

schinat56

1

825.

Dreyblatt-Matüser, Rita

366 279

1. det. 1932 sammstatud
eumese auhuma vaaatiseks

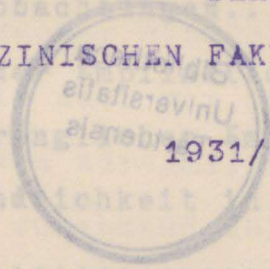
Autor: stud.med. Rita Freyblatt-Markisen

825.

INHALTSVERZEICHNIS

*Adulhe
blix. sekkr.*

I. Material und Methode	4
1. Das Ohrgefäßpräparat	4
2. Die NÄhrlösung	7
3. Die Registriereinrichtung	8
4. Die verwendeten Pharmaka	9
5. Applikationsweise	10
II. Versuchsergebnisse	12
PREISARBEIT	
A. Allgemeine Beobachtung	12
DER	
B. Spezielle Beobachtung	16
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT TARTU.	
1. Die Frage der Empfindlichkeit	16
a) Die ursprüngliche Empfindlichkeit	17
b) Die Empfindlichkeit in späteren Versuchs- stadien	24
c) Die Empfindlichkeitsänderung	24
Ergebnis	27
2. Die Frage der Ergotamin-„Umkehrwirkung“	27
Ergebnis	30
III. Schlussfolgerungen	36
Literatur	38



9281250



D321839

INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
Einleitung.....	1
I. Material und Methodik.....	4
1. Das Ohrgefäßspräparat.....	4
2. Die Nährlösung.....	7
3. Die Registriereinrichtung.....	8
4. Die verwendeten Pharmaka.....	9
5. Applikationsweise.....	10
II. Versuchsergebnisse.....	12
A. Allgemeine Beobachtungen.....	12
B. Spezielle Beobachtungen.....	16
1. Die Frage der Empfindlichkeit.....	16
a) Die "ursprüngliche" Empfindlichkeit.....	17
b) Die Empfindlichkeit in späteren Versuchs-	
stadien.....	24
c) Die Empfindlichkeitsänderung.....	24
Ergebnis.....	27
2. Die Frage der Ergotamin-"Umkehrwirkung"..	27
Ergebnis.....	36
III. Schlussfolgerungen.....	36
Literatur.....	38

Substanz in üblicher Weise zu sterilisieren und andererseits die besonders leichte Zerstörbarkeit des Adrenalins, auch in vitro bei Zimmertemperatur, ein nicht unerheblicher Nachteil.

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER IDENTITÄT DES PHARMAKOLOGISCHEN ANGRIFFSPUNKTES VON ADRENALIN UND ADRENALINARTIG WIRKENDEN STOFFEN.

So liegt der Grund für die Erforschung und die Anwendung von adrenalin-ähnlich wirkenden Ersatzmitteln der Wunsch zu Grunde, alle die erwähnten Nachteile des Adrenalins zu vermeiden, bei Erhaltenbleiben der spezifischen Wirkung. Die Verwendung von Substanzen, wie etwa Ephedrin oder dessen synthetischem Ersatzprodukt Ephetonin, weiter von Sympatol und dgl. Substanzen, die sich zwar durch geringere

Kennwort: "Sympathikus".

Die Frage über Identität oder Unterschied in der Wirkung, oder im Angriffspunkt von Adrenalin und adrenalinartig wirkenden Stoffen, ist in mehrfacher Hinsicht von Interesse. Dies ist sowohl vom theoretischen, als auch vom praktischen Gesichtspunkt aus der Fall. Die Anwendung von adrenalinartig wirkenden Stoffen am Kranken ist in letzter Zeit zunehmend üblich geworden. Der Wunsch zur Anwendung von Ersatzmitteln des Adrenalins ist begreiflich. Den bekannten Vorzügen des Adrenalins, seiner ausgesprochenen und raschen Wirkung auf die sympathischen Endapparate, und damit beispielsweise auf den Blutdruck, steht seine starke Zersetzlichkeit und seine leichte Oxydierbarkeit gegenüber. So ist die Wirkung des Adrenalins bei der Applikation am Kranken, etwa die Steigerung des Blutdrucks, ausserordentlich rasch vergänglich. Denn die Substanz wird bei der Alkalisierung des Blutes sehr rasch zerstört. Die rasche Oxydierbarkeit, zumal bei alkalischer Reaktion, bringt es fernerhin mit sich, dass das Adrenalin nicht per os gegeben werden kann, bzw. dass man Adrenalineffekte bei einer solchen Gabe vermisst. In diesem Falle ist es bekanntermassen wieder die Zersetzung, die das Adrenalin im Darmsaft erfährt, die Ursache für die Wirkungslosigkeit. Bei der subkutanen Verwendung des Adrenalins wiederum ist ausser der schon erwähnten raschen Vergänglichkeit eines jeden Effektes, die Unmöglichkeit die

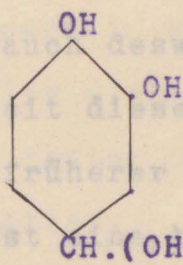
Substanz in üblicher Weise zu sterilisieren und andererseits die besonders leichte Zerstörbarkeit des Adrenalins, auch in vitro bei Zimmertemperatur, ein nicht unerheblicher Nachteil.

So liegt der Einführung und der Anwendung von adrenalin-ähnlich wirkenden Ersatzmitteln der Wunsch zu Grunde, alle die erwähnten Nachteile des Adrenalins zu vermeiden, bei Erhaltenbleiben der spezifischen Wirkung. Die Verwendung von Substanzen, wie etwa Ephedrin oder dessen synthetischem Ersatzprodukt Ephetonin, weiter von Sympatol und dgl. Substanzen, die sich zwar durch geringere Wirksamkeit, aber nach den bisherigen ärztlichen Erfahrungen, durch die grössere Dauer der Wirksamkeit, durch die Sterilisierbarkeit der Lösung und durch die Wirkung auch bei peroraler Gabe, auszeichnen, macht es notwendig, ein Bild darüber zu erhalten, ob die Wirkungen von gleicher Art sind, wie man sie für das Adrenalin, das physiologische Sympathikushormon, anzunehmen pflegt. Ausser aus Gründen der ärztlichen Praxis, d. h. um die Möglichkeit von Nebenwirkungen zu erfahren, ist die Kenntnis über die Identität oder Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffs theoretisch interessant, weil das Problem über den Zusammenhang von chemischer Konstitution und biologischer Wirkung durch die Beantwortung solcher Fragen gefördert wird.

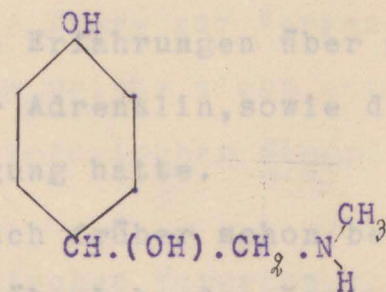
Bei der Bearbeitung des gestellten Preisthemas musste ich mich naturgemäss auf ein verhältnismässig kleines Gebiet aus dem gesamten Fragenkomplex beschränken. Als "adrenalinähnlich" wirkende Substanz wählte ich nur das Sympatol aus.

Die Verwandtschaft dieser Substanz in chemischer Hinsicht mit dem Adrenalin geht aus folgenden chemischen Konstitutionsformeln hervor:

Ich benutzte diese Methode einmal deshalb, weil sie mir in technischer Hinsicht von früheren eigenen Experimenten geläufig war;



Adrenalin.



Sympatol.

