XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte.

II. Mitteilung.

Von

Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen,

Direktor des pharmako-therapeutischen Instituts der Reichsuniversität Leiden

und

M. v. d. Made.

(Mit 6 Kurven im Text.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ haben Storm van Leeuwen und van den Broeke nachgewiesen, daß in dem Serum verschiedener Tiere Stoffe vorkommen, welche die Wirkung eines Alkaloids (Pilocarpin) auf den überlebenden Katzendarm verstärken, und zugleich fanden sie, daß eine ebensolche fördernde Wirkung auch dem Cholesterin, dem Zerebron, dem Pepton Witte und in bestimmten Fällen dem Lezithin zukommt. Wir erachteten es nun von Interesse, zu untersuchen, ob bei der Einwirkung von Giften auf das intakte Tier ebenfalls die Vermittlung derartiger, wirkungsverstärkender Stoffe eine Rolle spielen kann. Gleichzeitig wollten wir ermitteln, inwiefern die Anwesenheit hemmender Stoffe auf die Giftwirkung bei dem ganzen Tier von Einfluß sein kann. Als erstes Objekt wählten wir die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei der Katze und beim Kaninchen. Wir taten dies, weil — wie übrigens aus der Literatur schon bekannt ist —, nacheinanderfolgende Adrenalininjektionen bei der Katze und dem Kaninchen jedesmal eine Blutdrucksteigerung von sehr konstanter Größe ergeben, so daß quantitative Untersuchung hier sehr bequem möglich ist. Ehe wir aber dazu übergehen, die allgemeinen Resultate dieser Untersuchung zu beschreiben, möchten wir erst den Verlauf eines einzelnen Ver-

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

suches mitteilen, und zwar des ersten Versuches, den wir in dieser Richtung anstellten.

Wir heben diesen Versuch besonders darum hervor, weil er in einer ganzen Serie von 50 anderen Versuchen der einzige war, der gerade einen solchen Verlauf hatte, und weil er uns von theoretischer Bedeutung zu sein schien. In diesem Versuche wurde die Wirkung von Adrenalin auf die dekapitierte Katze untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß die kleinste Dosis, die eine deutliche Steigerung (von 14 mm Hg) bei diesem Tiere ergab, 0,1 mg intravenös verabfolgtes Adrenalin war. Schon hier sei bemerkt — worauf wir später

Kurve 1. Dekapitierte Katze. Blutdruck. Anormale Reaktion auf Adrenalin und Adrenalinserum. *a* 0,1 mg Adrenalin in NaCl. *b* 0,1 mg Adrenalin in Menschenserum (0,1). *c* 1 ccm Menschenserum. *d* 0,1 mg Adrenalin in NaCl. *e* 0,1 mg Adrenalin in Menschenserum.

zurückkommen —, daß dies für eine Mindestwirkung eine außerordentlich große Dosis ist. Wie erwähnt, ergaben diese 0,1 mg Adrenalin eine Blutdruckerhöhung von 14 mm Hg, in anderen Fällen von 12, 16 und einmal sogar von 28 mm Hg (Kurve 1 *a*).

Nachdem sich also gezeigt hatte, daß 0,1 mg. — in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöstes — Adrenalin eine konstante Wirkung besaß, wurde aufs neue 0,1 mg Adrenalin desselben Stoffes injiziert; aber diese Menge war vorher mit einem kleinen Quantum (0,1 ccm) Menschenserum vermischt. Die Folge war (siehe Kurve 1 *b*) eine sehr starke Blutdruckerhöhung, die das Vielfache derjenigen betrug, die durch 0,1 mg Adrenalin allein hervorgerufen wurde. Bei folgenden Injektionen wurde nun zunächst allein ein ganzes Kubikzen-

timeter Menschenserum verabfolgt, um zu zeigen, daß dieses an sich nur eine sehr geringe blutdruckerhöhende Wirkung hat; (Kurve 1*e*). Danach wurde wieder 0,1 mg Adrenalin in physiologische Kochsalzlösung gegeben, das nur eine Blutdrucksteigerung von 12 mm Hg bewirkte (Kurve 1*d*). Dann folgte aufs neue eine Dosis von 0,1 mg Adrenalin mit Menschenserum, und wiederum trat die sehr starke blutdrucksteigernde Wirkung in die Erscheinung (Kurve 1*e*). Ebenso wurde durch die nächste Darbietung von 0,05 mg Adrenalin mit Serum noch eine sehr bedeutende Blutdruckerhöhung erzielt (Kurve 1*f*), und schließlich zeigte sich, daß 0,01 mg Adrenalin und Serum (Kurve 1*g*) eine noch größere Blutdrucksteigerung hervorrief als 0,1 mg Adrenalin ohne Serum. Während in anderen Fällen die Mindestdosis Adrenalin, auf welche eine dekapitierte Katze reagiert, zwischen 0,005 und

Kurve 1. Dekapitierte Katze. Blutdruck. Anormale Reaktion auf Adrenalin und Adrenalinserum. *f* 0,05 mg Adrenalin in Menschenserum. *g* 0,1 mg Adrenalin und frisches Katzenserum. *h* 0,01 mg Adrenalin in Menschenserum; 0,1 mg Adrenalin in NaCl.

