

Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung.

III. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Ernst Gellhorn.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1920).

Der eine von uns (Abderhalden) hat den Nachweis erbracht, daß eine Reihe von Drüsen mit sogenannter innerer Sekretion auch dann noch eine spezifische Wirkung erkennen läßt, wenn die zusammengesetzten Bestandteile der Gewebe vollständig in ihre Bausteine zerlegt sind¹⁾. So ließ sich z. B. der charakteristische Einfluß von Schilddrüsensubstanz auf das Wachstum und die Entwicklung von Kaulquappen ebenfalls erreichen, wenn vollständig abgebaute Schilddrüse zur Verwendung kam. Das gleiche war der Fall bei Verwendung von nicht abgebauter und abgebauter Thymusdrüse. Nicht so scharf waren die entsprechenden Ergebnisse bei der Anwendung anderer Organe, weil in diesen Fällen auch mit den nicht abgebauten Organen keine so charakteristischen Veränderungen zu beobachten waren. Diese Forschungen sind nach mehrfacher Richtung von Bedeutung. Einmal zeigen sie, daß die sogenannten Inkretstoffe nicht, wie man bis vor kurzem angenommen hat, hochmolekulare Produkte sein können, es muß sich vielmehr um einfacher gebaute Stoffe handeln. Jedenfalls sind die wirksamen Inkretstoffe dialysierbar. Diese Feststellung belebt die Hoffnung von neuem, einzelner Inkretstoffe in reinem Zustande habhaft zu werden. Bis jetzt ist eigentlich nur das Adrenalin ein wohl definierter Inkretstoff. Vielleicht kommen noch einige andere Substanzen, wie Cholin, hinzu. Ein weiterer Fortschritt für das ganze Problem über die Wirkungen der von den einzelnen Organen hervorgebrachten Inkretstoffe liegt in der Möglichkeit, die Inkrete verschiedener Organe in beliebigem Mengenverhältnis gemischt auf ihre Wirkung zu prüfen. Es spricht außerordentlich viel dafür, daß jeweils nicht ein einzelner Stoff das wirksame Prinzip darstellt, vielmehr dürften stets mehrere Substanzen zusammenwirken. Es ist leicht möglich, daß die Wirkung eines Inkretes erst durch diejenige eines zweiten Inkretstoffes auf die volle Höhe gebracht wird, ja vielleicht finden nicht nur quantitative sondern auch qualitative Beeinflussungen statt.

¹⁾ Dieses Archiv, **162**, 99 (1915); **176**, 236 (1919).

Das Studium der Inkretwirkungen wird solange mit Unklarheiten zu kämpfen haben, bis es gelungen sein wird, einzelne Inkretstoffe in reinem Zustande zu isolieren. Man wird sie dann einzeln und ferner in Gemengen auf ihre Wirkung auf ganz bestimmte Organe und bestimmte Organfunktionen prüfen können. Auf diesem Weg wird es möglich sein, vollständige Klarheit über die Bedeutung jedes einzelnen Inkretstoffes zu erlangen. Gewiß werden sich bei diesem Studium auch Resultate von praktischer Bedeutung ergeben. Es eröffnet sich die Möglichkeit, festzustellen, welcher Art die Störungen sind, wenn ein bestimmtes Organ Veränderungen zeigt. Die bloße Annahme von verminderter oder vermehrter Inkretion besagt noch wenig. Ebenso ist der Begriff der Dysfunktion ein noch recht problematischer. Es besteht die Möglichkeit, daß sämtliche Inkretstoffe in einem Organ in vermehrtem oder vermindertem Maße gebildet werden, es ist aber auch möglich, daß nur ein Stoff in der Menge von der Norm abweicht. Schon ein solches Vorkommnis müßte zu einer Dysfunktion führen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß Stoffe von anderer Zusammensetzung gebildet werden, doch ist eine derartige Störung nicht gerade sehr wahrscheinlich.

Da nun die Inkretstoffe ohne Zweifel nur in sehr geringer Menge gebildet werden, ist es außerordentlich schwer, ihrer habhaft zu werden. Wir kennen leider von ihnen meist nur die Wirkung, bzw. wir schließen auf bestimmte Inkretstoffe, weil bei ihrem Fehlen bestimmte Ausfallserscheinungen zu beobachten sind. Wir sind auf diesem Forschungsgebiet nicht besser daran, als bei der Frage nach der Natur der Fermente. Auch hier schließen wir aus bestimmten Wirkungen auf bestimmt wirkende Stoffe. Wir kennen ihre Natur nicht. Wir können nur Vermutungen über ihr Wesen aufstellen. Um einzelne von bestimmten Organen gebildete Stoffe mit spezifischer Wirkung gewinnen zu können, haben wir uns den gleichen Plan vorgelegt, der von dem einen von uns (Abderhalden) auch für die Auffindung spezifisch wirkender Nutralamine entworfen und in Angriff genommen worden ist. Es soll der Versuch gemacht werden, aus Organen mit den verschiedensten Lösungsmitteln Stoffe zu isolieren, die typische Wirkungen zeigen. Einerseits sollen frische Organe, ferner ihre Preßsäfte und ferner Extrakte aus den ersteren und den letzteren zur Anwendung kommen. Auf der anderen Seite ist geplant, Organe stufenweise abzubauen und zu versuchen, mit Lösungsmitteln bestimmte Stoffe zu isolieren. Es handelt sich also um ein Suchen. Gelingt es, durch irgendein Lösungsmittel einen Stoff mit spezifischer Wirkung zu isolieren, dann lohnt es sich, das betreffende Lösungsmittel zur Extraktion größerer Mengen des betreffenden Organes zu verwenden, und das so angereicherte Material chemisch weiter zu trennen. Notwendig ist dabei, daß als Wegleitung möglichst viele

streng spezifische Wirkungen bekannt werden. Nur so kann es gelingen, auf diesem Gebiet vorwärts zu kommen. Man muß immer wieder in der Lage sein, zu prüfen, ob ein bestimmtes Lösungs- oder auch Fällungsmittel das wirksame Prinzip mitgenommen hat oder nicht.

Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt, auf möglichst breiter Grundlage nach spezifischen Wirkungen von Organen zu suchen. Es ist uns wohl bekannt, daß schon mancherlei Vorarbeiten vorhanden sind. Wir werden auf die Literatur bei den einzelnen Problemen zurückkommen. Wir haben zunächst die Wirkung fermentativ abgebauter Organe mit innerer Sekretion auf die Pupillenweite, ferner auf das überlebende Herz, ferner das Löwische Herzstreifenpräparat, ferner auf Arterien, dann auf die Ösophagus- und Magenmuskulatur usw. untersucht. Es sei zunächst über diejenigen Versuche berichtet, die mit tief abgebauten Organen (sogenannten Optonen¹⁾) auf die Pupillenweite und ferner auf das Herz ausgeführt worden sind.

Um allen Mißverständnissen vorzubeugen, sei noch besonders hervorgehoben, daß selbstverständlich nicht bewiesen ist, daß ein bestimmtes Gewebe einen Stoff bzw. mehrere Stoffe von bestimmter Wirkung hervorbringt, wenn es glückt, durch bestimmte Eingriffe solche Substanzen nachzuweisen. Es könnte sein, daß erst Umwandlungen notwendig sind, um die betreffenden Stoffe mit der festgestellten Wirkung zu erzeugen. Gelingt es, durch Abbau von zusammengesetzten Körpern spezifisch wirkende Produkte hervorzubringen, dann besteht immerhin die Möglichkeit, daß auch in den Zellen die wirksamen Prinzipien durch einen entsprechenden Vorgang in Freiheit gesetzt werden, um dann ihre Wirkung zu entfalten. Auf jeden Fall muß in gründlichster Weise nachgeprüft werden, ob ein in bestimmter Richtung wirksam erwiesenes Produkt von dem betreffenden Organ, aus dem es gewonnen worden ist, auch im Körper unter normalen Verhältnissen zur Verfügung gestellt wird.