Sympatol unterscheidet sich also vom Adrenalin nur durch das Fehlen einer Hydroxylgruppe. Die Tatsache dieser grossen Ähnlichkeit im chemischen Bau, lässt von vorne herein erwarten, dass die beiden Substanzen in der pharmakologischen Wirkung sich möglicherweise nur unwesentlich voneinander unterscheiden. Erfahrungsgemäss besteht ein solcher Unterschied hinsichtlich der Stärke der pharmakologischen Wirkung. Denn während man für die verschiedenen pharmako-therapeutischen Verwendungszwecke beim Adrenalin 1/1000 Lösungen zu verwenden pflegt, benutzt man von Sympatol wesentlich konzentriertere Lösungen, nämlich solche von 6%. Die fehlende oder doch wesentlich geringere Zersetzlichkeit des Sympatols, die auch darin zum Ausdruck kommt, dass die Substanz per os wirksam ist, wird allgemein auf die geringere Oxydierbarkeit, wegen des Fehlens der einen Hydroxylgruppe, zurückgeführt.

Wenn wir das gestellte Thema auf das Sympatol beziehen, so würde also die Frage, deren Beantwortung zu versuchen ist, lauten: Ist das Sympatol nur ein schwächer wirksames Adrenalin oder ist die Wirkung und der Angriffsmechanismus des Sympatols auch qualitativ ein anderer als beim Adrenalin?

Um diese Frage einer Beantwortung näher zu bringen, wählte ich ein verhältnismässig einfaches Versuchsobjekt, nämlich das nach Krawkow-Pissemski(1) künstlich durchströmte überlebende Kaninchenohr. Ich benutzte diese Methode einmal deshalb, weil sie mir in technischer Hinsicht von früheren eigenen Experimenten geläufig war;

ferner aber auch deswegen, weil ich eigene Erfahrungen über die Empfindlichkeit dieses Präparates gegenüber Adrenalin, sowie die Erfahrungen früherer Untersucher zur Verfügung hatte.

Es ist eine bekannte und von mir auch früher schon beobachtete Erscheinung, dass die Gefässe des überlebenden Kaninchenohres ihre Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin im Verlaufe eines Durchströmungsversuches nicht beibehalten. Ich stellte mir daher die spezielle Aufgabe zu untersuchen, wie die Empfindlichkeit solcher Ohrpräparate gegenüber der Adrenalin- und der Sympatolwirkung sich verhält. Vor allen Dingen aber wollte ich auch prüfen, wie weit die Empfindlichkeitsänderung gegenüber der einen Substanz mit der Empfindlichkeitsänderung gegenüber der anderen Hand in Hand geht.

Weiterhin wollte ich feststellen, wie die Wirkung vorheriger Ergotamingaben sich vergleichsweise am Adrenalin und am Sympatoleffekt äussert. Denn gerade in dieser Hinsicht wurde das hier zu behandelnde Problem schon von früheren Untersuchern angegangen

I. MATERIAL UND METHODIK 1. Das Ohrgefässpräparat.

Das Präparat wurde nach Krawkow-Pissemski in der von den Autoren geschilderten und von Rischbieter modifizierten Art und Weise hergestellt, wie dies bei Storm van Leeuwen(2) geschildert wird.

Im allgemeinen habe ich für den jeweiligen Versuch an normalen Stallkaninchen unter Aethernarkose ein Ohr operativ entfernt, das dann zur Durchströmung kam, Gelegentlich, aber nur ganz ausnahmsweise, wurden wohl auch an verendeten Tieren oder kurz ante mortem, die beiden Ohren abpräpariert. Im grossen ganzen kamen

gesetzt. Nur wenn, etwa infolge anwesender Blutgerinnsel, ein Abfluss aus den Venen nicht erfolgte, habe ich das Gefässpräparat

aber, wie gesagt, im wesentlichen nur normale Tiere zur Verwendung, vor allen Dingen nur Ohren von solchen, welche nicht unter der Wirkung akuter oder chronischer pharmakologischer Eingriffe gestanden hatten.

Durch sorgfältiges, möglichst aseptisches Vorgehen, sowie durch peinliche Blutstillung wurde erreicht, dass die einseitig operierten Tiere bis zur Vornahme der zweiten Operation keinerlei pathologische Erscheinungen aufwiesen. D.h. sie blieben munter und zeigten normale Fresslust. Im allgemeinen habe ich, sobald die Versuche mit dem einen Ohr eines Tieres zu Ende waren, das andere Ohr abpräpariert. Meist lag ein Zwischenraum von etwa drei Tagen zwischen der ersten und der zweiten Operation.

Wie ich schon an dieser Stelle bemerken möchte, wurde in einer nicht unerheblichen Anzahl von Fällen die Beobachtung gemacht, dass die beiden, auf geschilderte Weise operierten Ohrpräparate eines und desselben Tieres in mancher Hinsicht ein analoges Verhalten zeigten. Dies betrifft insbesondere die allgemeine Durchflussgeschwindigkeit, die in den meisten Fällen an beiden Ohren sich grundsätzlich ähnlich verhielt, sowohl was die Dauer bis zum Eintritt einer konstanten Durchströmung, als auch was etwaige Abweichungen von der Norm, also eine auffallend hohe oder niedere Durchströmungsgeschwindigkeit, anlangt.

Sofort nach der Operation wurde das Ohrpräparat mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült und die Kanüle in die mittlere Arterie eingeführt. Die Kanüle ist vorher mit der Nährlösung gefüllt und steht durch einen Schlauch mit dem Druckreservoir in Verbindung. Unmittelbar nach dem Einbinden der Kanüle wurde die Arterie unter den hydrostatischen Druck der Nährlösung gesetzt. Nur wenn, etwa infolge anwesender Blutgerinnsel, ein Abfluss aus den Venen nicht erfolgte, habe ich das Gefäßpräparat

für kurze Zeit mittels einer Recordspritze unter erhöhten Druck gesetzt.

Das Präparat nach Krawkow-Pissemski ist in geeigneter Weise auf einer fünfeckigen, schräg nach abwärts fixierten Glasplatte angebracht. Die Nährflüssigkeit fließt aus der mittleren Vene und den beiden Randvenen des Ohres ab, die in geeigneter Weise durch Lospräparieren des darüber liegenden Gewebes freigelegt sind. Die Durchströmungsflüssigkeit sammelt sich kapillar auf der Glasplatte und tropft von der nach abwärts zeigenden Spitze ab. Unter gleichen Bedingungen des Durchströmungsdruckes gibt die Tropfenzahl in der Zeiteinheit ein Mass für die Gefässweite, namentlich für die Weite der feinen Arterien und Kapillaren.

Ein besonderer Vorteil des Pissemskischen Präparates ist, dass dieses Warmblütlerpräparat bei Zimmertemperatur verwendet werden kann und dass auch bei länger dauernden, selbst an mehreren Tagen fortgesetzten Versuchen an ein und demselben Ohr, Oedembildung nur in relativ geringem Masse auftritt.

Als Reservoir für die Nährflüssigkeit dienen eine Reihe von Mariotte'schen Flaschen, mit denen die Kanüle durch einen Schlauch und einer Reihe von Y-Stücken in Verbindung steht. Durch sorgfältige Gleichstellung der Mariotte-Rohre ist dafür Sorge getragen, dass durch Öffnen eines Quetschhahnes die Durchströmung von einer Mariotte-Flasche auf eine andere umgeschaltet werden kann, ohne dass sich Druckänderungen im System bemerkbar machen. Der auf dem Präparat lastende Druck ist gegeben durch die Höhendifferenz zwischen dem Niveau des unteren Endes der Mariotte-Röhre und der Einflusskanüle.

Bei einem Druck von 35-40 cm, wie ich ihn in der Regel angewendete, betrug das durchschnittliche Durchflussvolumen 30-40 Trop-

fen. Bei der von mir angewendeten Nährlösung erreichte ich, unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen, eine ziemlich lang anhaltende Konstanz des Durchflusses nach einer 1-2 stündigen Durchströmung. Besonders zu Beginn der Durchströmung zeigten sich häufig rhythmische Gefässkontraktionen, die aber bei weiterer Durchströmung vollständig verschwanden.