0,0005 mg liegt, war durch die Hinzufügung von Menschenserum die Empfindlichkeit für Adrenalin dieser sich abnormal verhaltenden Katze zu normalen Werten zurückgebracht. Frisches Katzenserum hatte in diesem Versuch eine schwächere Wirkung als Menschenserum (Kurve 1*h*). Schon aus diesem ersten Versuch hatte sich uns also mit großer Deutlichkeit gezeigt, daß zweifelsohne die Möglichkeit besteht, daß im Menschenserum Stoffe vorkommen, welche die Wirkung von Adrenalin auf die dekapitierte Katze sehr erheblich verstärken. Auffallend ist es nun aber, daß wir in einer Reihe von 50 anderen Versuchen niemals dieselbe Wirkung wieder erzielt haben. Was die Ursache hiervon ist, läßt sich sehr schwer sagen. Wir wußten beim Ausführen des ersten Versuches natürlich noch nicht, daß dieser sich als ein Ausnahmefall darstellen werde und haben daher nicht speziell darauf geachtet, in welcher Hinsicht diese Katze nun gerade von anderen

abweichen könne; namentlich ist nicht darauf geachtet worden, ob es ein weibliches oder eventuell ein kastriertes männliches Tier war und ebensowenig wurden die Organe der inneren Sekretion eingehend untersucht; dies alles muß also dahingestellt bleiben, und es genüge die Bemerkung, daß in den 50 anderen Fällen niemals eine solche starke Wirkung erzielt wurde. Um zu ermitteln, ob vielleicht diese Katze mit ihrer abnormalen Reaktion ein kastriertes Tier gewesen war, haben wir nachträglich bei einem Kater erst die Empfindlichkeit für Adrenalin bestimmt (Minimum der wirksamen Dosis 0,0005 mg Adrenalin), dann das Tier kastriert und es drei Wochen später wieder untersucht. Die Empfindlichkeit für Adrenalin war dann noch dieselbe wie vorher.

In einer Hinsicht wich die Katze, welche die abnormale Reaktion auf Menschenserum zeigte, fraglos von allen anderen untersuchten Tieren ab, nämlich darin, daß die Mindestdosis Adrenalin, die bei diesem Tiere gerade imstande war, eine deutliche Blutdruckerhöhung zu verursachen, ungemein groß war (nämlich 0,1 mg Adrenalin), während bei fast allen andern untersuchten Tieren diese Mindestdosis zwischen 0,005 und 0,0005 liegt, Dosen also, die 20—200 mal kleiner als die erstgenannten sind. Wie dem auch sein möge, in jedem Fall hatte sich doch aus dieser Untersuchung gezeigt, daß im Prinzip die Auffassung richtig ist, daß der Einfluß, den das Adrenalin auf den Blutdruck bei dem Tiere ausüben wird, nicht nur von der Dosis Adrenalin und der Empfindlichkeit der spezifischen Organe abhängt, sondern zugleich von dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Stoffen im Serum des Tieres, welche die Adrenalinwirkung beeinflussen, in diesem Falle fördern. Wir haben gleichzeitig untersucht, ob das Serum auch Stoffe enthält, welche die Adrenalinwirkung hemmen können; solche Stoffe aber haben wir bisher nicht entdecken können.

Wie erwähnt, haben wir außer in dem einen genannten Fall niemals mit einer Kombination von Serum und Adrenalin eine stärkere Wirkung erzielt als mit dem Adrenalin allein. Auf Grund der in der ersten Mitteilung vermeldeten Untersuchung über die Wirkung von Pilokarpin auf den überlebenden Darm und über die Verstärkung dieser Wirkung durch Pepton Witte meinten wir aber, daß es erwünscht sein werde, auch die Wirkung von Pepton in dieser Hinsicht auf den Blutdruck bei der Katze zu untersuchen.

Der Einfluß von Pepton Witte selbst auf den Blutdruck bei der Katze und dem Kaninchen ist schon längst bekannt. Bereits häufig ist in der Literatur nachgewiesen, daß nach Injektionen ziemlich großer Mengen Pepton (300 — 500 mg per Kilogramm Tier) bei Katzen

und Hunden eine starke Blutdruckabnahme mit eventuellem Herzstillstand folgt. Diese Wirkung fanden wir auch bei den größeren Dosen Pepton wieder. Wesentlich aber ist, daß, wie sich uns zeigte, sehr kleine Mengen Pepton, nämlich 10, zuweilen 100 mal kleinere Mengen als die, welche den Tod herbeiführen, imstande sind, die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze zu verstärken, wie dies u. a. aus Kurve 2 ersichtlich ist. Hier ergab 0,01 mg Adrenalin zweimal nacheinander verabfolgt, eine Blutdrucksteigerung von 14 bzw. 16 mm Hg (*a, b*). Nach Injektion von 0,1 ccm 1% iges Pepton Witte ergab dieselbe Adrenalinmenge eine Steigerung von 18 bzw. 22 mm Hg (*c, d*), und nachdem noch einige Male Pepton injiziert war, bewirkte 0,001 mg Adrenalin eine Erhöhung von 20, 20, 22, 20 und darauf von 30 mm Hg (*e—h*). Dies ist also zwar eine geringe aber doch deutliche Zunahme der Blutdrucksteigerung und zugleich hat — wie dies