A. Versuche an enucleierten Froschaugen.

Wir haben die Versuche nach den beobachteten Wirkungen in 4 Gruppen zusammengestellt.

1. Versuche mit miotisch wirkenden Optonen.

Dahin gehört das Opton aus Hypophyse, ferner dasjenige aus Schilddrüse. Das letztere ist weniger wirksam. Interessanterweise wird die Adrenalin-Mydriasis sowohl durch Hypophysenopton als auch durch Schilddrüsenopton stark beeinflusst. Die Vorbehandlung des Auges mit 3proz. Hypophysenopton verhindert die maximale Mydriasis durch

¹⁾ Vgl. bzgl. der Herstellung der Optone: E. Abderhalden, Dieses Archiv **162**, 100. 1915. — Die Herstellung der Optone hat die Firma E. Merck, Darmstadt, übernommen.

Adrenalin; das Schilddrüsenopton vermag dagegen in 5proz. Lösung die Adrenalinmydriasis nur zu verzögern, während erst die Vorbehandlung mit 10proz. Thyreoideaopton eine Herabsetzung der Adrenalinmydriasis zur Folge hat.

2. Versuche mit mydriatisch wirkenden Optonen.

Pupillenerweiterung erzeugt das Opton aus *Corpus luteum*, auch Testisopton erweist sich als Mydriadicum und ebenso Thymusopton.

3. Versuche mit nur indirekt wirksamen Optonen.

Ganz besonders interessant ist die Beobachtung, daß Optone, die an und für sich auf die Pupille scheinbar gar keine Wirkung haben, eine solche zeigen, wenn ihr Einfluß an Augen geprüft wird, die mit Adrenalin behandelt werden. So zeigen Optone aus dem Vorderlappen der Hypophyse keine Wirkung auf die Pupillenweite, jedoch zeigt ein mit Hypophysenvorderlappenopton vorbehandeltes Auge beim Zusatz von Adrenalin eine wesentlich stärkere Mydriasis als das Kontrollauge. Beim Ovarialopton konnte eine mydriatische Wirkung erst dadurch manifest gemacht werden, daß es, wie unten mitgeteilt, mit miotisch wirkenden Optonen zusammen angewendet wurde.

Endlich haben wir 4. verschieden wirkende Optone angewandt, um gewissermaßen die Folgen des Wettstreites der Wirkungen beobachten zu können. Die Ergebnisse sind in der Zusammenstellung S. 44 ff. niedergelegt.

Methodik.

Bei der Enucleation der Bulbi wurde sorgfältig die Berührung mit dem Hautsekret des Frosches vermieden. Auf die Bulbi wurde dann Ringersche Flüssigkeit aufgetropft. Waren die Pupillen weit, so wurden die Bulbi einer 10–20 Minuten dauernden Belichtung ausgesetzt. Nach dieser Zeit wurde noch etwa 15 Minuten bis zum Beginn des Versuches gewartet, da auch einige Zeit nach der Belichtung noch spontane Verengung der Pupille beobachtet wurde. Bei engen und mittelweiten Pupillen unterblieb die Belichtung. Es wurde jedoch mit den Versuchen niemals früher als 30 Minuten nach der Enucleation begonnen, da die häufig nach der Enucleation auftretende Unruhe der Pupille, auf die besonders Kahn¹⁾ aufmerksam gemacht hat, dann abgeklungen ist. Augenpaare mit ungleichen Pupillen wurden zu den Versuchen nicht verwendet. Während des Versuches waren die Augen stets in gleicher Weise dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Anfangs wurden die Versuche so angestellt, daß die ganze Pupille bei zwanzigfacher Vergrößerung mit dem Zeißschen Zeichenapparat gezeichnet wurde. Später erwies es sich als praktischer, die Größe der Pupille

¹⁾ R. H. Kahn, Dieses Archiv 128, 524ff. 1909.

durch die Länge ihres horizontalen und vertikalen Durchmessers mit dem Zeichenapparat zu messen. Nach dem Versuche wurde die Länge der gezeichneten Durchmesser gemessen und durch Division durch 20 die wirkliche Größe der Pupillendurchmesser in Millimetern erhalten. Gegenüber den bisher üblichen Schätzungen der Erweiterung der Pupille durch ein oder mehrere Pluszeichen¹⁾ erlaubt das von uns angewandte, messende Verfahren, auch geringe Änderungen der Pupillenweite mit Sicherheit festzustellen.

1. Versuche mit miotisch wirkenden Optionen.

Aus Tab. I geht hervor, daß 6proz. Hypophysenopton deutlich miotisch wirkt. Die Miosis setzt in geringem Maße bereits eine Minute nach Anwendung des Hypophysenoptons ein, erreicht aber erst nach 22 bzw. 37 Minuten den höchsten Grad. Das in Ringerscher Lösung befindliche Kontrollauge bleibt unverändert. In 3proz. Lösung zeigt das Hypophysenopton keine deutlich verengernde Wirkung auf die Pupille; denn auch die Größe der Pupille des Kontrollauges nimmt als Folge der vorausgegangenen Belichtung an Weite etwas ab. Die verengernde Wirkung des Hypophysenoptons läßt sich aber noch daraus erkennen, daß bei Einwirkung von Adrenalin $\frac{1}{100\,000}$ das mit Hypophysenopton vorbehandelte Auge nur eine geringe Mydriasis zeigt, während das Kontrollauge eine maximale Mydriasis aufweist (Tab. II).

Thyreoideaopton bewirkt in 10proz. Lösung eine geringe Miosis, wie aus Tab. III hervorgeht. Bei Anwendung von Adrenalin $\frac{1}{100\,000}$ wird die Adrenalinmydriasis stark herabgesetzt. 5proz. Thyreoideaopton (Tab. IV) verursacht keine Verengung — die Kontrolle verengt sich nämlich in gleichem Maße —; die Adrenalinmydriasis wird aber im Vergleich zum Kontrollauge wesentlich verzögert; denn während das Kontrollauge bereits 17 Minuten später eine deutliche Erweiterung zeigt, tritt diese an dem Versuchsauge erst 25 Minuten nach der Adrenalinapplikation auf. Auch im weiteren Verlaufe des Versuches geht die Erweiterung der Pupille durch Adrenalin langsamer als an dem Kontrollauge vor sich. Am Schluß des Versuches zeigen jedoch beide Augen eine maximale Mydriasis. In Tab. V ist in gleicher Weise die Wirkung des 5proz. Thyreoideaoptons auf den Verlauf der Adrenalinmydriasis zu erkennen.

Das Hypophysenopton ist also das stärkere Mioticum; denn eine Vorbehandlung mit einer 3proz. Lösung verhindert noch die maximale Mydriasis durch Adrenalin $\frac{1}{100\,000}$, während die Vorbehandlung mit 5proz. Thyreoideaopton nur die Adrenalinmydriasis verzögert, ohne sie zu verringern.

¹⁾ Kepinow, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 67, 265. 1912.

2. Versuche mit mydriatisch wirkenden Optonen.

Corpus luteum - Opton ist in 6proz. Lösung ein sehr starkes Mydriaticum. Denn es bewirkt bereits nach wenigen Minuten (in Tab. VI nach 7 Minuten, in Tab. VII nach 15 Minuten) Pupillenerweiterung, die in kurzer Zeit zu einer maximalen Mydriasis führt. Diese bleibt unverändert bestehen, wie aus Tab. VII hervorgeht.

Auch das Testisopton erweist sich in 10proz. und 6proz. Lösung als ein wirksames Mydriaticum (Tab. VIII und IX). Die Mydriasis ist jedoch keine maximale. Sie kann, wie der Versuch in Tab. VIII zeigt, durch Ringersche Lösung nur in geringem Maße rückgängig gemacht werden, wenn sie durch 10proz. Testisopton hervorgerufen worden war. In 6proz. Lösung wirkt das Testisopton etwa ebenso stark mydriatisch wie in 10proz. Lösung, die Mydriasis geht aber spontan fast vollständig zurück.