2. Die Nährlösung.

Zur Durchströmung der Gefässpräparate benutzte ich eine gepufferte Nährlösung für Warmblütler nach Rhode und Sayto (3). Das Prinzip der Herstellung dieser Nährlösung, deren Wasserstoffzahl in beliebiger Weise variiert werden kann, besteht darin, dass zunächst eine Soda- und eine Phosphorsäurelösung in gewünschtem Verhältnis gemischt und dieser Mischung dann eine Lösung von Natrium-Kalium-Calcium- und Magnesiumchlorid in geeignetem Mengenverhältnis zugegeben wird. Ich wählte das Mischungsverhältnis Phosphorsäurelösung zu Natriumkarbonatlösung so, dass die von Zeit zu Zeit elektrometrisch an der Gaskette gemessene Wasserstoffzahl der Nährlösung etwa $10^{-7,5}$ betrug ($P_H = 7,5$). Hierbei möchte ich ausdrücklich betonen, dass die in der Originalvorschrift von Rhode und Sayto angegebenen Mischungsverhältnisse in meinen Versuchen zu etwas abweichenden P_H -Werten führten, als angegeben. Ich musste daher zur Erzielung des zweckmäßigen Wertes etwas anders mischen. Die Phosphorsäurelösung, enthaltend 8,52 ccm N/1 Phosphorsäure im Liter, mischte ich mit der Natriumkarbonatlösung, die 10 ccm N/1 Natriumkarbonat im Liter enthielt, im Verhältnis 420:580. Auf 1000 ccm dieses Gemisches kommen nach Rhode und Sayto 50 ccm, der von den Autoren angegebenen Chloridlösung. Die drei Stammlösungen wurden einzeln aufbewahrt und die Nährlösung, in für die Versuche ausreichender Menge, jeweils nach Bedarf daraus

frisch hergestellt.

3. Die Registriereinrichtung.

Zur automatischen Registrierung der Tropfen diente anfänglich ein aus einer Marrey'schen Kapsel hergestelltes Instrument. Durch Verlängerung des Hebels und Anbringung eines Tauchkontaktes wurde es als Tropfenzähler ausgebildet. Später bediente ich mich eines nach den Angaben von Prof. Fleisch vom Mechaniker des Pharmakologischen Instituts verfertigten Tropfkontaktes. In beiden Fällen schliesst jeder vom Präparat bzw. der Glasplatte abfallende Tropfen für kurze Zeit einen Platin-Quecksilber Tauchkontakt. Wesentlich hierbei ist nur, dass der "Tropfenzähler" innerhalb eines genügend weiten Spielraumes die Tropfenzahl angibt und bei ihrem etwaigen raschen Wechsel funktioniert, ohne dass es zu Dauerkontakten oder Kontaktausfällen kommt. Beim älteren Modell kann durch die Spannung der Marrey'schen Gummimembran, beim neueren Modell durch Veränderung der Spannung einer Kupferfeder, die Empfindlichkeit verändert werden. Weiterhin kann beim neueren Modell die Empfindlichkeit variiert werden durch die Veränderung des Kraftlinienverlaufs eines permanenten Magneten, dessen Anker^{der} durch den Tropfen zu bewegendes Hebel bildet.

Der Tauchkontakt schliesst einen durch den Fleisch'schen Zeitschreiber verlaufenden Stromkreis.

In der von Fleisch(4) beschriebenen Weise wird die Bildungszeit eines jeden Tropfens graphisch als Ordinate auf der berussten Schleife eines Kymographions aufgeschrieben. Nach der Anordnung des Fleisch'schen Apparates gibt die Ausmessung der Ordinate in mm ein unmittelbar abzulesendes Mass der Tropfenbildungszeit, unter Berücksichtigung der gewählten Reduktion. Berechnet

man den Quotienten $\frac{\text{jeweilige Tropfenbildungszeit}}{\text{man die Tropfenzahl pro Minute (Tropfenfrequenz)}}$, so erhält man die Tropfenzahl pro Minute (Tropfenfrequenz).

Bei konstanter Durchflussgeschwindigkeit habe ich die Tropfenbildungszeit mehrerer Tropfen auf der fixierten Kurve ausgemessen und daraus das arithmetische Mittel berechnet. Dieses wurde dann, ebenso wie vorher, auf die (mittlere) Tropfenfrequenz umgerechnet. Während der Verengung oder Erweiterung der Gefäße ist es begreiflicherweise nicht möglich, und ich habe deswegen in diesen Fällen die tatsächliche Frequenz pro Minute für jeden einzelnen Tropfen berechnet.

Die Zeitschreibung erfolgte mittels eines Jaquet'schen Chronographen, der alle 10 Sekunden angab.

Alle Eingriffe wurden durch Schliessung eines elektromagnetischen Signals gleichfalls auf der Kurve verzeichnet, insbesondere Beginn und Ende einer jeden Injektion am Präparat.

4. Die verwendeten Pharmaka.

ADRENALIN.-Ich benutzte Suprarenin hydrochloric. Hoechst. Aus der vorrätigen 1/100-igen Lösung ^{wurden} die zur Anwendung kommenden Verdünnungen jeweils frisch hergestellt.

In Anbetracht der raschen Zersetzlichkeit des Adrenalins in alkalischer Lösung, wurden die ersten Verdünnungen jeweils in physiologischer Kochsalzlösung (0,85%) vorgenommen; erst die jeweilige letzte, zur Herstellung der verwendeten Konzentration, vorgenommene Verdünnung erfolgte mit der Nährlösung selbst. Von der Ausgangskonzentration 1:10³ wurde durch zweimalige Verdünnung im Verhältnis 1:100 die Konzentration 1:10⁷ hergestellt. Weitere Verdünnungen erfolgten jeweils im Verhältnis 1:10.

SYMPATOL.-Zur Verwendung kam Sympatol Ingelheim in Ampullen zu 1 ccm einer 6%-igen Lösung. Aus der Ausgangslösung wurde zunächst eine 1%-ige Lösung hergestellt, aus dieser, entsprechend

wie beim Adrenalin, die höheren Verdünnungen.

Nach der allgemeinen Ansicht ist das Sympatol lange Zeit haltbar. Ich habe daher die 1%-ige ^{Lösung} anfänglich für die ganze Dauer eines Versuches aufbewahrt, um wie angegeben, daraus zu verdünnen. Im verlaufe meiner Untersuchungen stellte sich aber heraus, dass von einer unbegrenzten Haltbarkeit keine Rede sein kann, ja dass die 1%-ige Lösung, wenn sie bei Licht aufbewahrt wurde, im Laufe einiger Stunden und sicher im Verlaufe eines Versuches sich mindestens teilweise zersetzte. Daher habe ich späterhin die 1%-ige Lösung in dunkler Flasche, vor Licht geschützt, aufbewahrt, nachdem ich mich davon überzeugt hatte, dass unter diesen Umständen die Lösung etwa zwei Stunden unverändert haltbar ist. Nach Ablauf dieser Zeit habe ich dann immer wieder eine frische Lösung hergestellt. Auf diese Weise glaube ich Veränderungen im Gehalt der Lösung mit ziemlicher Sicherheit ausgeschaltet zu haben. Jedenfalls war die Möglichkeit zu Ungenauigkeiten auf diese Weise viel geringer, als wenn ich etwa jedesmal aus einer frischen Ampulle die Verdünnungen hergestellt hätte. Naturgemäss spielten auch Gründe der Sparsamkeit hierbei eine Rolle.

ERGOTAMIN.-Verwendet wurde Ergotamintartrat=Gynergen der chemischen Fabrik vorm. Sandoz & Co in Form der für Tierexperimente bestimmten Ampullen mit 1 ccm=1mg Ergotamintartrat.

