

Zur Methode des qualitativen und quantitativen Nachweises kleinster Adrenalinmengen in Blut- und Körperflüssigkeiten.¹⁾

Von Dr. R. Ehrmann, Assistenzarzt am Medizinisch-poliklinischen Institut der Universität in Berlin.

Drei Jahre nach dem Erscheinen meiner Arbeit: „Ueber eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seine Nachweise im Blut“²⁾ erhebt Herr S. J. Meltzer für sich und Cl. M. Auer jetzt Prioritätsansprüche für die von mir angegebene Methode zum quantitativen und qualitativen Nachweis kleinster Adrenalinmengen in Blut und Körperflüssigkeiten.

Die zur Begründung der Ansprüche von Meltzer und Auer von Herrn S. J. Meltzer zitierten Sätze aus ihren früheren Arbeiten sind gegen das Original zum Teil verändert, zum Teil unter Weglassung der zugehörigen und klarstellenden Nachsätze wiedergegeben. Diese veränderten und herausgerissenen Sätze beziehen sich aber außerdem auf etwas ganz anderes, als Herr S. J. Meltzer nunmehr behauptet. Die von Herrn Meltzer weiterhin jetzt beschriebene Methode ist, obwohl es den Anschein erweckt, durchaus nicht in den früheren Arbeiten von Meltzer und Auer enthalten. Vielmehr ist eine solche Methode jetzt zum erstenmal von Meltzer beschrieben und ist nichts anderes als eine Kopie der von mir vor drei Jahren beschriebenen Methode, allerdings eine erheblich verschlechterte.

Der „historische Sachverhalt“, wie sich Herr Meltzer ausdrückt, ist vielmehr der folgende:

Nachdem Lewandowsky³⁾ als erster die pupillenerweiternde Wirkung des Adrenalins am Säugetier entdeckt hatte, haben Meltzer und Auer⁴⁾ auch für den Frosch die pupillenerweiternde Wirkung nach Injektion und Instillation gezeigt und diese Applikationsmethode empfohlen, „um die Wirksamkeit von Nebennierenextrakten zu prüfen“.

Ich habe dann beobachtet, daß die enukleierte Pupille, das gilt auch für die Säugetierpupille, tausendfach empfindlicher ist als in situ. Auf dieser Beobachtung fußend, habe ich dann eine Methode angegeben, um Adrenalin in Verdünnungen von über 1:1000 000, wie sie für physiologische Zwecke allein in Betracht kommen, nachzuweisen. Mit dieser Methode habe ich dann eine Anzahl von physiologischen und pathologischen Fragen untersucht, und eine große Reihe weiterer Autoren hat sich dieser Methode für physiologische und pathologische Zwecke mit Erfolg bedient.

¹⁾ Entgegnung zu S. J. Meltzer: Bemerkungen zur Wirkung von Adrenalin auf die Froschpupille. Diese Wochenschrift 1909, S. 575.

²⁾ Ehrmann, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1905, No. 53, S. 97. — ³⁾ Lewandowsky, Zentralblatt für Physiologie 1898 und Archiv für Anatomie und Physiologie, 1899, S. 360. — ⁴⁾ Meltzer und Auer, Zentralblatt für Physiologie, 1904, No. 18, S. 317 und Americ. Journ. of Physiol., 1904, XI, S. 449.

Was nun den Inhalt der Meltzer und Auerschen Arbeiten anlangt, so muß ich ihn kurz dalegen. Denn die aus diesen Arbeiten von Herrn Meltzer nunmehr wiedergegebenen Sätze müssen durch die Weglassung der Nachsätze und andere Aenderungen des Herrn Meltzer bei demjenigen, der die Originalarbeiten nicht kennt, die Meinung aufkommen lassen, als hätten Meltzer und Auer schon die erhöhte Empfindlichkeit der nach meiner Angabe vorbehandelten Pupille erkannt oder gar eine Methode zum Nachweis kleinster Adrenalinmengen für physiologische Zwecke angegeben. Beides ist aber durchaus nicht der Fall.