Kurve 2. Einfluß von Pepton Witte auf den Blutdruck bei der dekapitierten Katze. Steigerung durch Adrenalin.

als Regel in solchen Fällen vorkommt — die Abnahme, die bei den ersten Adrenalindosen stets auf die Zunahme folgte, aufgehört. Es muß hier — in Zusammenhang mit einem später zu nennenden Umstände — gleich darauf hingewiesen werden, daß im Anfang des Versuches, als also das Adrenalin noch eine geringere Wirkung hatte, der Ausgangsblutdruck 90—84 mm Hg war, während dieser später, als die Adrenalinwirkung stärker war, 106—100 mm Hg betrug, also höher war. Die Zunahme der Adrenalinwirkung durch Pepton Witte konstatierten wir in sechs untersuchten Fällen fünfmal. Außer bei der dekapitierten Katze haben wir diese Wirkung von Pepton Witte auch bei dem narkotisierten und bei dem dezerebrierten Kaninchen untersucht; in beiden Fällen stellten wir zwar dann und wann eine geringe Zunahme fest; aber im allgemeinen war der Einfluß des Peptons auf die Adrenalinwirkung bei dem Kaninchen sehr gering. Natürlich ist hier nur von kleinen Dosen die Rede; verabfolgt man

große Mengen Pepton, dann erhält man sowohl bei der Katze als bei dem Kaninchen meistens erst ein Stadium, in welchem Adrenalin minder Effekt hat als vorher, darauf ein solches, in dem Adrenalin in kleinen Dosen überhaupt nicht mehr wirkt, und endlich stellt sich ein Zustand ein, in welchem der Blutdruck des Tieres infolge der Peptoninjektion sinkt und schließlich Herzstillstand eintritt. Außer dieser Wirkung von Pepton auf die Adrenalinblutdruckerhöhung haben wir auch den Einfluß von Peptoneinspritzungen auf die Wirkung von Cholin untersucht. Dieser letztere Stoff ruft wie bekannt in kleinen Dosen ein Sinken, in größeren Dosen (nach Atropinverabreichung) ein Steigen des Blutdrucks hervor. Wir haben nun den Einfluß von Pepton auf die Blutdruckvermindernde Wirkung kleiner Dosen Cholin bei der Katze und beim Kaninchen untersucht, fanden diesen jedoch nicht nennenswert. Es schien indessen, daß nach Verabreichung von Pepton oder des Dialysates von Pepton die durch Cholin verursachte Blutdruckabnahme geringer wurde. Einmal stellte sich statt einer Abnahme eine geringe Zunahme ein. Da wir nun als wesentlichstes Resultat die Wirkung von Pepton auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze betrachten, haben wir diese Wirkung als Grundlage für nähere Untersuchung genommen.

Wir untersuchten an erster Stelle, ob diese Wirkung des Pepton Witte allen Bestandteilen dieses Stoffes zukommt oder ob sich vielleicht aus dem Pepton Bestandteile abscheiden lassen würden, welche diese Wirkung in sehr spezifischem Maße besitzen. Letzteres war tatsächlich der Fall. Wir haben nämlich Pepton Witte in Dialysierhülsen gegen Wasser dialysiert und darauf das Dialysat nach vorangegangener Eindampfung desselben untersucht. Bei der Eindampfung sorgten wir dafür, daß die Temperatur auf nicht mehr als 70–80° stieg. Wurde nun der Einfluß dieses Dialysates auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze untersucht, dann zeigte sich, daß es eine sehr stark fördernde Wirkung besaß, wie aus Kurve 3 ersichtlich ist. Hier bewirkte eine mehrmals nacheinander in eine Vene eingespritzte Dosis von je 0,005 mg Adrenalin eine Blutdrucksteigerung von bzw. 44, 32, 44 und 36 mm Hg (Kurve 3a).

Nach Injektion von 1 ccm des Peptondialysates, das per ccm etwa 1 mg Stickstoff enthielt, ergab Injektion derselben Adrenalinmenge (0,005 mg) eine Blutdruckzunahme von 70 mm Hg (Kurve 3b). Eine kurz danach erfolgende Injektion bewirkte wieder eine Erhöhung, welche in dieselbe Zone fiel wie vor der Dialysateinspritzung, nämlich 38 (Kurve 3c). Nach abermaliger Dialysateinspritzung führte das Adrenalin eine Blutdruckerhöhung von 66 mm Hg herbei (Kurve 3d).

die später wieder auf den ursprünglichen Wert 38 sank. Insgesamt haben wir an der dekapitierten Katze sieben Versuche über die Wirkung des Dialysates¹⁾ von Pepton auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin angestellt, und in sechs Fällen erhielten wir ein positives Resultat, nur in einem Falle ein negatives.

