am 21. Tage nach dem Aderlaß, bei einer Speichelmenge von 26,4 g. Sie sank dann nach Überschreitung des Gipfels in wenigen Tagen zur Norm und blieb im zweiten und dritten Monat nach dem Aderlaß annähernd normal (Kurve 4).

Versuchsreihe 5.

Diesem Versuche diente wieder der gleiche Hund wie im ersten Versuch. Er hatte in der Normalperiode am 29. IV. 1921 und am 4. V. 1921 auf 5 mg Pilokarpin, also auf die gleiche Menge wie in der ersten Versuchsreihe, 22 g Speichel im Einzelversuch, ein Zeichen, daß die Empfindlichkeit die gleiche geblieben war wie in der Normalperiode und in der Nachperiode der ersten Versuchsreihe. Am 11. V. 1921 wurden 50 ccm Blut entnommen. Im Anschluß an den Aderlaß zeigt die fünfte Kurve wieder eine deutliche Steigerung der Pilokarpinwirkung, die am 11. Tage mit 28,3 g Speichel den Höhepunkt erreicht. Auch hier folgt, wie in den vorigen Versuchen, ein steiles Absinken mit einer Nachschwankung. Vielleicht ist in diesem Versuche der eigentliche Gipfel der Kurve durch Zufall nicht getroffen worden, da wir die Versuchsreihe am 20. Tage abbrechen mußten (Kurve 5).

Kurve 5. Pilokarpinwirkung auf die Speichelsekretion nach Vorbehandlung mit Aderlaß. Bis *a* Normalversuche, bei *b* erste Messung nach Aderlaß.

Die Versuche, die Pilokarpinwirkung durch unspezifische Reize zu beeinflussen, ergeben demnach das gleiche Resultat, wie wir es bei den Versuchen über die Adrenalinempfindlichkeit erhielten.

III.

Die beiden als Beispiele gewählten Versuchsanordnungen beweisen, daß unspezifische Reize in geeigneter Dosierung die Erregbarkeit vegetativer Organe erhöhen. Als Angriffspunkt dieser Erregbarkeitssteigerung sehen wir die Endapparate des autonomen Nervensystems an. Dafür spricht, daß es sich bei unseren Versuchen gerade um zwei typische Nervenendgifte dieses Systems handelt. Doch läßt sich dieser Angriffspunkt aus den mitgeteilten Tatsachen nicht streng beweisen, da auch eine direkte Umstimmung der Erfolgsorgane bei gleichbleibender Innervation zur Steigerung führen kann. Andere Versuche am Gefäßpräparat des Frosches machen es aber wahrscheinlich, daß die nach unspezifischen Reizen im Blute kreisenden Substanzen, die wir als Ursache der Erregbarkeitsänderung ansehen, in der Tat auf die Nervenendapparate wirken; denn sie verlieren nach vorheriger Atropinisierung des Froschpräparates ihre vasokonstriktorische Wirkung, verhalten sich also darin wie das Adrenalin, während Barytsalze auch nach Atropin wirksam bleiben. Dadurch wird bewiesen, daß die wirksamen Zerfallsprodukte ebenso wie Adrenalin entfernter vom Erfolgsorgan angreifen als die Bariumionen, jedenfalls also noch an einem Teile des Nervenendes im weitesten Sinne.

Daß die Wirkung der unspezifischen Reize auf indirektem Wege zustande kommt, muß man schon aus ihrer langen Dauer schließen. Besonders auffallend ist diese Nachwirkung von Caseosanbehandlung, Bluttransfusion und Aderlaß auf die Erregbarkeit der Speicheldrüse durch Pilokarpin. Sie dauert mehrere Wochen bis zu zwei Monaten an. Die Nachwirkung der Vorbehandlung auf die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße haben wir zeitlich nicht bis zu Ende verfolgt; jedenfalls ist auch die Erregbarkeitssteigerung für Adrenalin bis zur Dauer von einer Woche nachgewiesen. Diese lange Dauer der Wirkung läßt sich gut mit der Hypothese vereinigen, daß sie von Produkten eines Zellzerfalles ausgeht, zu dem die unspezifischen Reize den Anstoß geben. Die lange Nachwirkung würde danach zur Voraussetzung haben, daß die als Ursache der Reaktionsänderung angenommenen Zellzerfallsprodukte sehr lange Zeit zirkulieren. Dies hat sich in der Tat für die milzbrandfeindlichen Stoffe des Kaninchen-

blutes nachweisen lassen (Dresel und Freund¹⁾), und aus anderen Erfahrungen geht hervor, daß deren Nachweisbarkeit beim Kaninchen mit anderen Wirkungen des Zellzerfalls parallel geht. Demnach muß man annehmen, daß der einmalige Reiz, den z. B. ein Aderlaß setzt, eine langdauernde Nachwirkung auf die dissimilatorischen Prozesse auslösen kann. In ähnlichem Sinne scheinen auch die klinischen Erfahrungen bei der therapeutischen Anwendung unspezifischer Reize zu sprechen.

Über die chemische Natur der Zellzerfallsprodukte, mit deren Zirkulieren wir die Reaktionsänderung in Zusammenhang bringen, kann man bisher nichts aussagen. Nur ihre Alkohollöslichkeit ist durch Freund festgestellt. Man wird also an »Lipoide« z. B., an Phosphatide oder alkohollösliche Produkte des Eiweißabbaues, vor allem an die proteinogenen Amine zu denken haben. Dagegen wird durch den Befund der Alkohollöslichkeit die Beteiligung von höheren Spaltungsprodukten des Eiweißes, die sonst physiologisch sehr wirksam sind, unwahrscheinlich. In ihrer pharmakologischen Wirkung sind die nach unspezifischen Reizen im Blute kreisenden Substanzen am ehesten den biogenen Aminen vergleichbar. Doch ist damit über ihre Herkunft aus Eiweiß oder etwa aus Phosphatiden, unter deren Spaltprodukten einige, wie das Sphingosin, chemisch definiert sind, nichts ausgesagt.