In gleicher Weise ruft auch das 6proz. Thymusopton eine mäßig starke Mydriasis hervor (Tab. X und XI). Diese geht, wie Tab. XI zeigt, nur langsam und in geringem Grade spontan zurück. Eine maximale Mydriasis läßt sich aber auch mit Thymusopton nicht erzielen.

3. Versuche mit nur indirekt wirksamen Optonen.

Ein nur aus dem Vorderlappen der Hypophyse dargestelltes Opton (4%) zeigt (Tab. XII) keine Wirkung auf die Pupillenweite, da auch das Kontrollauge sich in gleichem Maße verengt, ein Vorgang, der wohl durch die vorausgegangene Belichtung verursacht sein dürfte. Daß aber auch in dem Hypophysenvorderlappen eine auf die Pupillenweite wirksame Substanz vorhanden ist, die vielleicht nur infolge der zu geringen Konzentration des verwendeten Optons keinen direkten Erfolg zeigt, geht aus dem in Tab. XIII wiedergegebenen Versuche hervor. Hier zeigt sich nämlich, daß ein mit Hypophysenvorderlappenopton während 20 Minuten vorbehandeltes Auge die Adrenalinmydriasis wesentlich verstärkt, obwohl es selbst am Auge unwirksam ist. Während Adrenalin $\frac{1}{200\,000}$ an dem Kontrollauge nur eine mäßige Mydriasis hervorzurufen vermag, die 2 Stunden nach der Einwirkung der Adrenalinlösung vollständig zurückgegangen ist, zeigt das Versuchsauge eine maximale Mydriasis, die auch nach zwei Stunden noch unverändert besteht.

Das Ovarialopton ist in 5proz. Lösung ohne Einfluß auf die Pupillenweite. Läßt man auf ein mit Ovarialopton vorbehandeltes Auge eine Adrenalinlösung $\frac{1}{100\,000}$ einwirken, um so in indirekter Weise eine miotische oder mydriatische Wirkung des Ovarialoptons nachzuweisen, wie dies mit dem Opton des Hypophysenvorderlappens gelingt, so zeigt sich kein so eindeutiges Resultat. In dem Versuch der Tabelle XIV scheint die Mydriasis des mit Ovarialoptons vorbehandelten Auges

ein wenig verstärkt zu sein (besonders zwischen der 48. und 75. Minute des Versuches), in anderen Versuchen war aber die Wirkung noch geringer.

Um nun zu entscheiden, ob wirklich in dem Opton des Ovars ein die Mydriasis fördernder Körper enthalten ist, wurde das Ovarialopton zu gleichen Teilen mit den verengernden Optonen, in einem Versuch mit Hypophysenopton, in einem anderen Versuch mit Thyreoideaopton auf das Auge angewandt, während das Kontrollauge in jedem Versuche nur mit dem verengernd wirkenden Opton versehen wurde. Die Versuche zeigen, daß im Ovarialopton eine im Sinne der Mydriasis wirksame Substanz vorhanden sein muß; denn in Tab. XV zeigt das mit gleichen Teilen von 5proz. Thyreoidea- und Ovarialopton vorbehandelte Auge eine wesentlich verminderte Miosis als das nur mit 5proz. Thyreoideaopton versehene Auge. Hierbei ist nachzutragen, daß Thyreoideaopton, das nach den Versuchen der Tab. IV und V in 5proz. Lösung keine direkte Miosis bewirkt, sondern die bestehende miotische Komponente nur in dem Adrenalinversuch hervortreten läßt, an den weiten Pupillen der Augen vom Versuch der Tab. XV noch deutliche Miosis bewirkt. Es eignen sich also weite Pupillen auch zu m qualitativen Nachweise einer miotisch wirkenden Substanz besser als mittelweite oder enge Pupillen.

Auch der Versuch der Tab. XVI scheint in gleicher Weise für eine im Sinne der Mydriasis wirksame Substanz des Ovarialoptons zu sprechen. Hier zeigt nämlich das mit Hypophysisohton versehene Auge bereits nach 6 Minuten eine Miosis, während diese an dem gleichzeitig mit Hypophysis- und Ovarialopton behandelten Auge erst später eintritt.

Die in geringem Maße fördernde Wirkung der Adrenalinmydriasis, ferner die beträchtlich verringerte Miosis des Thyreoideaoptons, wenn diesem in gleichen Teilen Ovarialopton zugesetzt wird, und endlich die verzögerte Miosis des Hypophysenoptons durch gleichzeitige Anwendung von Ovarialopton dürften wohl zu dem Schlusse berechtigen, daß auch im Ovarialopton eine schwache, im Sinne der Mydriasis wirkende Substanz vorhanden ist.

Nach Abschluß der Versuche konnte in einem 10proz. Ovarialopton die mydriatische Komponente direkt nachgewiesen werden. Wie aus Tab. XVIa hervorgeht, zeigt das Versuchsaue nach Einwirkung des 10proz. Ovarialoptons eine nicht unbeträchtliche Mydriasis, die aber bereits 18 Minuten nach Beginn des Versuches spontan beträchtlich zurückgeht. Das Kontrollauge zeigt während des Versuches eine mäßige Verengerung, die sich durch Nachwirkung der Belichtung erklärt.

Ist somit in diesem Versuch eine mydriatisch wirksame Substanz sicher nachgewiesen, so ist doch hervorzuheben, daß sie entsprechend der nur vorübergehenden Mydriasis bedeutend schwächer als die Optone des Corpus luteum, der Thymus und des Testis wirkt.

4. Versuche mit gleichzeitiger Anwendung von miotisch und mydriatisch wirkenden Optonen.

Die im folgenden beschriebenen Versuche sollen die Frage entscheiden, ob bei gleichzeitiger Applikation von miotisch und mydriatisch wirkenden Optonen eine Komponente das Übergewicht erhält, und ob die verschiedenen Optone, die bisher innerhalb der Gruppen der miotisch bzw. mydriatisch wirksamen Optone nur quantitative Unterschiede zeigten, durch diese Versuche sich auch in qualitativer Beziehung differenzieren lassen. Denn es ist unser Bestreben, möglichst viele biologische Charakteristika für jedes einzelne Opton zu erhalten, damit bei den weiteren Versuchen, die wirksamen Substanzen zu isolieren, die Möglichkeit gegeben ist, in einer Reihe genau charakterisierter Versuche zu entscheiden, ob die gesuchte Substanz in der betreffenden Fraktion enthalten ist oder nicht.

Es seien zunächst die Versuche mit gleichzeitiger Anwendung von Hypophysiopton als Mioticum einerseits mit den mydriatisch wirkenden Optonen der Thymus, des Testis und des Corpus luteum andererseits wiedergegeben.

Aus Tab. XVII geht hervor, daß Hypophysiopton die mydriatische Wirkung des Thymusoptons nicht verzögert (vgl. Tab. X und XI, in der zwei Versuche mit Thymusopton allein beschrieben sind). Die Mydriasis ist jedoch beträchtlich geringer und kürzer dauernd als in den Versuchen der Tab. X und XI. Denn während in dem Versuch der Tab. X dreißig Minuten nach Applikation des Thymusoptons die Mydriasis unverändert besteht und in Tab. XI sogar 80 Minuten nach Einwirkung des Thymusoptons die Mydriasis nur um eine Spur abgenommen hat, bewirkt in Tab. XVII die gleichzeitige Anwesenheit des Hypophysenoptons, daß schon zehn Minuten nach Beginn des Versuches die Mydriasis ihren Höhepunkt erreicht und zwanzig Minuten später die Pupille sich auf ihre ursprüngliche Größe verkleinert hat.