5. Applikationsweise.

Sympatol und Adrenalin wurden mittels einer Recordspritze und feiner Nadel, durch Einstich in den Gummischlauch unmittelbar hinter seinem Ansatz in die Einflusskanüle, injiziert. Durch langsame Injektion wurde eine Änderung des durchflussvolumens, der auf Druckänderungen zurückzuführen gewesen wäre, auf ein Minimum reduziert.

Zur Kontrolle diente zu Anfang jedes Versuches eine gleich-

artige Injektion mit derselben Nährlösung, mit der das Präparat durchströmt wurde. Hierbei waren niemals Schwankungen in der Tropfenzahl zu beobachten. Für die Ergotaminversuche ging ich, um das Präparat für die Frage der Umkehrwirkung längere Zeit unter den Einfluss des Mittels zu setzen, anders vor. Die Gynergenlösung wurde in entsprechender Konzentration in der Nährlösung gelöst und diese gifthaltige Lösung in eine der früher erwähnten Mariotte'schen Druckflaschen gefüllt. Auf diese Weise konnte längere Zeit durch entsprechende Umschaltung mit der ergotaminhaltigen Lösung durchströmt werden und die Wirkung von Adrenalin und Sympatol vor und nach der Ergotamindurchströmung untersucht werden.

II. VERSUCHSERGEBNISSE.

Anmerkung: Um die Kurven nicht unnötig lang zu gestalten und die Übersichtlichkeit zu erleichtern, habe ich die Tropfen nicht ununterbrochen registrieren lassen, sondern nur unmittelbar vor und während der Injektion sowie während der Wirkung der zugesetzten Substanz. War letztere sehr lang anhaltend, so wurde in bestimmten Zeitabschnitten, die aus dem Protokoll zu ersehen sind, registriert bis das Präparat sein ursprüngliches Durchflussvolumen erreichte.

Alle Stellen der Kurven sind durch entsprechende Bezeichnungen mit dem Protokoll ohne weiteres zu vergleichen. —

Mit der hier geschilderten Versuchsanordnung habe ich in neunundvierzig Versuchsserien Ohrpräparate durchströmt. Von diesen neunundvierzig Versuchsserien habe ich für den vorliegenden Zweck achtundzwanzig Versuchsserien verwendet. Die Benutzung dieser Präparate erfolgte meist in mehreren Versuchsperioden, d. h. ich benutzte meistens ein und dasselbe Ohr sowohl an dem Tage an dem es abpräpariert worden war als auch am darauffolgenden Tage. Wird das Ohrpräparat in der Zwischenzeit kühl, feucht und nicht unter Druck

gehalten, so war es während dieser Zeit meistens sehr gut brauchbar. Nur in seltenen Fällen konnte ich das Präparat nur am ersten Tage verwenden, in ganz seltenen Fällen über den zweiten Tag hinaus. Doch benutzte ich solche »alte« Präparate in der Regel nur zu orientierenden Versuchen.

Jede Versuchsserie setzte sich aus einer grossen Zahl von Einzelversuchen zusammen, abhängig von der Brauchbarkeit des Präparates und der Dauer der Wirkung der zugeführten Substanz. Die Zahl der Einzelversuche schwankte zwischen zwanzig und fünfunddreissig.

II. VERSUCHSERGEBNISSE.

A. Allgemeine Beobachtungen.

Mit der angewandten Methodik waren die Adrenalin- und Sympatol-Effekte ausserordentlich gut und anschaulich darstellbar. Die noch während der Injektion mit jedem Tropfen zunehmende Tropfenbildungszeit bis zur Erreichung eines Gipfels und der Abnahme Wirkung des Sympatols ein deutliches Plateau. In folgender Tabelle zur Norm verleiht den gewonnenen Kurven einen ausserordentlich schönen und fliessenden Verlauf.

Je nach der angewandten Konzentration und der augenblicklichen Empfindlichkeit des betreffenden Ohrpräparates, dauert es verschieden lange Zeit, ehe die normale Tropfenbildungsgeschwindigkeit, d. h. die Frequenz vor Applikation des Pharmakons, wieder erreicht ist.

In jenen Fällen, in denen die Verlangsamung unter der Wirkung des zugesetzten Mittels besonders stark war, wurde durch Veränderung der Reduktion am Fleisch'schen Zeitschreiber, die Schreibweise so geregelt, dass die Ordinate in möglichst voller Ausdehnung auf der berussten Fläche Platz fand. In diesen Fällen ist naturgemäss, durch Veränderung der Schreibweise während des Effektes

das Bild auf der Kurve gestört und lediglich die Auszählung massgebend. Im anderen Falle, bei konstanter Schreibweise, gibt der Vergleich der Kurvenbilder unmittelbar einen Eindruck von den erzielten Effekten und gestattet sogar eine quantitative Schätzung der Empfindlichkeit gegenüber den beiden Substanzen zu verschiedener Zeit.

Auf Grund der geringeren Zersetzlichkeit des Sympatols ist zu erwarten, dass der Effekt bei diesem Mittel länger anzuhalten pflegt, als die flüchtige Adrenalinwirkung. Für die Gefässe des überlebenden Kaninchenohres kann ich dies jedenfalls nicht allgemein finden. Auf die kurze Dauer des Effektes haben auch schon Ehrismann und Maloff (5) hingewiesen. Nur ganz selten beobachtete ich nach Injektion von Sympatol eine ausserordentlich lang anhaltende Verengerung, die, wie aus folgendem Beispiel hervorgeht, annähernd noch eine Stunde deutlich war. In diesem Falle und an dem betreffenden Ohrpräparat zeigte sich auf der Kurve unter der Wirkung des Sympatols ein deutliches Plateau. In folgender Tabelle, die das Ergebnis meiner Auszählung der Originalkurve enthält, kommt diese Plateaubildung, wenn auch nicht so anschaulich wie im Originalbild, deutlich zur Geltung. Eine Sympatolwirkung dieser Art veranschaulicht auch das Photogramm in Abb. 1.

*weil Sympatol aus Gefässbakter
ausgewaschen?*

Tab. Nr. 1

Auswertung

Injektionen

Zeit nach B
der Injekt

1	1'
2	1' 30"
3	2'
4	2' 30"
5	3'
6	3' 30"
7	4'
8	5'
9	6'
10	7'
11	8'
12	9'
13	10'
14	11'
15	12'
16	13'
17	14'
18	15'
19	16'
20	17'
21	18'
22	19'
23	20'
24	21'
25	22'
26	23'
27	24'
28	25'
29	26'
30	27'
31	28'
32	29'
33	30'
34	31'
35	32'
36	33'
37	34'
38	35'
39	36'
40	37'
41	38'
42	39'
43	40'
44	41'
45	42'
46	43'
47	44'
48	45'
49	46'
50	47'
51	48'
52	49'
53	50'