Da sich gezeigt hatte, daß, wie in der ersten Mitteilung vermeldet ist, Pepton auf den überlebenden Darm eine andere Wirkung ausübt als das Dialysat, erachteten wir es angebracht, außer der Wirkung des Dialysates auch diejenige des Rückstandes nach Dialysierung zu untersuchen, wobei sich gegen unsere Erwartung herausstellte, daß dieser Rückstand im Prinzip dieselbe Wirkung hat wie das Dialysat selbst. Es ist natürlich schwierig, mit einem derartig komplizierten Stoff wie Pepton Witte, genaue quantitative Bestimmungen vorzunehmen, aber aus unseren Versuchen hat sich doch

Kurve 3. Einfluß eines Dialysates von Pepton Witte auf die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin bei der dekapitierten Katze.

wohl gezeigt, daß die verstärkende Wirkung des Adrenalins auf die Blutdrucksteigerung vor allem dem Dialysat zukommt, dagegen in geringerem Maße dem Rückstande und dem Pepton Witte selbst.

Wir haben in den oben erwähnten Versuchen absichtlich mit dekapitierten und dezerebrierten Tieren gearbeitet, weil dadurch eine Narkose vermieden werden konnte. Das Ausschalten der letzteren geschah auf Grund folgender Erwägungen: Es ist bekannt, daß die Erscheinungen, die man beim anaphylaktischen Schock erhält, stark mit denjenigen übereinstimmen, die nach Injektion von Pepton ein-

1) Das benutzte Dialysat war in der Weise hergestellt worden, daß 7½ g Pepton Witte während dreier Tage gegen Wasser dialysiert wurden. Die erhaltene Außenflüssigkeit wurde schließlich eingedampft und auf ein Volumen von 300 ccm gebracht, worauf soviel NaCl hinzugefügt wurde, bis dessen Menge 0,9% des Ganzen betrug. Später hat sich uns gezeigt, daß bei diesem Verfahren keine Dialysate von auch nur einigermaßen konstanter Wirkung erzielt wurden. Zuweilen hatten wir sogar Dialysate, die völlig unwirksam waren. Was hiervon die Ursache ist, läßt sich vorläufig noch nicht sagen.

treten. Nun weiß man auch, daß die Erscheinungen dieses anaphylaktischen Schocks geringer werden, wenn man das Tier vorher narkotisiert. Dies war für uns ein Grund, das Experimentieren mit narkotisierten Tieren soviel wie möglich zu vermeiden, und es scheint, daß wir hieran gut taten; denn, wie oben schon bemerkt, übt z. B. Pepton Witte bei der dekapitierten Katze einen deutlichen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin aus, dagegen nicht auf die narkotisierte Katze und das narkotisierte Kaninchen.

Nachdem festgestellt war, daß das Dialysat von Pepton eine sehr starke Wirkung auf die Adrenalinwirkung bei der dekapitierten Katze hat, war es erwünscht, diese Wirkung auch beim Kaninchen und namentlich beim dezerebrierten Kaninchen zu studieren. Hierbei stellte sich heraus, daß tatsächlich in einem vereinzeltten Falle die Adrenalinwirkung durch das Dialysat gefördert wird; aber in der Regel besitzt es diese Wirkung nicht. Eine Erklärung hierfür läßt sich nicht leicht finden; aber es sei darauf hingewiesen, daß bei der Katze kleine Dosen Adrenalin meistens ein Sinken des Blutdrucks herbeiführen und daß Pepton gerade diesem Sinken entgegenzuwirken scheint. Beim Kaninchen hat Adrenalin diesen blutdruckvermindernden Einfluß nicht.

Ehe wir hierauf ferner eingehen, sei erst erwähnt, daß ein fördernder Einfluß auf die Adrenalinwirkung schon früher für andere Stoffe beschrieben worden ist. Kraus und Friedenthal¹⁾ hatten nämlich nachgewiesen, daß die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin durch Injektion von Thyreoidinextrakt verstärkt wird, und in eigenen Untersuchungen hatte Storm van Leeuwen dies u. a. bestätigen²⁾ können.

Fröhlich und Loewi³⁾ hatten bewiesen, daß bei der Katze die Adrenalinwirkung durch vorangehende Kokaininjektion verstärkt werden kann, und Chiari und Fröhlich⁴⁾ fanden, daß Stoffe, die Kalk niederschlagen (z. B. Oxalsäure), ebenfalls die Adrenalinwirkung verstärken. Kepinow⁵⁾ stellte eine verstärkte Adrenalinwirkung

1) Kraus und Friedenthal, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.

2) W. Storm van Leeuwen, Physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen. Diss. 1919.

3) A. Fröhlich und O. Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 59.

4) R. Chiari und A. Fröhlich, Erregbarkeitsveränderungen des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Ebenda 1911, Bd. 64, S. 214.

5) Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Ebenda 1912, Bd. 67, S. 247.

nach Injektion von Hypophysisextrakt beim Kaninchen fest, und diese Wahrnehmungen wurden von Niculescu¹⁾, Airila²⁾ und H. Börner³⁾ bestätigt. Der letztgenannte meint, daß der Einfluß des Hypophysins auf die Adrenalinwirkung nicht auf einer Sensibilisierung durch Hypophysin zu beruhen braucht, sondern durch den Umstand erklärt werden kann, daß das Hypophysin beim Kaninchen — gerade bei diesem Tiere beobachtet man diese Erscheinung — einen schädlichen Einfluß auf das Herz hat, wodurch die Schnelligkeit des Blutumlaufes stark vermindert wird, so daß eine in einer bestimmten Zeit eingespritzte Adrenalinmenge durch das Blut weniger verdünnt wird und dann stärker einwirken kann. Bei der Katze hat das Hypophysin dagegen keine schädigende Wirkung auf das Herz, und daher ist hier auch nicht die beim Kaninchen eintretende Blutdruckerhöhung als Folge einer Adrenalininjektion zu beobachten. Es ist unwahrscheinlich, daß Börners Erklärung auch für unseren Fall gelten könnte; denn erstens hat Pepton die fördernde Wirkung auf Adrenalin in Dosen, welche um ein Vielfaches kleiner sind als diejenigen, welche die Zirkulation bei der Katze beeinflussen, und ferner tritt — siehe u. a. in Kurve 1 — nach der Peptoninjektion sogar ein allmähliches Steigendes Blutdruckes ein, und endlich hat Pepton, wie in der ersten Mitteilung erwähnt wurde, einen fördernden Einfluß auf die Wirkung von Pilocarpin auf überlebende Organe.

Wir haben noch eine weitere Beobachtung gemacht, die vielleicht den Schlüssel zu der Frage verschaffen kann, warum das Dialysat einen Einfluß auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin bei der dekapitierten Katze hat, dagegen nicht beim Kaninchen. Wie erwähnt, konstatierten wir in einer Anzahl Untersuchungen mit dezerebrierten Kaninchen so gut wie niemals eine Erhöhung der Adrenalinwirkung durch das Pepton, wohl aber in einem Falle eine sehr starke Wirkung des Dialysates. Dieser letztere Fall ist in Kurve 4 wiedergegeben. Hier war die Mindestmenge Adrenalin, die eine deutliche Steigerung des Blutdruckes hervorrief, ziemlich groß, nämlich 0,01 mg. In zwei nacheinander folgenden Fällen bewirkte diese Menge Adrenalin eine Erhöhung des Blutdruckes um bzw. 16

1) Niculescu, Über die Beziehungen der physiologischen Wirkungen von Hypophysenextrakt, Adrenalin, sowie Mutterkornpräparaten und Imidozolyläthylamin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914, Bd. 15, S. 1.

2) Y. Airila, Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung. Skandinavisches Arch. f. Physiologie 1914, Bd. 31, S. 331.

3) H. Börner, Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysenpräparate. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 218.

und 22 mm Hg (a); nach Injektion einer kleinen Menge Peptondialysat wurde darauf die blutdrucksteigernde Wirkung derselben Adrenalinmenge viel größer, nämlich 40 bzw. 36 mm Hg (b, c). Nachdem dann noch einige Injektionen mit Dialysat gefolgt waren, erhöhte sich die Blutdrucksteigerung, die durch 0,01 mg Adrenalin bewirkt wurde, um 60 mm Hg, also erheblich mehr, als es vorher der Fall gewesen war (d).

Unter elf Versuchen mit einem dezerebrierten Kaninchen war dies das einzige Mal, daß das Peptondialysat eine verstärkende Wirkung auf das Adrenalin hatte, und es ist — namentlich in Verbindung mit dem zu Anfang dieser Mitteilung beschriebenen Versuch mit einer dekapitierten Katze (Kurve 1) — wohl merkwürdig, daß dies eine Kaninchen, bei dem also das Dialysat einen positiven Einfluß hatte, für Adrenalin viel weniger empfindlich war als alle anderen. Diejenige Dosis Adrenalin, welche imstande ist, bei dem dezerebrierten

Kurve 4. Abnormale Reaktion auf Adrenalin und auf Adrenalin + Dialysat von Pepton Witte auf den Blutdruck des dezerebrierten Kaninchens.

Kaninchen eine deutliche Steigerung des Blutdruckes zu verursachen, schwankte in allen übrigen Versuchen zwischen 0,0007 und 0,005 mg, während in dem vorgenannten einzigen Falle, in welchem das Dialysat die erhöhende Wirkung hatte, die Mindestmenge Adrenalin 0,01 mg betrug, also bedeutend höher war. Es scheint uns, daß der Grund, daß in den meisten Fällen das Pepton oder das Dialysat desselben die Adrenalinwirkung beim dezerebrierten Kaninchen nicht verstärkt, darin liegt, daß dort das Adrenalin durch Vorhandensein in dem Serum bestimmter Stoffe schon die Höchstwirkung ausübt, die es unter jenen Umständen entfalten kann (abgesehen von dem zu Kurve 4 gehörenden Versuch); wir vermuten, daß bei der Katze solche Stoffe entweder gar nicht oder doch in geringerem Maße vorkommen, so daß dort das Pepton in der Regel seinen Einfluß entfalten kann. Außer Stoffen, die einen solchen Einfluß haben wie das Pepton in unseren Versuchen, müssen sich im Serum noch andere Stoffe vorfinden, die ebenfalls eine große Bedeutung haben und die allein in dem zu Kurve 1 gehörigen Falle gerade jener benutzten

Katze fehlten, so daß dort Verabfolgung von Serum diese außerordentlich große Verstärkung der Adrenalinwirkung bewirken konnte.