Tab. XVIII zeigt, daß Hypophysiopton die durch Corpus luteum-Opton bewirkte Mydriasis stark verzögert. Sie tritt erst nach 12 bzw. 17 Minuten ein, während sie in Tabelle VI schon nach 7 bzw. 10 Minuten sehr ausgesprochen ist. Ferner ist die Mydriasis in quantitativer Hinsicht stark herabgesetzt und von nur geringer Dauer. Während die Wirkung des Corpus luteum-Optons in Tab. VII auch nach 50 Minuten unverändert fortbesteht, ist in Tab. XVIII durch die gleichzeitige Anwesenheit des Hypophysioptons bereits nach 40 Minuten die Mydriasis völlig geschwunden und die ursprüngliche Pupillenweite erreicht.

Das Eintreten der mydriatischen Wirkung des Testisoptons wird, wie aus Tab. XIX hervorgeht, durch Hypophysiopton nicht verzögert. Sie ist quantitativ etwas geringer als in dem Versuch mit Testisopton der Tab. IX, dauert aber — und dies scheint ein paradoxes Resultat

zu sein — länger an als in dem Versuche der Tab. IX, in dem Testisopton allein zur Verwendung kam. Diesem Ergebnis dürfte aber wohl keine besondere Bedeutung zukommen, da bei gleichzeitiger Anwendung von 10proz. Testisopton mit 6proz. Hypophysenopton die mydriatische Wirkung quantitativ geringer und zeitlich verkürzt ist und einer recht erheblichen Miosis weicht.

Wir kommen nunmehr zu den Versuchen mit gleichzeitiger Verwendung von Thyreoideaopton als Mioticum mit den mydriatisch wirkenden Optonen.

Thyreoideaopton bewirkt in Tab. XXI nicht allein eine starke Verzögerung und in geringerem Maße eine Verminderung der Mydriasis durch Thymusopton, sondern läßt sogar vor Beginn der Mydriasis eine deutliche Miosis erkennen.

Die mydriatische Wirkung des Corpus luteum-Optons wird, wie Tab. XXII zeigt, nicht verzögert, aber in ihrer Dauer und Stärke bedeutend beeinträchtigt.

In dem Versuche der Tab. XXIII wird endlich gezeigt, daß die Thyreoideawirkung das Testisopton an Stärke übertrifft, so daß eine deutliche Miosis, die auf die Wirkung des Thyreoideaoptons zurückzuführen ist, zustande kommt.

Aus den Versuchen mit gleichzeitiger Anwendung von mydriatisch und miotisch wirkenden Optonen ergibt sich also, daß mit Ausnahme der Kombination Thyreoidea-Testisopton die mydriatische Komponente die wirksamere ist. Wollen wir die Mydriatica nach ihrer Stärke ordnen, so ergibt sich Corpus-luteum-Opton > Thymusopton > Testisopton. Dies geht besonders deutlich aus den Kombinationsversuchen mit Thyreoideaopton hervor, da dieses die Mydriatica des Corpus-luteum-Optons nur in quantitativer Hinsicht und in der Zeitdauer zu beeinträchtigen vermag, während die Mydriasis durch Thymusopton erst nach vorhergehender Miosis auftritt und endlich die Mydriasis durch Testisopton völlig unterdrückt wird, so daß eine Miosis infolge der Anwesenheit des Thyreoideaoptons resultiert.

Es ist somit nicht nur gelungen, die Frage, ob die miotisch oder die mydriatisch wirksamen Optone die stärkeren sind, zu beantworten, wohl aber für die Unterscheidung der einzelnen Optone weitere Charakteristika aufzustellen.

B. Versuche am Straubsehen Präparat.

Zu den Versuchen mit dem Straubsehen Herzpräparat wurden große Esculenten verwendet, die genau nach den Vorschriften Fühners¹⁾ präpariert wurden. Während der Versuche wurde in die Herzkanüle kontinuierlich Luft durchgeleitet. Die Kontraktionen wurden in

¹⁾ Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden 5, 1, S. 92.

siebenfacher Vergrößerung auf einem berußten Kymographion registriert. Der aufsteigende Schenkel entspricht der Systole, der absteigende der Diastole. Die Zeitschreibung gibt die Zeit in Sekunden an.

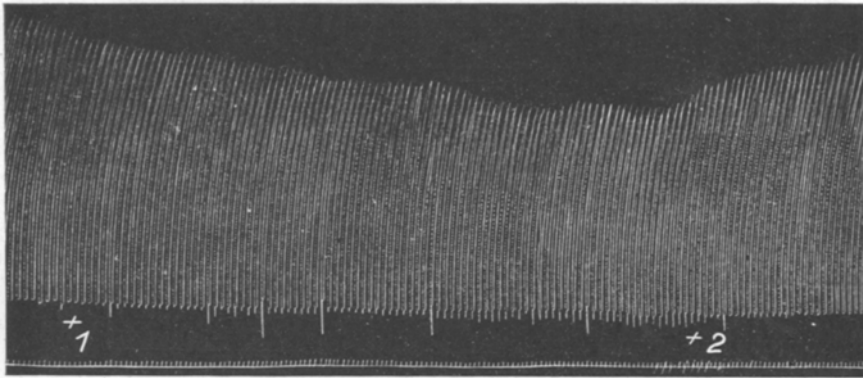


Abb. 1.

Betrachten wir zunächst den Einfluß der beiden am Auge miotisch wirkenden Optone (Thyreoidea- und Hypophysiopton).

In Abb. 1 wird durch 1proz. Thyreoideaopton (1) nur eine minimale Verkleinerung der Pulsgröße hervorgerufen. Durch Ringersche Flüssigkeit(2) erreichendie

Pulse sogleich wieder die ursprüngliche Größe. Auch das Hypophysiopton bewirkt in 0,6 proz. Lösung (Abb.2, 11) nureine geringe Verkleinerung der Pulse, die sich durch

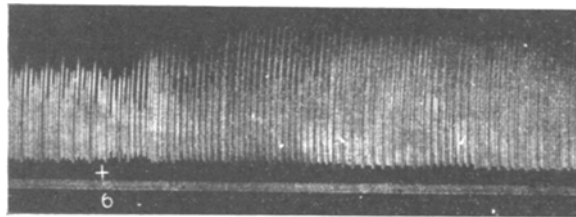


Abb. 1 a.

Ringersche Flüssigkeit (12) vollständig beseitigen läßt. Auch an anderen Herzpräparaten konnte gezeigt werden, daß Hypophysis- und Thyreoideaopton in den erwähnten Konzentrationen fast keine Herz-

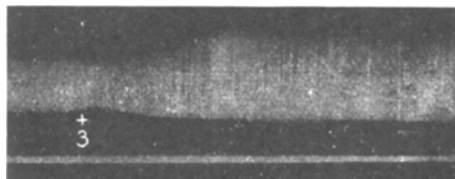


Abb. 1 b.

wirkung besitzen. Eine Änderung der Pulsfrequenz wird nicht beobachtet.

In geringeren Konzentrationen (0,25 bzw. 0,3%) wurde an einigen Präparaten durch Thyreoidea- und Thymusopton eine Vergrößerung der Pulse erzielt. Diese ist in Abb. 1a und 1b ziemlich beträchtlich

und tritt nach anfänglicher geringer Pulsverkleinerung ein. In Abb. 1a schlägt das Herz schon vor dem Versuche in Perioden. Die Periodenbildung bleibt auch nach Anwendung des Thyreoideaoptons in etwas ver-

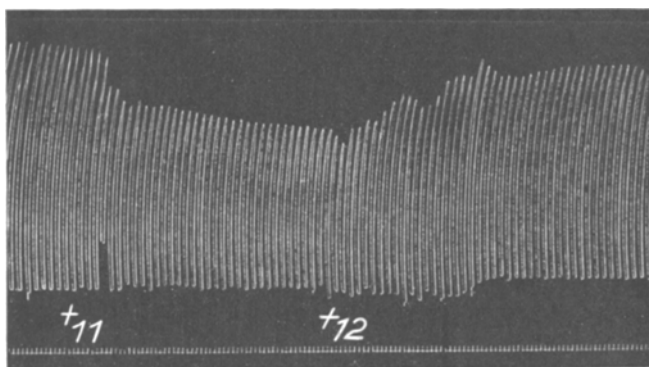


Abb. 2.