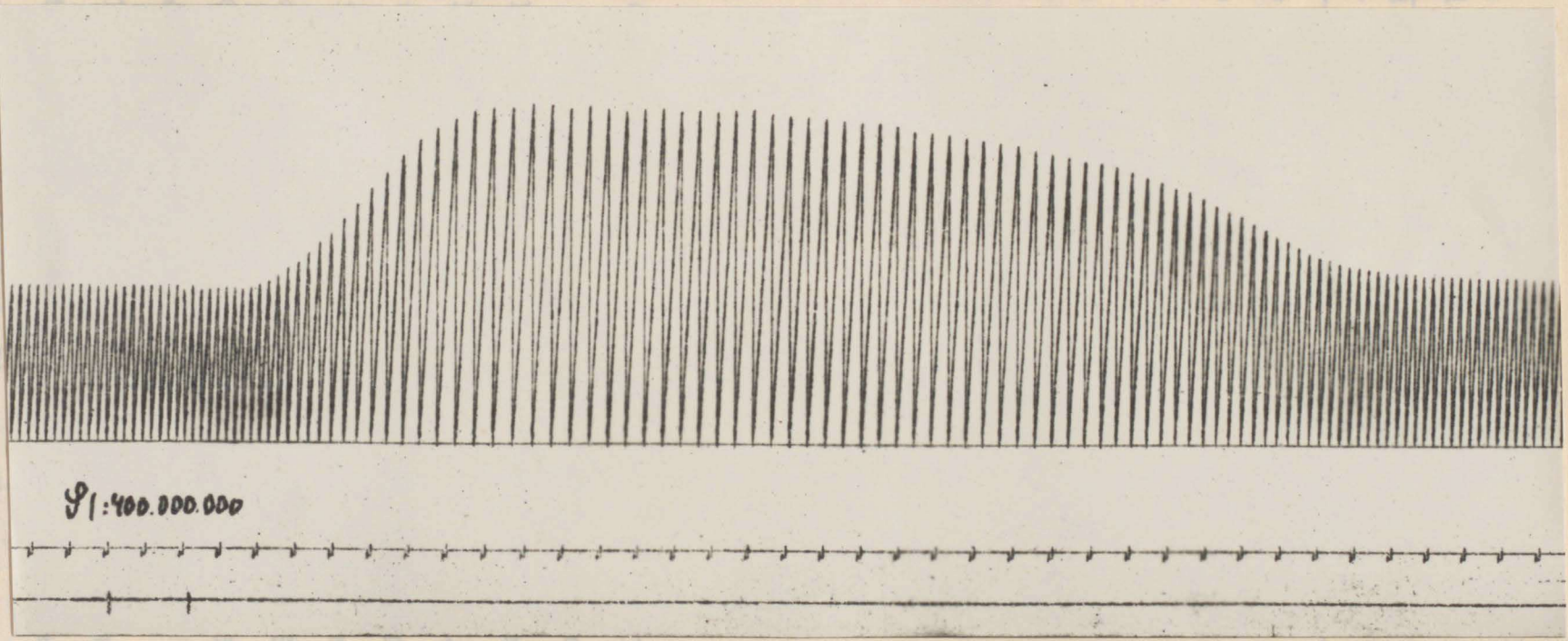


Abb. 1.
 Plateaubildung eines langanhaltenden Sympatoleffekts
 Sympatol 1:400,000,000.

Tab. N^o 1

Auszählung aus Versuchsserie N^o 1. Kaninchenohr. Sympatol 1:10⁸.
Injektionsdauer 25 Sek. Tropfenfrequenz pro Min. 35,5.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Minute.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d. Vorperiode. in %
1'	16,6	
1'30"	11,3	
2'	8,5	
2'30"	8,2	
3'	7,9	77,7%
3'30"	8,0	
4'	8,1	
5'	8,4	
6'	9,0	
7'	9,6	
8'	9,8	
9'	10,0	
14'	10,8	
18'	11,7	
23'	14,2	
27'	16,6	
31'	20,0	
35'	21,4	
39'	23,0	
43'	24,0	
51'	26,0	
63'	30,0	

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (beinahe immer) erhielt ich aber mit Sympatol Wirkungen, die sich im Kurvenbild von der Wirkung des Adrenalin nicht oder nur unwesentlich unterschieden. D.h. auch beim Sympatol erhielt ich, wie stets beim Adrenalin, Effekte die nach Erreichung des Gipfelpunktes sofort, wenn auch verchieden rasch, ziemlich steil zur Norm oder fast zur Norm abfielen. Jedenfalls ist die lang anhaltende Sympatolwirkung und besonders die Plateaubildung durchaus nicht die Regel, wohl aber in meinen Versuchen die Gipfelbildung.

Möglicherweise hängt das Verhalten in dem oben angeführten Beispiel mit individuellen Bedingungen des betreffenden Ohrpräparats zusammen. Als Beispiel dieses Wirkungstypus' bringe ich tabellarisch das Auszählungsergebnis aus einem anderen Versuch. In Tabelle N^o 2 sieht man für Sympatol und Adrenalin die Gipfel-

X

bildung, die auf den entsprechenden Originalkurven viel deutlicher zum Ausdruck kommt, als in der Auszählungstabelle, in der ich nicht für jeden Tropfen die Frequenz bestimmt habe. Adrenalin gegenüber Tab. N^o 2. Ich finde ich keineswegs Konstanz. Zwischen solchen Ohr-Auszählung aus Versuchsserie N^o 5. Kaninchenohr. Adrenalin (Adr.) 1:10⁸ und Sympatol (Symp.) 1:10⁸. Injektionsdauer 30 Sek. Tropfenfrequenz pro Min. 40. Ich fand ich alle Überrasungen.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Minute. Adr. 1:10 ⁸ Symp. 1:10 ⁸	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d. Vorperiode in % Adr. 1:10 ⁸ Symp. 1:10 ⁸
30"	31,5	28,5
40"	19,3	19,3
50"	15,0	16,2
60"	17,1	18,1
1'10"	22,2	22,2
1'20"	25,0	26,0
1'30"	27,2	27,2
1'40"	28,5	28,5
1'50"	30,0	30,0
2'	33,2	33,3
2'30"	37,5	35,3
3'	40,0	37,5
3'30"	40,0	37,5
9'	40,0	40,0

Aus dem obigen Beispiel sieht man, dass in diesem Falle, wenn voreinander verschiedene Dosen der beiden Substanzen zu qualitativ verschiedenen Wirkungen führen, ist überhaupt nur ein Tropfenfrequenz beim Sympatol länger auf sich warten liess. als beim Adrenalin.

Zahlreiche Beispiele für die Kurvenbilder des Sympatol- und Adrenalineffekts finden sich in dem späteren Abschnitt dieser Arbeit photographisch wiedergegeben, die als Beleg für das eben Gesagte dienen können.

B. Spezielle Beobachtungen.

1. Die Frage der Empfindlichkeit.

In meinen Versuchen fand ich die Empfindlichkeit der Ohrpräparate gegenüber Sympatol und Adrenalin an verschiedenen Indi-

viduen und am gleichen Präparat zu verschiedenen Zeiten ausserordentlich veränderlich. Für das Verhältnis der Empfindlichkeit des Präparats gegenüber Adrenalin zu der Empfindlichkeit gegenüber Sympatol finde ich keineswegs Konstanz. Zwischen solchen Ohrpräparaten, die sich gegenüber Adrenalin tausendmal empfindlicher zeigten, als gegenüber Sympatol und solchen, in denen die Sympatol-empfindlichkeit hundertmal höher war als die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin, fand ich alle Übergänge.

Aus naheliegenden Gründen sind quantitative Angaben über das Verhältnis der Wirkungsstärke bzw. Empfindlichkeit nur unter bestimmten Umständen möglich. Ziemlich genaue Angaben über das Verhältnis lassen sich immer dann machen, wenn verschiedene Konzentrationen der beiden Pharmaka annähernd gleiche Effekte auslösen. In solchen Fällen, in denen die Wirkung bei gleichen Dosen der beiden Mittel in ihrem Ausmasse verschieden ist, ist nur eine grobe quantitative Schätzung des Verhältnisses der Wirksamkeit möglich, da die Steigerung des Effekts natürlich nicht der Steigerung der Konzentration proportional ist. In sonstigen Fällen, d. h. wenn voneinander verschiedene Dosen der beiden Substanzen zu quantitativ verschiedenen Wirkungen führen, ist überhaupt nur eine qualitative Aussage möglich.

a) Die „ursprüngliche“ Empfindlichkeit. Die Untersuchung der Empfindlichkeit erstreckt sich zunächst auf die noch garnicht oder durch wenige Injektionen doch nur wenig beeinflusste Präparate mit konstantem Spontandurchfluss.