Jedenfalls glauben wir, daß sich aus unseren Versuchen gezeigt hat, daß die Intensität des Einflusses von Adrenalin auf den Blutdruck bei der dekapitierten Katze nicht allein von der zugeführten Dosis Adrenalin und der Empfindlichkeit des Tieres abhängig ist, sondern auch in hohem Grade von dem Vorhandensein bestimmter Stoffe im Serum, welche die Adrenalinwirkung fördern können. Fehlen diese Stoffe ganz oder fast ganz wie in Kurve 1, dann kann Verabfolgung von normalem Serum in sehr starkem Maße die Adrenalinwirkung fördern. Fehlen die Stoffe nur teilweise, dann läßt sich eine derartige verstärkende Adrenalinwirkung — aber freilich in viel geringerem Grade — durch Pepton oder in stärkerem Maße durch Dialysat erzielen. Es scheint nun, daß in der Regel bei dem Kaninchen soviel von den fördernden Stoffen vorhanden ist, daß Adrenalin schon eine für jene Verhältnisse maximale Wirkung ausübt. In dem einen von uns angeführten Falle (zu welchem Kurve 4 gehört), war dies nicht der Fall und konnte mit dem Dialysat bei dem dezerebrierten Kaninchen eine Verstärkung der Wirkung erzielt werden. Für den Umstand, daß weder das Pepton noch das Dialysat bei der narkotisierten Katze diejenige Wirkung ausübt, welche diese Stoffe bei dem dekapitierten Tiere haben, können wir vorläufig noch keine Erklärung geben: nur können wir auf eine Analogie hinweisen, daß nämlich die Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks ebenfalls weniger intensiv sind, wenn das Tier vorher narkotisiert ist.

Wenn unsere Auffassung, daß die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck bei verschiedenen Tieren abhängig ist von der Anwesenheit von Stoffen im Serum dieser Tiere, welche die Adrenalinwirkung fördern können, richtig ist, dann muß man erwarten, daß Adrenalin, falls es auf ein Tier einwirkt, bei welchem das Serum durch physiologische NaCl-Lösung ersetzt ist, eine weniger starke Wirkung ausüben wird. Wir haben versucht, diese Annahme experimentell zu prüfen.

Zu diesem Zwecke haben wir bei Katzen die sogenannte Plasma-phäresis nach den Angaben Abels¹⁾ vorgenommen. Wir haben nämlich diese Tiere entblutet und ihnen dann statt des entnommenen Blutes Ringersche Flüssigkeit eingespritzt, erst Ringersche Flüssigkeit allein und darauf Ringersche Flüssigkeit, der wir Blutzellen

1) J. Abel, L. Rowntree und B. Turner, Plasma removal with return of corpuscles (Plasmaphäresis). *Journal of Pharm. and exp. Ther.* 1914, Vol. 5, S. 625.

der Katze hinzugesetzt hatten, welche Blutzellen dadurch erhalten waren, daß vorher einige Katzen entblutet und die roten Blutkörper ausgewaschen wurden. Ehe wir die Plasmaphärese bei einem hierfür bestimmten Tiere vornahmen, wurde natürlich erst die Empfindlichkeit des letzteren für Adrenalin bestimmt.

Die auf diese Weise angestellten Versuche verliefen folgendermaßen:

Versuch 1.

Katze von 2,6 kg Gewicht. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. Nach Injektion von 0,0005 mg Adrenalin sinkt der Blutdruck von 76 auf 54 mm Hg, ein anderes Mal von 92 auf 76 mm Hg (Kurve 5 *a* und *b*).

Das Tier wird nun soviel wie möglich aus der Karotis entblutet, und zugleich wird in die Vena femoralis warme Ringersche Flüssigkeit — der später rote Blutzellen der Katze hinzugesetzt werden — eingespritzt. Es gelingt dadurch, den Blutdruck auf derselben Höhe zu erhalten (96 mm Hg). Injektion von 0,005 mg Adrenalin ergibt nun überhaupt keinen Effekt mehr (5 *c*); 0,01 mg ergibt eine geringe Steigerung.

Kurve 5. Blutdruck einer narkotisierten Katze bei vorgenommener Plasmaphärese. Verminderte Wirkung von Adrenalin nach Entziehung von Plasma.

Versuch 2.