Es kommen die beiden folgenden Arbeiten von Meltzer und Auer in Betracht:

1. Meltzer und Auer¹⁾: Ueber den Einfluß des Nebennierenextraktes auf die Pupille des Frosches.

Befund: Es wird mitgeteilt, daß Adrenalin, das, wie Lewandowsky bereits am Säugetier entdeckt hatte, eine Mydriasis bewirkt, auch beim lebenden Frosche nach Injektion und Instillation in den Konjunktivalsack eine andauernde Mydriasis macht.

Schlußfolgerung: Es wird diese Applikationsmethode als feines Reagens zur Prüfung der Wirksamkeit von Nebennierenextrakten empfohlen. Dabei könne dasselbe Tier mehrfach benutzt werden.

Ich will gleich hier bemerken, daß die Nachprüfung in meiner Arbeit²⁾ damals ergeben hat, daß diese Methode an Feinheit der meinigen bedeutend nachsteht und für physiologische Zwecke nicht brauchbar ist.

Die zweite Arbeit, die mir bis vor kurzem unbekannt war, mit der gleichen Ueberschrift, aber in englischer Sprache, ist im wesentlichen eine ausführliche Beschreibung des in der deutschen Arbeit bereits Mitgeteilten.

2. Meltzer und Auer³⁾: The effect of Suprarenal extract upon the pupils of frogs.

Befund: Es wird die Instillation in den Konjunktivalsack und die Injektion in die Lymphsäcke des lebenden Tieres ausführlich beschrieben und mit einer größeren Zahl von Versuchsbeispielen belegt. Am Ende der Arbeit wird ganz kurz mitgeteilt, daß auch nach Entfernung des Zentralnervensystems, unter anderem auch nach Ausschneidung des Bulbus Adrenalin noch wirksam sei.

Schlußbetrachtung: Die genannten Applikationsmethoden, in erster Linie aber die ausführlich beschriebene Injektion und Instillation beim lebenden Tier, durch Sperrdruck von „in situ“ ausdrücklich hervorgehoben und in der ganzen Arbeit fast ausschließlich beschrieben, werden „zur Prüfung der Wirksamkeit von Nebennierenextrakten“ empfohlen.

Es handelt sich also um eine ausführliche Wiedergabe der bereits im Zentralblatt geschilderten Beobachtungen. In der jetzigen Arbeit hat Herr Meltzer durch Fortlassung des alleinigen Sperrdrucks von in situ und durch Ausdehnung des Sperrdrucks auch auf die ausgeschnittene Pupille den Inhalt der Arbeit gegenüber dem Original gründlich verändert. Nur die Pupille des lebenden Tieres wird durch Sperrdruck besonders warm empfohlen, eine Empfehlung, die allerdings wegen der Umständlichkeit und geringen Empfindlichkeit der Methode ganz unangebracht war. Klar geht jedoch schon hieraus hervor, daß Meltzer und Auer nicht einmal das Wesentlichste meiner Methode — die 1000fach erhöhte Empfindlichkeit der enukleierten Pupille — beobachtet oder erkannt haben.

Aus dieser Inhaltswiedergabe der zwei in Betracht kommenden Arbeiten geht also aufs deutlichste hervor:

Bei der von Meltzer und Auer empfohlenen Methode handelt es sich um etwas ganz anderes als bei der meinigen. Ich habe bereits bei der Schilderung meiner Methode die Methode von Meltzer und Auer hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit verglichen und sie für physiologische Zwecke als weiter nicht brauchbar befunden.

Die Meltzer und Auersche Methode besteht also darin, daß man eine Adrenalinlösung 1:1000 bzw. 1:10000 in den Konjunktivalsack eines lebenden Frosches einträufelt oder in die Lymphsäcke injiziert und sieht, ob eine Mydriasis eintritt. Da diese Methode umständlich ist, unsichere Resultate gibt, dabei nicht empfindlicher ist als die bequeme Eisenchloridmethode, indem sie, gleich dieser, schwächere Adrenalinlösungen als 1:10000 nicht mehr erkennen läßt, so hat sie selbst zur Prüfung von Nebennierenextrakten, wozu sie nach Angabe ihrer Verfasser ausdrücklich bestimmt war, keine Anwendung gefunden.