Diese Empfindlichkeit, die ich am unbehandelten oder durch die notwendigen, in der Dosis tastenden, Vorinjektionen kaum veränderten Präparate feststellte, nenne ich die „ursprüngliche“ Empfindlichkeit des Präparats.

Ex bibl. univ. Tart.

Ich habe in meinen Versuchen darauf geachtet, dass die beiden Pharmaka in verschiedener Reihenfolge zur Anwendung kamen. D.h. es wurde sowohl Adrenalin als auch Sympatol zur ersten Injektion verwendet. Sowohl bei diesen Versuchen als auch sonst konnte ich keine Anhaltspunkte dafür finden, dass die Applikation des einen Pharmakons die Empfindlichkeit des Ohrpräparats gegenüber dem anderen Pharmakon irgendwie sichtlich beeinflusste.

In sechszwanzig Versuchsserien fand ich siebenmal die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gleich oder annähernd gleich gegenüber Adrenalin und Sympatol. Dreizehnmal war die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gegen Adrenalin erheblich stärker als gegen Sympatol. In sechs Versuchsserien zeigte sich die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gegenüber Sympatol grösser als gegen Adrenalin.

Im folgenden bringe ich für jede der genannten Möglichkeiten aus meinen Versuchen eine Tabelle mit den jeweiligen Auszählungsergebnissen, sowie ein Kurvenbeispiel im Photogramm Abb. 2, 3 u. 4.

Es sei ausdrücklich betont, dass die Photogramme jeweils andere Versuche illustrieren als die Tabellen.

Tab. N^o 3. Die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gleich.

Auszählung aus Versuchsserie N^o 28. Kaninchenohr. Adrenalin (Adr.) 1:10⁶ und Sympatol (Symp.) 1:10⁹.

Adrenalin 1:10⁹ .-Tropfenfrequenz pro Min. 63.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d. Vorperiode in %.
30"	63,0	
45"	60,0	
60"	50,0	20,6%
1'30"	52,1	
2'	57,1	
9'	63,0	

Sympatol 1:10⁹.-Tropfenfrequenz pro Min.60

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min;	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d.Vorperiode in%.
30"	54,5	
50"	48,0	20,0%
60"	50,0	
1'30"	52,1	
2'30"	54,5	
8'	57,1	
9'	60,0	

Tab.N^o4.

Die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin grösser als die Empfindlichkeit gegenüber Sympatol.

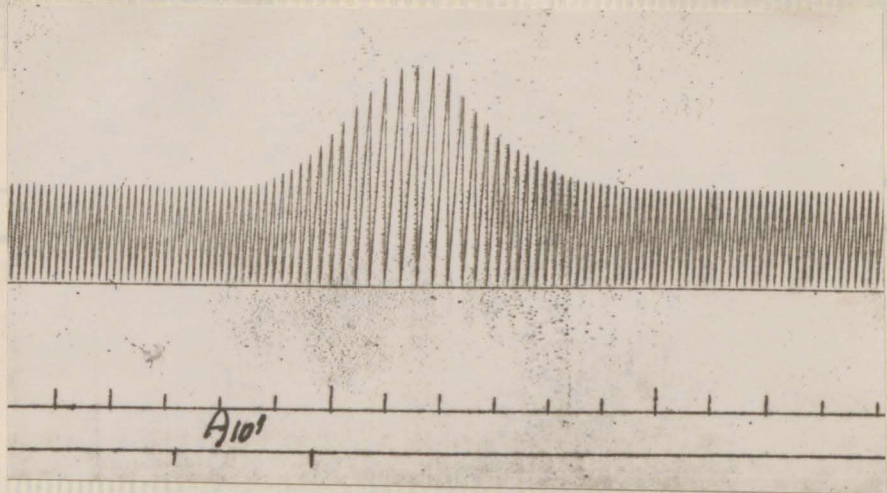
Auszählung aus Versuchsserie N^o20.Kaninchenohr.Adrenalin 1:10⁸ und Sympatol 1:10⁷.

Adrenalin 1:10⁸.-Tropfenfrequenz pro Min.43,1.

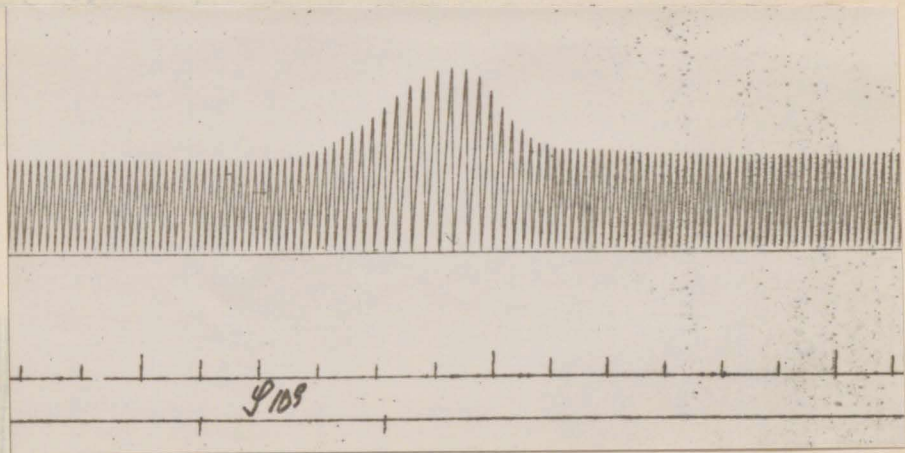
Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d.Vorperiode in%.
30"	21,1	
60"	19,3	
1'05"	17,8	58,6%
1'15"	18,2	
1'30"	22,2	
2'	31,6	
3'	37,6	
10'	40,5	

Sympatol 1:10⁷.-Tropfenfrequenz 40,5.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d.Vorperiode in%.
30"	35,7	
60"	23,0	
1'10"	21,1	47,8%
1'20"	21,4	
1'30"	24,0	
2'	30,5	
3'	37,7	
10'	40,5	