Auch über die Beziehungen der wirksamen Substanzen zu einer Zustandsänderung der Blutkolloide nach unspezifischen Reizen läßt sich nichts Bestimmtes aussagen. Wie schon Freund auseinandergesetzt hat (a. a. O., S. 273/274), sind die sicher nachgewiesenen Änderungen der Blutkolloide durchaus vereinbar mit dem Befunde der Extrahierbarkeit wirksamer Abbaustoffe. Zwei Auffassungen sind dabei möglich. Es kann die größere Labilität der Blutkolloide die Entstehung der Zerfallsprodukte veranlassen, oder aber das Auftreten der letzteren bewirkt eine Änderung des Milieus und damit des Zustandes der Kolloide. Die Tatsache, daß man die wirksamen Stoffe extrahieren und an überlebenden Testobjekten ihre charakteristischen Reaktionen erhalten kann, spricht im Sinne ihrer primären Bedeutung. Ob ihre Wirkung auf die funktionierenden Gebilde dann in letzter Linie chemisch oder durch eine physikalische Einwirkung auf die Kolloide in den Zellen selbst zu erklären ist, läßt sich hier wie bei so vielen pharmakologischen Agentien nicht entscheiden.

Aus unseren Versuchen lassen sich etwa die folgenden Schlußfolgerungen ziehen. Die veränderte Reaktion auf gut dosierbare Nervenendgifte des autonomen Systems (Adrenalin, Pilokarpin) kennzeichnet einen Zustand von »Allergie«, der nach unspezifischen Reizen (Caseosan, Aderlaß, Blutinjektion) entsteht. Die Reaktionsänderung ist von auffallend langer Dauer. Nimmt man an, daß sich

1) Dresel und Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 91, S. 317.

die Erregbarkeit des autonomen Nervensystems für die normalen adäquaten Reize in der gleichen Weise ändert, wie wir es für die Wirksamkeit der Gifte dartun konnten, so wird bei seiner Bedeutung für fast alle Organfunktionen die Vielgestaltigkeit der nach unspezifischen Reizen klinisch beobachteten Erscheinungen verständlich. Die Vorbehandlung der Tiere bewirkt nach unserer Auffassung diese Umstimmung dadurch, daß sie Zellzerfallsprodukte von ungemein vielseitiger Wirksamkeit entstehen läßt. Je nach der Stärke der angewandten Reize und je nach dem zeitlichen Verlaufe der durch den Reiz ausgelösten Reaktion kann diese Wirksamkeit wechseln. Unter der Einwirkung der Zellzerfallsprodukte ändert sich die Reaktion auf physiologische Reize, aber auch die auf krankheiterregende Gifte und Arzneimittel.

In unseren Versuchen wurden Adrenalin und Pilokarpin als Reagentien auf die Umstimmung der Organe benützt. Die dabei nachgewiesene Steigerung der Reaktionsfähigkeit muß auch für die therapeutische Anwendung anderer Arzneimittel von Bedeutung sein. Alle Vorgänge, die ähnlich wirken wie unspezifische Reize, z. B. vorangegangene Infektionen¹⁾ oder andere pathologische Zustände, denen eine Steigerung der Abbauprozesse gemeinsam sein dürfte, würden danach zu atypischen Arzneiwirkungen, zur Entstehung von zeitweiliger Überempfindlichkeit führen können. Wir denken dabei an Fälle, für die in gleicher Weise wie nach den von uns angewandten Methoden der Vorbehandlung das Zirkulieren von Zellzerfallsstoffen mit Hilfe ihrer charakteristischen Wirkungen nachgewiesen ist, z. B. an die Coccidiose der Kaninchen und an verschiedene Krankheitszustände beim Menschen, für die der Nachweis im strömenden Blute gelang. Doch liegen über den Zusammenhang dieser Befunde mit abnormen Arzneiwirkungen noch keine Beobachtungen vor.

Andererseits wäre auch daran zu denken, die Wirksamkeit von Arzneimitteln durch Steigerung der Reaktionsfähigkeit ihrer Angriffspunkte mit Hilfe unspezifischer Reize (Aderlaß, Eigenblutbehandlung) zu verstärken²⁾. Für die praktische Durchführung bedeutet vorläufig die Unsicherheit der Dosierung bei der Reiztherapie ein Hindernis.

1) Wir erinnern z. B. an die gesteigerte Reaktionsfähigkeit Tuberkulöser auf unspezifische Reize. Moro hat schon 1908 seine Befunde über Tuberkulinüberempfindlichkeit als »nervöse Allergie« der Haut gedeutet. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 39.

2) Vielleicht gehören hierher die Mitteilungen von v. Steijskal (Wiener klinische Wochenschrift 1921) über die Verwendbarkeit intravenöser Zuckerinjektionen bei der Digitalistherapie und bei Narkose.

Auch die Änderung von Krankheitssymptomen ist im Rahmen unserer Auffassung verständlich; in ihr kommt die Umstimmung durch unspezifische Reize zum Ausdruck. Eine solche Änderung kann je nach Lage des Einzelfalles heilsam, aber auch unerwünscht sein. Die Bezeichnung als »allgemeine Leistungssteigerung« kennzeichnet also das Wesen der Vorgänge nicht genügend. Eine wesentliche und erweisbare Folge unspezifischer Reize ist jedenfalls die Umstimmung der Reaktionsfähigkeit.