änderter Weise bestehen, in dem sie in der Form des Pulsus alternans auftritt. Später nähert sie sich den vor Anwendung des Thyreoideaoptons bestehenden Perioden und zeigt Gruppenbildung aus drei bis vier Pulsen.

In Abb. 1b wird die Frequenz nicht verändert. An anderen Prä-

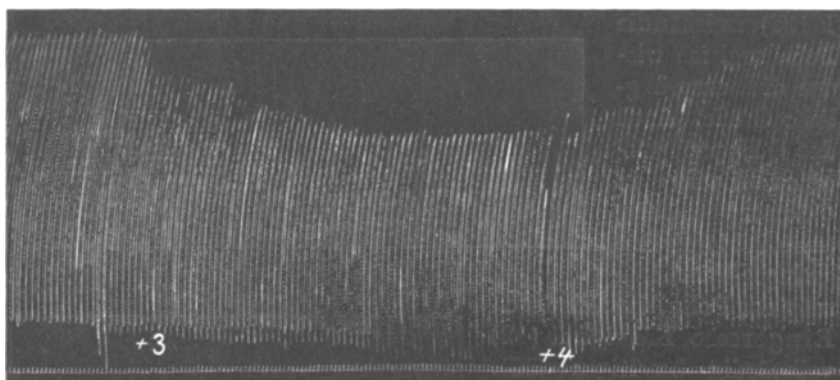


Abb. 3.

paraten fand durch Thyreoidea- und Thymusopton in 0,25 oder 0,3 proz. Lösung weder eine Beeinflussung der Pulsgröße noch eine solche der Pulsfrequenz statt.

Wir kommen nunmehr zur Besprechung der am Auge mydriatisch wirkenden Optone.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß Thymusopton (3) ebenfalls nur eine sehr geringe Herzwirkung besitzt, die in einer geringen Abnahme der Systole

besteht. Ein Unterschied gegenüber den myotisch wirkenden Thyreoidea und Thymusoptonen besteht nicht. Im Gegensatz hierzu zeigen Testis- und Corpus luteum-Opton eine sehr starke Herzwirkung. In Abb. 4 tritt nach drei Kontraktionen, die progressiv an Größe abnehmen, vollständiger Stillstand in Diastole ein. Erst nach mehrfachem Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit — die Schwankungen der Kurven sind durch den wechselnden Druck beim Erneuern der Ringerschen Flüssigkeit bedingt — treten kleine Pulsationen wieder auf, die anfangs noch etwas verlangsamt sind, aber allmählich sich bis zu ursprünglicher Höhe vergrößern und auch die normale Frequenz wieder zeigen. In Abb. 5 ist an einem anderen Herzpräparat die gleiche Wirkung zu erkennen. Nur sind hier noch in dem Zustand maximaler Diastole ganz

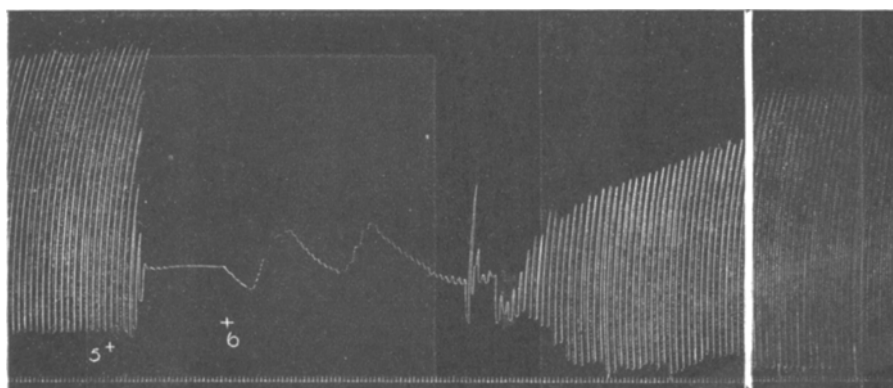


Abb. 4.

schwache Pulsationen vorhanden. Auch hier bedarf es mehrfachen Wechsels der Ringerschen Flüssigkeit (2), der sich in den Schwankungen der Kurve infolge der Änderung des Druckes kundgibt, bis die Pulse wieder die gleiche Größe wie vor dem Versuche zeigen. Den großen Unterschied in der Herzwirkung des Thymus- und Testisoptons, die sich in ihrer mydriatischen Wirkung am Auge nur wenig unterscheiden, illustriert Abb. 6. Hier bewirkt Thymusopton in 0,6proz. Lösung nur eine geringe Pulsverkleinerung; Testisopton hat dagegen in einer noch geringeren Konzentration (0,5%) eine Verkleinerung der Pulse um mehr als die Hälfte zur Folge.

Die stärkste Herzwirkung aber besitzt das Corpus luteum-Opton. In 0,6proz. Lösung bewirkt es nach einem, bereits verkleinertem Pulse Stillstand in Diastole [Abb. 7, (9)]. Erst nach sehr häufigem Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit, der in den Kurven in den bereits erwähnten Druckschwankungen zum Ausdruck kommt, setzen die Pulse zuerst verlangsamt und in verminderter Größe ein, erlangen aber in kurzem wieder die ursprüngliche Größe und Frequenz.

Werden nun die Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus in nur 0,3proz. Lösung angewendet, so rufen sie sämtlich noch eine Pulsverkleinerung hervor, und zwar ist auch hier wieder die Wirkung des Optons des Corpus luteum $>$ Testis $>$ Thymus. Der Gegensatz in der Wirkung zwischen diesen Optonen und den am Froschauge miotisch wirkenden Thyreoidea- und Hypophysioptonen ist also in 0,3proz. Lösung noch ausgesprochener, da erstere Pulsverkleinerung, letztere aber keine Änderung der Pulsgröße oder sogar Pulsvergrößerung hervorrufen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen,

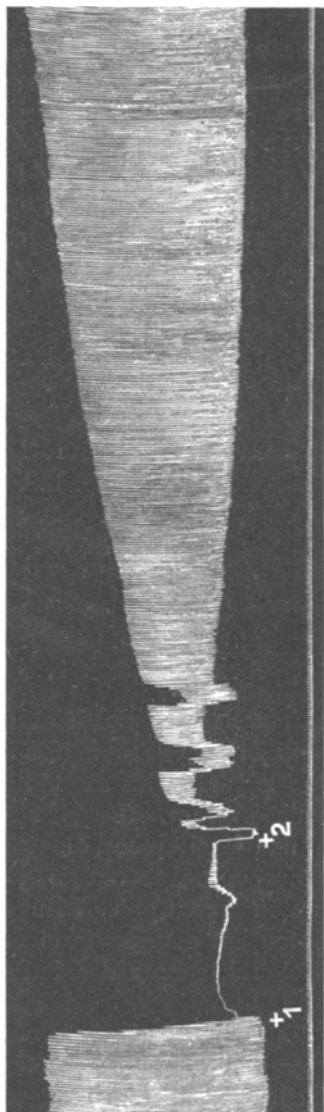


Abb. 5.