Adrenalin $1:10^9$. 1046 R

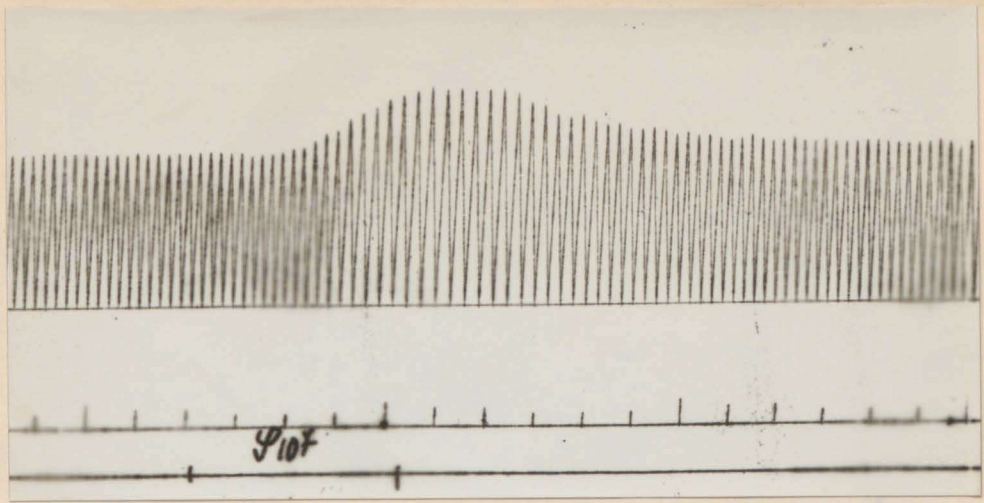


Sympatol $1:10^9$. 1054 R

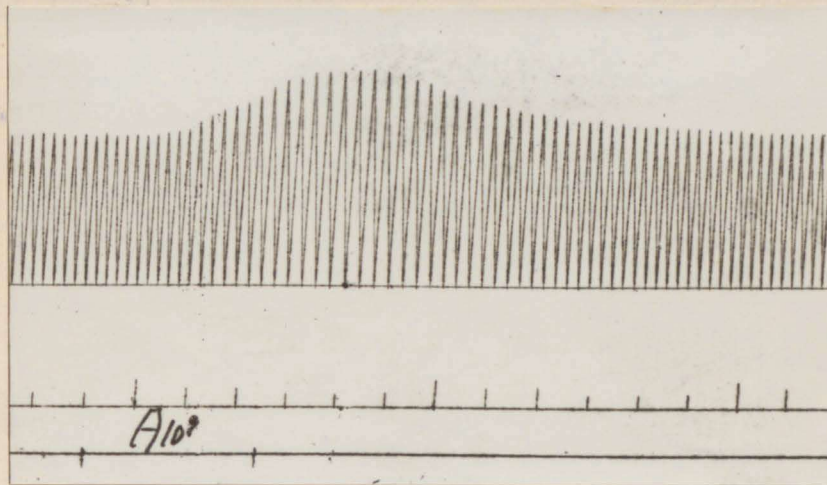
Abb. 2.

Die „ursprüngliche“ Empfindlichkeit annähernd gleich gegenüber Adrenalin und Sympatol in der Konzentration $1:10^9$.

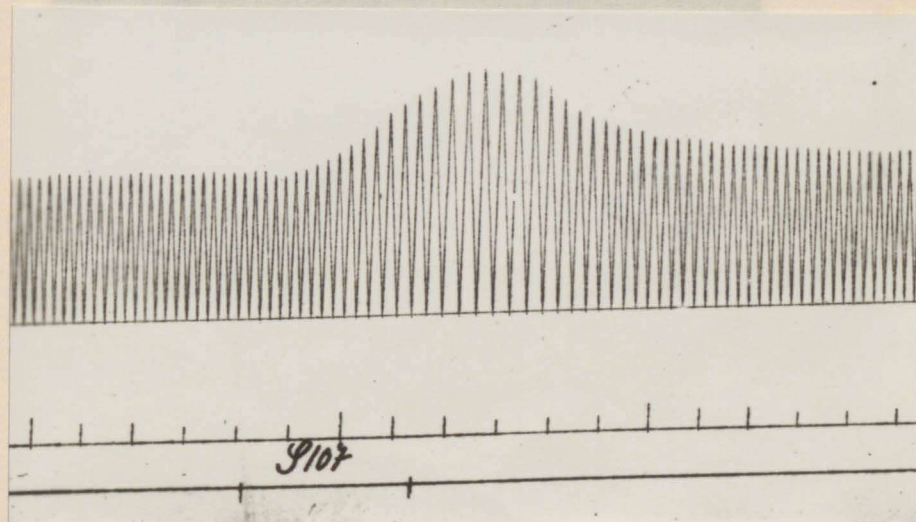
Die „ursprüngliche“ Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin hundertmal grösser, als gegenüber Sympatol. Sympatol in der Konzentration $1:10^8$ löst annähernd gleiche Effekte aus, sowohl vor als auch nach Applikation von Adrenalin $1:10^9$ (a, b)



a) Sympatol 1:10⁷. 11⁴⁶h



b) Adrenalin 1:10⁹. 12¹²h



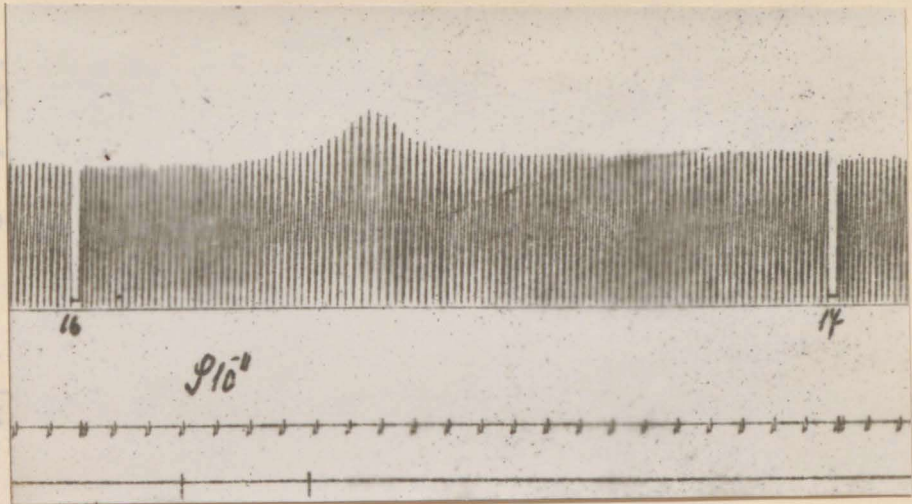
c) Sympatol 1:10⁷. 12¹⁰h

Abb. 3.

Die „ursprüngliche“ Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin hundertmal grösser als gegenüber Sympatol. Sympatol in der Konzentration 1:10⁷ löst annähernd gleiche Effekte aus, sowohl vor als auch nach Applikation von Adrenalin 1:10⁹ (a, b)

Tab. N25.

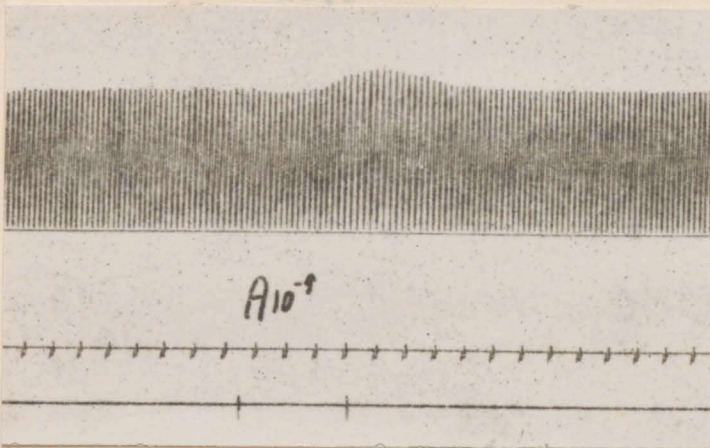
Die ursprüngliche
als gegenüber
Auszahlung der
und Sympatol
Adrenalin



Zeit nach Beginn
der Injektion

30"
60"
1'20"
1'40"
2'
2'20"
2'40"
3'
3'20"
3'40"
4'
4'20"
4'40"
5'
5'20"
10'
18'
26'
41'
55'

Sympatol 1:10¹¹. 13th h



Zeit nach Beginn
der Injektion.

Adrenalin 1:10⁹. 13th h

30"
50"
1'10"
1'30"
2'
2'30"
3'04"
3'40"
4'24"
5'05"
5'50"
6'30"
7'10"
7'45"
8'15"

Abb. 4
Die "ursprüngliche" Empfindlichkeit gegenüber Sympatol hundertmal grösser als gegenüber Adrenalin Sympatol 1:10¹¹ und Adrenalin 1:10⁹.

Tab. N25.

Die »ursprüngliche« Empfindlichkeit gegenüber Sympatol grösser als gegenüber Adrenalin.

Auszählung der Versuchsserie N27. Kaninchenohr. Adrenalin 1:10⁹ und Sympatol 1:10⁹.