Für physiologische Zwecke, z. B. den Adrenalinnachweis im Blute, war sie überhaupt nicht bestimmt und konnte ja schon deswegen garnicht in Betracht kommen, da es sich ja im Blut nur um

Adrenalin in einer Verdünnung von weit über 1:1000000 handeln kann.

Die von mir angegebene Methode hingegen basiert auf der von mir gefundenen Tatsache, daß die belichtete Pupille eines enukleierten und in isotonischer, gleichartiger, aber adrenalinhaltiger Flüssigkeit befindlichen Bulbus gegenüber der zugehörigen Pupille 1000fach empfindlicher⁴⁾ gegen Adrenalin gemacht werden kann und daß hierdurch Adrenalinverdünnungen von 1:10000000 noch nachgewiesen werden können.

Was den Vorwurf des Herrn Meltzer betrifft, ich hätte ihm in meinem Vortrage⁵⁾ die erhöhte Empfindlichkeit der Pupille gegen Adrenalin nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum, was von Meltzer und Auer gefunden worden sei, mir zugeschrieben, so ist das unrichtig. Ich habe in meinem Vortrag, als einer Art Uebersichtsreferat, nicht jeden Autor zitiert, aber keineswegs habe ich diesen Befund mir zugeschrieben. Ich schreibe ihn vielmehr im wesentlichen Lewandowsky zu. Denn Lewandowsky hat festgestellt,⁶⁾ daß nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum der Dilator pupillae leichter ansprechbar auf Reize wird. Außerdem hatte Lewandowsky bereits nach seiner Entdeckung der Adrenalinmydriasis das Ganglion cervicale supremum exstirpiert und er gibt an, daß dann die Adrenalinwirkung noch schöner hervortritt. Meltzer und Auer haben dann den Spezialfall beschrieben, daß auch nach Instillation in den Konjunktivalsack, infolge erhöhter Ansprechbarkeit des Dilator pupillae nach Exstirpation des Ganglion, eine langdauernde Mydriasis hervorgerufen werden kann. Ich habe also keineswegs mir diese Befunde zugeschrieben, schreibe sie in ihrem Hauptteil aber auch nicht Meltzer und Auer zu, sondern vielmehr Lewandowsky, auf dessen Arbeiten ja die sämtlichen Arbeiten von Meltzer und Auer über Adrenalinmydriasis und über Exstirpation des Ganglion cervicale supremum basieren.

Ich lehne also jeden Anspruch von Meltzer und Auer, sich einen Anteil an der von mir in Anspruch genommenen Methode zu sichern, entschieden ab. Auch das Wesentliche der Methode, die 1000fach erhöhte Empfindlichkeit der enukleierten Pupille gegenüber Adrenalin, haben weder Lewandowsky noch Meltzer und Auer, sondern ich zuerst gefunden.

Erst jetzt hat Herr S. J. Meltzer in seiner neuen Arbeit zum ersten Male eine Methode zum Nachweis kleinster Adrenalinmengen, auch im Blute, mitgeteilt. Diese neue Methode steht aber in den beiden früheren Arbeiten nicht im geringsten erwähnt oder angedeutet, obwohl jetzt der Anschein erweckt wird. Sie ähnelt der vor drei Jahren von mir angegebenen Methode so sehr, daß fast ganze Sätze gleichlautend sind mit der von mir veröffentlichten (vgl. hierzu meine Arbeit: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, No. 53). Jedoch ist sie in ihrer Ausarbeitung noch in einem Entwicklungsstadium begriffen, wie ich es selbst bei Beginn meiner Methode durchlaufen mußte.