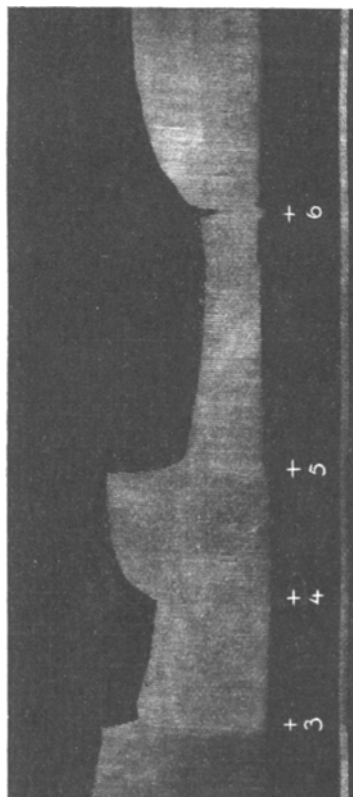


Abb. 6.

daß, während den miotisch wirkenden Hypophysis- und Thyreoideaoptonen fast keine Herzwirkung zukommt, die mydriatischen Corpus luteum- und Testisoptone Herzstillstand in Diastole hervorrufen. Dabei

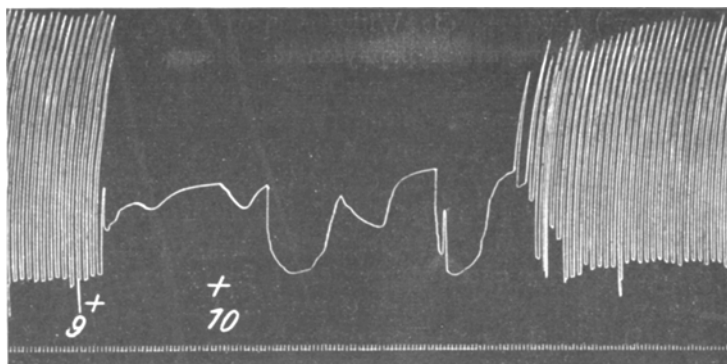


Abb. 7.

ist die Herzwirkung des Corpus luteum-Optons noch stärker als die des Testisoptons. Es geht somit bei diesen Optonen die Intensität der Herzwirkung und des mydriatischen Effektes parallel. Dagegen besitzt das Thymusopton, dessen deutliche mydriatische Wirkung aus den Tab. X und XI ersichtlich ist, keine wesentliche Herzwirkung.

Endlich sind noch die Abb. 8 und 9 zu erwähnen, in denen der Einfluß des Optons des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums auf das Herz zu ersehen ist. Diese beiden

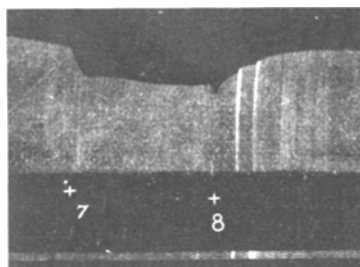


Abb. 8.

Optone, deren Augenwirkung gering ist und zum Teil nur indirekt als im Sinne der Mydriasis erfolgend nachgewiesen werden konnte (vgl. Tab. XIII—XVI), zeigen nur eine unbedeutende Herzwirkung, die durch eine Verkleinerung

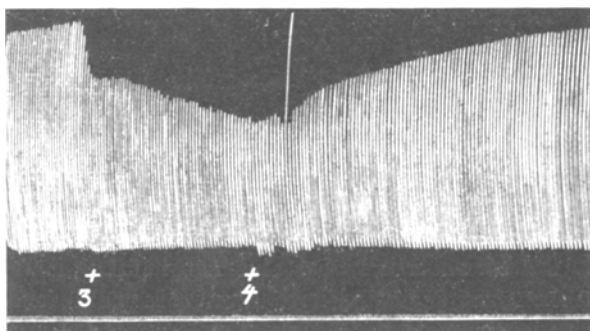


Abb. 9.

der Pulsgröße zum Ausdruck kommt. Sie entspricht etwa der Herzwirkung der miotisch wirksamen Optone. An anderen Präparaten ist sie etwas größer. Auch diese Optone bleiben ohne Einfluß auf die Frequenz der Pulse.

Über die bisher vorliegende Literatur können wir uns kurz fassen.

Kepinow¹⁾ studierte die Wirkung eines Hypophysenextraktes, den er durch Verreiben der Hypophysen mit Seesand, Aufschwemmen mit physiologischer Kochsalzlösung und Eindampfen des Filtrates bis zum Gewicht der ursprünglich verwendeten Drüsenmenge gewann, am enucleierten Froschauge, und fand eine Beschleunigung und Verstärkung der Adrenalinmydriasis an dem mit Hypophysenextrakt vorbehandelten Auge. Auch am Warmblüter konnte Kepinow nach Einträufelung an sich unwirksamer Adrenalinlösungen in den Bindehautsack des Kaninchens durch intravenöse Injektion von Hypophysenextrakt Mydriasis hervorrufen. Im Gegensatz hierzu fanden Fröhlich und Pick²⁾ am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, daß Hypophysin den Tonus der Froschgefäße herabsetzt und somit ebenso wie Pilocarpin, also antagonistisch gegenüber Adrenalin wirkt.

Erwähnt sei ferner, daß Mattiolo und Gamma³⁾ durch intravenöse Injektion von Extrakt aus dem Hinterlappen der Hypophyse am Kaninchen Miosis erzielen konnten. Instillationen von Adrenalin bewirkten nur eine leichte Mydriasis und auch dies nicht regelmäßig. Am Arterienstreifen nach O. B. Meyer endlich fanden Pal⁴⁾ und de Borris und Susanna⁵⁾ Kontraktion der Carotis, A. mesenterica, A. femoralis und der Coronargefäße, während die A. renalis sich erweiterte. Auch hier finden wir also teils adrenalinähnliche, teils antagonistische Wirkungen (an den Coronar- und Nierengefäßen).

Vielleicht sind diese widersprechenden Angaben nach unseren Versuchen dadurch zu erklären, daß in der Hypophyse zwei antagonistisch wirkende Substanzen vorhanden sind. Die pilocarpinähnliche, am enucleierten Froschauge miotisch wirkende Substanz findet sich nur im Hinterlappen der Hypophyse oder der Pars intermedia oder in beiden Teilen, da diese Wirkung nur mit dem aus der ganzen Hypophyse dargestellten Opton erzielt werden konnte, während im Gegensatz hierzu das Opton des Hypophysenvorderlappens eine dem Adrenalin synergistische Wirkung hervorrief.

Weitere Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Präparat und am Gefäßstreifen nach O. B. Meyer, die von uns bereits begonnen sind, sollen zur Klärung dieser Fragen beitragen. Im übrigen fanden wir in der Literatur nur noch eine Arbeit über die Wirkung von Organextrakten auf das enucleierte Auge. Mazzei⁶⁾ fand, daß Ovarin, Endohypophysin und Endothyreoidin mydriatisch wirken, und zwar das Erstgenannte am stärksten und das Letztgenannte am schwächsten,

¹⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 247. 1912.

²⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 107. 1913.

³⁾ Zit. nach Biedl, Innere Sekretion. III. Aufl. Berlin 1916. Bd. II, S. 704.

⁴⁾ Zentralbl. f. Physiol. **23**, 253. 1909.

⁵⁾ Zentralbl. f. Physiol. **23**, 169. 1909.

⁶⁾ Arch. di Ottalmol. 1918; Ref. in klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **62**, Heft 6.

während Spermin eine leichte Miosis erzeugt. Über die Herstellung der Extrakte ist in dem Referat leider nichts enthalten, so daß eine Aufklärung über die Ursache der Divergenz zwischen den Versuchsergebnissen Mazzeis und unseren eigenen gegenwärtig nicht möglich ist.

Über die Wirkung von Hypophysenextrakt auf das Froschherz (Straubisches Präparat) finden sich Mitteilungen von Einis¹⁾ und Werschinin²⁾. Diese Autoren fanden, daß Pituitrin Pulsvergrößerung und Herabsetzung der Frequenz bewirkt. Letzteres konnte in unseren Versuchen mit abgebauter Hypophyse niemals beobachtet werden. Dagegen fanden auch wir in einigen Versuchen in 0,3proz. Lösung eine deutliche Zunahme der Pulsgröße.

Die bisherigen Versuche mit Extrakten aus Testis, Ovar, Thyreoidea, Thymus und Corpus luteum scheinen nach Biedls³⁾ Kritik keine spezifischen Herzwirkungen festgestellt zu haben.