Katze von 1,27 kg Gewicht. Äthernarkose. Injektion von 0,005 mg Adrenalin bewirkt ein Steigen des Blutdruckes von 110 auf 114 mm Hg. Das Tier wird entblutet und injiziert mit Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen. Der Blutdruck sinkt. 0,005 mg Adrenalin erzeugt noch eine Erhöhung von 34 auf 44. Hinzufügung einer kleinen Menge Katzenserum oder Pepton zu der Adrenalinlösung führt keine Verstärkung der Wirkung herbei. Die Entblutung war in diesem Falle nicht genügend.

Versuch 3.

Katze. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. Injektion von 0,005 mg Adrenalin bewirkt Blutdruckerhöhung von 168 auf 178 mm Hg (Kurve 6 *a*). Injektion von Adrenalin und $\frac{1}{2}$ ccm Serum von einer anderen Katze hat denselben Effekt. Nach Entblutung und Einspritzung von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutkörperchen sinkt der Blutdruck auf 78 mm. Injektion von 0,005 mg und auch von 0,01 mg Adrenalin ergibt keinen Effekt mehr auf den Blutdruck (Kurve 6 *b*). Nach Einspritzen einer neuen Menge Blutzellen steigt der Blutdruck auf 110 mm Hg. Injektion von 0,01 mg Adrenalin ergibt keine Wirkung. Der Blutdruck sinkt langsam spontan. Als

derselbe 62 mm Hg beträgt, wird aufs neue 0,01 mg Adrenalin verabfolgt, das sogut wie keine Wirkung hat (Kurve 6c). Durch Einspritzen roter Blutzellen wird der Blutdruck auf 150 mm Hg gebracht; 0,01 mg Adrenalin hat keine Wirkung (Kurve 6d). Eine Injektion von 0,005 mg Adrenalin und $\frac{1}{2}$ ccm Serum von derselben Katze hat keine Wirkung. Der Blutdruck ist inzwischen auf 78 mm Hg gesunken; 0,01 mg Adrenalin hat keine Wirkung (Kurve 6e). Durch Injektion von 10 ccm Serum von einer anderen Katze wird der Blutdruck wieder auf 100 mm gebracht. Nun ergibt 0,01 mg Adrenalin eine deutliche Blutdruckerhöhung (Kurve 6f). Nach einer neuen Injektion von 8 ccm Katzenserum bewirkt 0,01 mg Adrenalin noch eine deutliche, wenn auch nur geringe Steigung.

Kurve 6. Blutdruck einer narkotisierten Katze bei vorgenommener Plasma- phäresis. Verminderte Wirkung von Adrenalin nach Entziehung von Plasma.

Versuch 4.

Katze von 3 kg Gewicht. Vagi durchschnitten. Äthernarkose. 0,005 mg Adrenalin führt (nach einer kleinen vorangehenden Zunahme) ein Sinken des Blutdruckes von 152 auf 130 mm herbei, später eine Abnahme von 148 auf 132 mm. Nach Entblutung und Einspritzung von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen ist der Blutdruck auf 78 mm gesunken. 0,005 mg Adrenalin zeitigt nur noch eine geringe Wirkung (ein Sinken von 78 auf 74 mm Hg); später sinkt der Blutdruck noch weiter, und hat 0,005 mg Adrenalin keinerlei Wirkung mehr, ebensowenig wie die darauf verabfolgten 0,01 und sogar 0,02 mg Adrenalin. Nachdem aber durch Injektion roter Blutzellen der Blutdruck wieder auf 108 mm Hg gebracht ist, bewirkt 0,005 mg Adrenalin eine geringe und 0,02 mg Adrenalin eine starke Blutdrucksteigerung. Die verminderte Adrenalinwirkung nach der Blutentziehung war also nicht nur von der Plasmaentziehung, sondern auch von dem Sinken des Blutdruckes abhängig; denn nachdem diese letztere aufgehoben war, wirkte Adrenalin besser, obwohl immerhin doch noch weniger als beim Anfang des Versuches.

Diese Versuche bringen also die Bestätigung unserer Annahme, daß in dem Serum Stoffe vorkommen, welche die Adrenalinwirkung in förderndem Sinne beeinflussen. Wenn das Serum durch Tyrodeflüssigkeit mit roten Blutzellen ersetzt wird, wirkt Adrenalin weniger als vorher, wenn nämlich auf diese Weise eine große Menge Blut entzogen wird. Diese Verringerung der Adrenalinwirkung kam, sowohl wenn die primäre Adrenalinwirkung in einem Sinken (Versuche 1 und 4) als in einem Steigen (Versuche 2 und 3) bestand, zum Ausdruck. Die Verringerung der Adrenalinwirkung tritt unabhängig von der Tatsache ein, ob durch die Plasmaphäresis der Blutdruck gesunken ist oder nicht. In Versuch 3 hat nach der Plasmaphäresis 0,01 mg Adrenalin keine Wirkung, obwohl der Blutdruck 150 mm Hg beträgt, während vorher bei einem Blutdruck von 168 mm Hg 0,005 mg Adrenalin eine deutliche Steigerung ergab.