Daß die Meltzersche Modifikation meiner Methode von Herrn Meltzer selbst vorläufig noch nicht sehr hoch eingeschätzt wird, geht schon daraus hervor, daß Herr Meltzer dringend anrät, „namentlich wenn es sich um Feststellung von neuen wichtigen Tatsachen handelt, daß das am enukleierten Bulbus gewonnene Resultat, wo es geht, noch am ganzen Frosch durch Einspritzung der untersuchten Flüssigkeit in den Lymphsack zu kontrollieren“ sei. Beim lebenden Tier können aber bekanntlich nur Adrenalinverdünnungen von 1:1000 bis 1:10000 noch nachgewiesen werden. In der Physiologie und Pathologie des tierischen Organismus spielen aber solche Konzentrationen, die im Blutkreislauf sofortigen Tod zur Folge hätten, gar keine Rolle. Es handelt sich vielmehr im Organismus um Verdünnungen, die über 1:1000000 liegen, wie ich sie mit meiner Methode nachweisen konnte.

Die Empfehlung des Herrn Meltzer, den lebenden Frosch noch zur Sicherheit als Kontrolle heranzuziehen, ist also für meine Methode zwecklos. Sie kommt etwa der paradoxen Aufforderung gleich, man solle die bei 1000facher Vergrößerung durch das Mikroskop wahrnehmbaren Bakterien oder Zellen erst dann als ganz sicher

⁴⁾ Diese Tatsache, die 1000fach feinere Empfindsamkeit der enukleierten und nach meiner Angabe vorbehandelten Pupille, nicht aber bloß die Mydriasis an der enukleierten Pupille, beschreibe ich in meiner Arbeit, wie Herr Meltzer sagt, „als etwas Neues“. Diesen Spezialfall der Lewandowskyschen Entdeckung „als etwas Neues“ zu beschreiben, lag mir ganz fern. Natürlich habe ich auch gefunden, daß die Pupille des enukleierten Säugetierbulbus eine ebensolche erhöhte Empfindlichkeit zeigt, ohne das als etwas Neues zu beschreiben, nachdem bereits Lewandowsky die Adrenalinmydriasis entdeckt und auch ihre periphere Wirkung erkannt hatte.

²⁾ Ehrmann, diese Wochenschrift 1908, S. 783. — ³⁾ Lewandowsky, Sitzung der Akademie der Wissenschaften 1900.

¹⁾ Meltzer und Auer, Zentralblatt für Physiologie, 1904, No. 18, S. 317. — ²⁾ Meltzer und Auer, Americ. Journ. of Physiol., 1904, XI, S. 449. — ³⁾ Ehrmann, l. c.

vorhanden ansehen, wenn man sie auch mit dem bloßen Auge kontrollieren könne. Eine solch unlogische Forderung würde Herr Meltzer nicht gestellt haben, wenn er meine Methode einmal praktisch erprobt hätte. Ich kann daher annehmen, daß Herr Meltzer meine Methode überhaupt nicht geprüft, sondern seine jetzt publizierte Methode der von mir vor drei Jahren angegebenen am Schreibtisch einfach nachgebildet hat.

Zusammenfassung. 1. Es handelt sich also bei sämtlichen hierhergehörigen Beobachtungen von Meltzer und Auer um nichts anderes, als stets nur um die Tatsache, daß eine Adrenalinlösung von 1:1000 oder 1:10 000 nach Injektion oder Aufträufelung auch beim Frosche eine Mydriasis, und zwar eine andauernde hervorruft, nachdem bis dahin nur für das Säugetier von Lewandowsky die Mydriasis entdeckt und studiert worden war.

2. Die 1000fach höhere Empfindlichkeit der Pupille des enukleierten Bulbus ist weder von Lewandowsky, noch von Meltzer und Auer beschrieben worden, sondern ist zuerst von mir beobachtet.

3. Meltzer und Auer haben nirgendwo eine Nachweismethode kleinster Adrenalinmengen im Blut und in Körperflüssigkeiten beschrieben oder angedeutet, eine solche Methode ist vielmehr von mir zuerst mitgeteilt worden.

4. Ich weise also jeden Anspruch von Meltzer und Auer auf die von mir angegebene Methode oder an der wesentlichen Grundlage der Methode, der 1000fach erhöhten Empfindlichkeit der enukleierten Pupille, als vollkommen unbegründet zurück.