Soweit unsere bisherigen Versuche ein Urteil zulassen, scheinen die Optone des Corpus luteum und des Testis wegen ihrer Herzwirkung (Stillstand in Diastole) und der durch sie hervorgerufenen Mydriasis in die Reihe der atropinartig wirkenden Substanzen zu gehören. Ob die miotisch wirkenden Optone (Thyreoidea und Hypophyse) in die Gruppe der parasymphatisch erregenden Gifte gehören, können erst weitere Untersuchungen lehren. Ebenso ist bis jetzt die pharmakologische Stellung des Thymusoptons, das zwar Mydriasis hervorruft, aber keine ausgesprochene Herzwirkung hat, noch ungeklärt.

Zusammenfassung.

1. Die aus Corpus luteum und Testis dargestellten Optone besitzen auf das enucleierte Froschauge eine mydriatische Wirkung. Am Straubischen Herzpräparat bewirken sie diastolischen Stillstand. Sie scheinen daher in die Gruppe der parasymphatisch lähmenden Stoffe zu gehören.

2. Hypophysis- und Thyreoideaopton bewirken am Froschauge Miosis und zeigen fast keine Herzwirkung oder eine mäßige Pulsvergrößerung.

3. Thymusopton ruft Mydriasis am Froschauge, aber nur geringe Pulsverkleinerung am Straubischen Präparate hervor.

4. Das Opton des Ovars und des Vorderlappens der Hypophyse fördern die Adrenalinmydriasis.

5. Bei gleichzeitiger Anwendung miotisch und mydriatisch wirkender Optone überwiegt im allgemeinen die mydriatische Wirkung sehr stark. Nur die Kombination Thyreoidea-Testisopton führt zu einer Miosis.

¹⁾ Biochem. Zeitschr. **52**, 96. 1913.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 1. 1913.

³⁾ Biedl, Innere Sekretion. III. Aufl. Bd. 1 und 2. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

Versuchsprotokolle.

Tabelle I.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,7	2,3
3	"	2,7	2,3
4	Hypophysis- opton 6 %		
5	"	2,6	2,2
8	"	2,6	2,2
26	"	2,4	1,9
41	"	2,2	1,7
Kontrolle.			
0	Ringer	2,8	2,2
5	"	2,8	2,2
10	"	2,8	2,1
20	"	2,8	2,1
30	"	2,8	2,1
40	"	2,8	2,1

Tabelle II.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,9	1,8
0	Hypophysis- opton 3 %		
9	"	2,9	1,7
21	"	2,9	1,7
30	"	2,7	1,7
30	Adrenalin $1/100000$		
33	"	2,6	1,7
35	"	2,6	1,9
40	"	2,6	2,0
45	"	2,6	2,0
48	"	2,6	2,1
50	"	2,6	2,1
55	"	2,6	2,1
75	"	2,6	2,1
Kontrolle.			
0	Ringer	3,0	1,8
10	"	3,0	1,8
18	"	3,0	1,7
35	"	3,0	1,7
43	"	2,9	1,7
43	Adrenalin $1/100000$		
46	"	2,9	1,9
49	"	2,9	2,2
52	"	3,1	2,4
55	"	3,1	2,7
57	"	3,1	3,0
62	"	3,3	3,1
68	"	3,3	3,3
78	"	3,5	3,6

Tabelle III.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,1	1,4
0	Thyreoidea- opton 10 %		
25	"	1,8	1,1
30	Adrenalin $1/100000$		
55	"	2,1	1,2
61	"	2,2	1,5
67	"	2,2	1,6
72	"	2,4	1,8
79	"	2,4	1,9
87	"	2,4	1,9
Kontrolle.			
0	Ringer	1,8	1,3
25	"	1,8	1,3
30	Adrenalin $1/100000$		
55	"	2,3	1,8
62	"	2,5	2,1
67	"	2,7	2,3
72	"	2,8	2,7
79	"	2,8	2,8
87	"	2,9	2,8

maxi-
male
Mydri-
asis.

Tabelle IV.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,1	1,4
0	Thyreoidea- opton 5 %		
18	"	1,9	1,3
30	"	1,8	1,1
35	Adrenalin $1/100000$		
52	"	1,8	1,1
60	"	2,0	1,3
75	"	2,5	2,1
85	"	2,7	2,5
90	"	2,7	2,7
113	"	3,0	2,9
Kontrolle.			
0	Ringer	2,0	1,5
18	"	1,9	1,4
30	"	1,7	1,1
35	Adrenalin $1/100000$		
52	"	2,0	1,5
60	"	2,5	2,3
74	"	2,8	2,9
85	"	3,1	2,9
113	"	3,1	3,2

Tabelle V.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,6	1,3
3	"	2,6	1,3
4	Thyreoidae-opton 5%		
15	"	2,6	1,3
30	"	2,6	1,3
40	"	2,6	1,3
41	Adrenalin $1/100000$		
46	"	2,6	1,3
54	"	2,6	1,3
59	"	2,7	1,4
64	"	2,8	1,6
70	"	2,8	2,1
75	"	3,1	2,5
83	"	3,2	2,5
91	"	3,5	2,7
97	"	3,5	2,7

Kontrolle.

0	Ringer	2,6	1,3
15	"	2,6	1,3
30	"	2,6	1,3
40	"	2,6	1,3
41	Adrenalin $1/100000$		
46	"	2,6	1,3
55	"	2,8	1,3
58	"	2,8	1,6
61	"	2,8	1,8
64	"	2,9	2,0
69	"	3,0	2,1
75	"	3,2	2,4
83	"	3,2	2,5
91	"	3,3	2,6
97	"	3,3	2,6

Tabelle VI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,5	1,5
0	Corpus luteum-opton 6%		
7	"	2,5	1,9
10	"	2,9	2,3
12	"	3,1	2,6
17	"	3,5	3,0
20	"	3,7	3,6) maxi-
25	"	3,7	3,6) male Mydri-

Tabelle VI (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
Kontrolle.			
0	Ringer	2,7	1,6
10	"	2,7	1,6
20	"	2,7	1,6
25	"	2,7	1,6

Tabelle VII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,6	2,0
5	"	2,6	2,0
6	Corpus luteum-opton 6%		
12	"	2,6	2,0
21	"	2,7	2,6
27	"	2,8	2,8
32	"	2,8	2,8
40	"	2,9	3,0
49	"	2,9	3,0
57	"	2,9	3,0
Kontrolle.			
0	Ringer	3,0	2,4
5	"	3,0	2,4
21	"	3,0	2,4
40	"	2,8	2,4
57	"	2,8	2,4

Tabelle VIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,3	1,6
1	Testisopton 10%	2,3	1,6
5	"	2,6	1,8
10	"	2,7	2,1
14	"	3,0	2,4
18	"	3,0	2,4
27	"	3,0	2,4
28	Ringer	3,0	2,4
34	"	2,7	2,1
40	"	2,7	2,1
Kontrolle.			
0	Ringer	2,4	1,5
9	"	2,4	1,5
13	"	2,4	1,5
17	"	2,3	1,5
27	"	2,3	1,3
40	"	2,3	1,3

Tabelle IX.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,2	1,6
1	Testisopton 6%		
6	"	2,2	1,6
12	"	2,6	2,1
16	"	2,6	2,2
22	"	2,7	2,4
33	"	2,3	1,9
40	"	2,2	1,8
Kontrolle.			
0	Ringer	2,3	1,4
5	"	2,3	1,4
12	"	2,2	1,4
22	"	1,9	1,2
33	"	1,9	1,2
40	"	1,9	1,2

Tabelle X.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,1	1,3
7	"	2,0	1,3
10	Thymusopton 6%		
18	"	2,2	1,4
24	"	2,2	1,6
31	"	2,3	2,2
35	"	2,4	2,1
40	"	2,4	2,1
Kontrolle.			
0	Ringer	2,0	1,3
7	"	1,9	1,3
18	"	1,9	1,3
31	"	1,9	1,3
40	"	1,9	1,3