Es ist nötig, nachdrücklich auf den Umstand hinzuweisen, daß nach Entziehung von Plasma das Adrenalin weniger wirkt, auch wenn der Blutdruck hoch ist, weil vor kurzem Peyton Rous und Wilson¹⁾ und auch Barbier²⁾ nachgewiesen haben, daß bei Hunden und Katzen Adrenalin weniger wirksam wird, wenn durch Entblutungen der Blutdruck stark gesunken ist. Vereinzelt haben auch wir diese Erscheinung beobachtet, unter anderem in Versuch 4. Dort hatte, während der Blutdruck 78 mm Hg betrug, 0,005 mg Adrenalin keine Wirkung; nachdem aber durch Injektion roter Blutzellen mit Tyrodeflüssigkeit der Blutdruck auf 108 mm gebracht war, ergab 0,005 mg Adrenalin wieder eine geringe Blutdruckzunahme. Dieser Umstand erklärt aber nicht die geringe Adrenalinwirkung nach Blutentziehung in unseren anderen Versuchen, da das Adrenalin, auch wenn der Blutdruck nach Plasmaphäresis 150 mm Hg betrug (Versuch 3), doch eine verminderte Wirkung hatte. Übrigens muß, um allein durch das Vorhandensein eines niedrigen Blutdruckes eine verminderte Adrenalinwirkung zu erhalten, der Blutdruck schon sehr stark gesunken sein (in Barbiers Versuchen u. a. auf 10—15 mm Hg).

Durch das Entziehen von Serum und Hinzufügen von Tyrodeflüssigkeit und roten Blutzellen wird natürlich die Viskosität des Blutes vermindert. Dies wäre an sich ein Grund zu einer verminderten Adrenalinwirkung — zufolge des von H. Börner angegebenen Mechanismus (siehe

1) Peyton Rous und G. Wilson, The influence of etheranesthesia of hemorrhage and of plethora from transfusia of the presser effect of minutes quantities of epinephrine. Journ. of exp. med. 1919, S. 173.

2) E. Barbier, Hemorragie et adrenaline. Soc. de Biol. 1919, Tome 82, S. 758.

oben). — Es scheint uns jedoch unwahrscheinlich, daß dies in unseren Versuchen der Fall ist, da eine sehr bedeutende Blutentziehung, durch welche das Blut nach Injektion von Tyrodeflüssigkeit sehr stark an Viskosität abgenommen hat, noch keine verminderte Adrenalinwirkung ergibt, während umgekehrt — wenn ein Stadium erreicht ist, in welchem das Adrenalin nicht mehr wirkt —, 10 ccm Serum, welches die Viskosität nur in geringem Grade zu vermehren vermag, die Adrenalinwirkung verbessert. Große Veränderungen der Viskosität zogen also in diesen Versuchen oft keine Veränderungen der Adrenalinwirkung nach sich, während eine derartige Veränderung dagegen in einem Falle eintrat, in welchem die Viskosität nur in geringem Grade beeinflußt sein konnte.

Wir glauben, daß namentlich auch dieser letztere Fall, in welchem also, nachdem das Adrenalin infolge der Plasmaphäresis nicht mehr wirkte, und diese Wirkung nach Injektion von Serum zurückkehrte, unsere Auffassung stark stützt, daß im Serum Stoffe vorkommen, welche die Adrenalinwirkung fördern. Es wäre sehr erwünscht, weitere Versuche über die Wirkung von Adrenalin nach Plasmaphäresis anzustellen. Infolge der großen Knappheit an Katzen ist es uns vorläufig nicht möglich, diese Versuche auszuführen. Wir beabsichtigen jedoch später diese Untersuchungen weiter auszudehnen, wobei wir zugleich in Verband mit den oben angeführten Untersuchungen von Kraus, Friedenthal, Kepinow u. a. m. unsere Aufmerksamkeit auf den Einfluß lenken müssen, welchen die Organe der inneren Sekretion auf die Empfindlichkeit von Tieren für Adrenalin ausüben.

Schlußfolgerung.

Die Wirkung von Adrenalin auf den Blutdruck ist nicht allein von der Größe der Dosis, der Schnelligkeit der Injektion und der Empfindlichkeit der reagierenden Organe abhängig, sondern wird gleichzeitig bedingt durch das Vorhandensein von Stoffen im Blute des Tieres, welche diese Adrenalinwirkung fördern.

Einige Tiere weisen offenbar ein bedeutendes Defizit an diesen Stoffen auf (z. B. die Katze von Kurve 1); bei ihnen kann die Empfindlichkeit durch Einspritzung von Menschen- oder Katzenserum erhöht werden. Andere Tiere (so z. B. die meisten Katzen) besitzen in ihrem Blute offenbar zwar eine hinreichende Menge fördernder Stoffe; aber diese Menge kann vermehrt werden durch Injektionen von Pepton Witte oder ein Dialysat desselben. Die meisten Kaninchen haben in ihrem Blute soviel von diesen Stoffen, daß Pepton die Reaktion auf Adrenalin nicht verbessern kann. In einem einzigen Falle (Kurve 4), in welchem ein Kaninchen für Adrenalin wenig empfindlich war, konnte diese Empfindlichkeit durch Pepton erhöht werden.