Tabelle XI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,4
0	Thymusopton 6%		
11	"	2,5	1,5
15	"	2,6	1,9
30	"	2,9	2,4
82	"	2,9	2,2

Tabelle XI (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
Kontrolle.			
0	Ringer	2,6	1,4
11	"	2,6	1,4
16	"	2,6	1,4
30	"	2,8	1,5
82	"	2,4	1,4

Tabelle XII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,5
5	"	2,4	1,5
5	Hypophysenvorderlappenopton 4%		
10	"	2,4	1,5
15	"	2,4	1,5
22	"	2,4	1,5
30	"	2,2	1,3
35	"	2,2	1,3
45	"	2,1	1,3
Kontrolle.			
0	Ringer	2,4	1,5
5	"	2,4	1,5
22	"	2,2	1,5
30	"	2,2	1,5
35	"	2,1	1,3
45	"	2,1	1,3

Tabelle XIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,4
0	Hypophysenvorderlappenopton 4%		
20	"	2,2	1,4
22	Adrenalin $\frac{1}{200000}$		
27	"	2,4	1,7
29	"	2,5	1,9
32	"	2,7	2,1
36	"	2,8	2,2
47	"	3,0	2,6
55	"	3,0	2,6
60	"	3,0	2,6
70	"	3,0	2,8
87	"	3,2	2,9
151	"	3,1	3,2

Tabelle XIII (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
Kontrolle.			
0	Ringer	2,4	1,4
20	"	2,4	1,3
22	Adrenalin	$1/200\,000$	
27	"	2,4	1,5
30	"	2,4	1,5
33	"	2,6	1,5
36	"	2,6	1,6
55	"	2,7	1,7
70	"	2,7	1,9
87	"	2,7	2,0
151	"	2,1	1,3

Tabelle XIV.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	1,9	1,0
5	"	1,9	1,0
7	Ovarialopton		
12	5%	1,9	1,0
23	"	1,9	1,0
27	Adrenalin	$1/100\,000$	
35	"	1,9	1,0
45	"	2,0	1,3
48	"	2,4	1,7
54	"	2,7	2,2
58	"	2,8	2,4
70	"	3,2	3,1
75	"	3,2	3,1
90	"	3,5	3,3
115	"	3,5	3,3
155	"	3,5	3,3
Kontrolle.			
0	Ringer	1,8	1,0
5	"	1,8	1,0
23	"	1,8	1,0
27	Adrenalin	$1/100\,000$	
35	"	1,8	1,0
44	"	2,1	1,4
48	"	2,2	1,8
53	"	2,4	2,0
58	"	2,5	2,2
70	"	2,9	2,9
75	"	2,9	2,9
90	"	3,4	3,3
115	"	3,4	3,3
155	"	3,3	3,3

Tabelle XV.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	3,3	2,6
2	Thyreoidea- opton 5%		
12	"	3,2	2,6
21	"	2,9	2,4
28	"	2,6	2,2
39	"	2,5	2,0
55	"	2,3	1,7
62	"	2,3	1,6
Kontrolle.			
0	Ringer	3,5	2,9
2	Thyreoidea- opton, Ovarial- opton aa 5%		
12	"	3,3	2,9
21	"	3,2	2,9
28	"	3,1	2,8
38	"	3,1	2,8
55	"	3,1	2,7
62	"	3,2	2,8

Tabelle XVI.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	3,0	2,8
3	Hypophysio- pton, Ovarial- opton aa 5%		
9	"	3,0	2,6
14	"	3,0	2,6
24	"	2,9	2,5
30	"	2,7	2,3
Kontrolle.			
0	Ringer	2,9	2,7
3	Hypophysio- opton 5%		
9	"	2,7	2,4
15	"	2,7	2,4
24	"	2,7	2,4
30	"	2,7	2,4

Tabelle XVIIa.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,7	2,2
2	Ovarialopton		
8	10%	3,1	2,7
11	"	3,3	2,8
20	"	2,8	2,7
27	"	2,5	2,5

Tabelle XVIa. (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
Kontrolle.			
0	Ringer	2,8	2,3
8	"	2,8	2,3
20	"	2,5	2,1
26	"	2,4	2,1

Tabelle XVII.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,8	1,9
6	"	2,8	1,9
7	Hypophysio- pten, Thymus- opten ā ā 6%		
10	"	2,9	2,1
17	"	3,0	2,2
25	"	2,8	2,2
32	"	2,8	2,1
38	"	2,8	2,0
55	"	2,7	2,0
Kontrolle.			
0	Ringer	2,8	1,9
6	"	2,8	1,9
10	"	2,6	1,7
17	"	2,6	1,7
25	"	2,6	1,7
38	"	2,6	1,6
55	"	2,6	1,6

Tabelle XVIII.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,2	1,5
0	Hypophysio- pten, Corpus luteum-opten ā ā 6%		
4	"	2,2	1,5
7	"	2,1	1,5
12	"	2,2	1,6
17	"	2,3	1,9
23	"	2,3	1,9
32	"	2,3	1,9
40	"	2,3	1,6

Tabelle XVIII (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
Kontrolle.			
0	Ringer	2,0	1,3
7	"	2,0	1,3
17	"	2,0	1,3
35	"	2,0	1,3
40	"	2,0	1,2

Tabelle XIX.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,4	1,5
0	Testisopten, Hypophysio- pten ā ā 6%		
5	"	2,6	1,5
10	"	2,6	1,5
16	"	2,7	1,6
22	"	2,7	1,6
30	"	2,7	1,8
35	"	2,9	1,9
45	"	2,8	1,9
54	"	2,7	1,8
62	"	2,7	1,8
Kontrolle.			
0	Ringer	2,5	1,5
10	"	2,5	1,3
22	"	2,2	1,2
40	"	2,2	1,2
60	"	2,2	1,2

Tabelle XX.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,7	1,4
6	"	2,7	1,4
6	Hypophysio- pten 6%, Testis- opten 10%		
9	"	2,9	1,7
13	"	2,8	1,6
17	"	2,6	1,3
21	"	2,3	1,2
26	"	2,1	1,2

Tabelle XX (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
	Kontrolle..		
0	Ringer	2,4	1,3
5	"	2,4	1,3
12	"	2,4	1,2
18	"	2,4	1,2
25	"	2,4	1,2

Tabelle XXI.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,6	1,9
3	"	2,6	1,9
3	Thyreoida- opton, Thymus- opton $\bar{a} \bar{a}$ 6%		
6	"	2,6	1,5
8	"	2,6	1,5
13	"	2,5	1,5
16	"	2,6	1,9
22	"	2,6	2,0
25	"	2,6	2,2
31	"	2,7	2,3
36	"	2,7	2,3
41	"	2,7	2,3

Kontrolle.

0	Ringer	2,7	1,9
3	"	2,7	1,0
8	"	2,7	1,8
18	"	2,7	1,8
22	"	2,7	1,8
31	"	2,7	1,8
41	"	2,6	1,8

Tabelle XXII.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,2	1,7
3	Thyreoida- opton, Corpus luteum opton $\bar{a} \bar{a}$ 6%		
8	"	2,2	1,7
11	"	2,3	2,0
18	"	2,3	2,0
25	"	2,3	1,7

Kontrolle.

0	Ringer	2,2	1,7
3	"	2,2	1,6
8	"	2,2	1,4
18	"	2,1	1,4
25	"	2,1	1,4

Tabelle XXIII.

Minuten		Vertikaler Durch- messer in mm	Horizonta- ler Durch- messer in mm
0	Ringer	2,7	1,7
1	Thyreoida- opton, Testisopton $\bar{a} \bar{a}$ 6%		
7	"	2,7	1,6
12	"	2,3	1,4
17	"	1,9	1,3
21	"	2,0	1,1
27	"	1,9	1,0
35	"	1,7	1,0

Kontrolle.

0	Ringer	2,6	1,7
8	"	2,6	1,7
13	"	2,6	1,7
24	"	2,6	1,7
29	"	2,4	1,6