Adrenalin 1:10⁹ .-Tropfenfrequenz pro Min. 39,0.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber der Vorperiode in %
50"	35,3	
60"	30,7	
1'20"	28,5	
1'40"	26,6	
2'20"	26,0	
2'40"	25,0	
3'	24,5	
3'20"	24,0	
3'40"	23,0	
4'20"	22,2	43,3%
4'40"	23,0	
5'	23,0	
5'20"	24,0	
5'40"	24,2	
10'	25,0	
18'	26,0	
26'	28,5	
41'	31,5	
55'	31,5	

Sympatol 1:10⁹ .-Tropfenfrequenz 31,5.

Zeit nach Beginn der Injektion.	Tropfenzahl pro Min.	Maximale Frequenzabnahme gegenüber d. Vorperiode in %.
30"	15,9	
50"	5,4	
1'10"	4,1	
1'30"	3,0	
2'	2,8	
2'30"	2,0	
3'04"	1,8	
3'40"	1,6	
4'24"	1,4	
5'05"	1,3	95,8%
5'50"	1,3	
6'30"	1,3	
7'10"	1,6	
7'45"	1,7	
8'15"	2,0	

Betrachtet man den allgemeinen Verlauf der Empfindlichkei...

8'36"	2,5
8'55"	3,3
9'05"	4,0
9'30"	8,0
10'	13,3
10'20"	21,4
10'40"	26,0
11'	30,0
11'30"	30,0
15'	30,0
19'	31,5

b) Die Empfindlichkeit in späteren Versuchsstadien. Auch wenn man in späteren Versuchsstadien die Ohrpräparate auf ihre Sympatol- und Adrenalinempfindlichkeit prüft, erhält man bei unmittelbar nacheinander, in wechselnder Reihenfolge vorgenommenen Zusätzen, ähnlich wie bei der "ursprünglichen" Empfindlichkeit, ausserordentlich grosse Unterschiede. Auch hier fand ich zahlreiche Beispiele für die drei vorher genannten Möglichkeiten, die ich in vereinfachter Schreibweise folgendermassen symbolisiere:

1) Adrenalin gleich Sympatol.

2) Adrenalin stärker wirksam als Sympatol.

3) Adrenalin schwächer wirksam als Sympatol.

Eine Lichtpause als Beispiel für Fall N23 enthält Abb. 5.

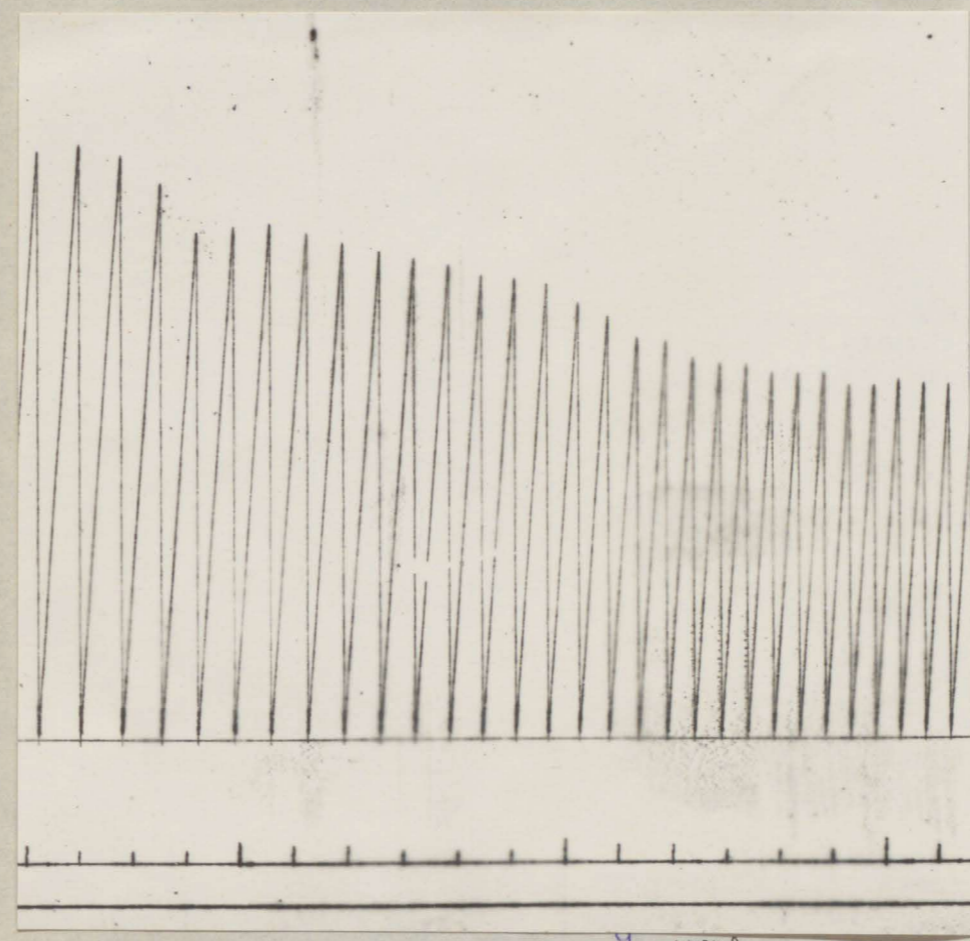
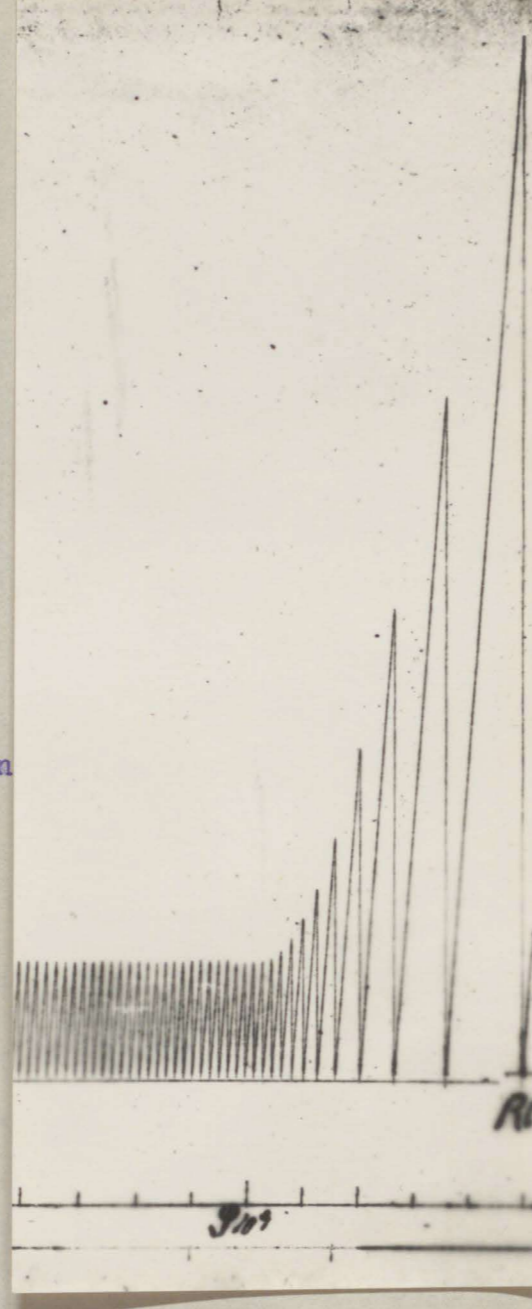
Auf eine ausführliche Wiedergabe von Tabellen und Kurven, die ganz den vorher angeführten entsprechen, kann hier verzichtet werden.

c) Die Empfindlichkeitsänderung. - Wie bereits anfangs betont bleibt die Empfindlichkeit der Ohrpräparate gegenüber Adrenalin und gegenüber Sympatol durchaus nicht, oder doch nur selten, konstant. Hier habe ich nun besonders darauf geachtet, ob das Verhalten der Ohrpräparate gegenüber dem einen Gift, dem Verhalten gegenüber dem anderen entspricht.

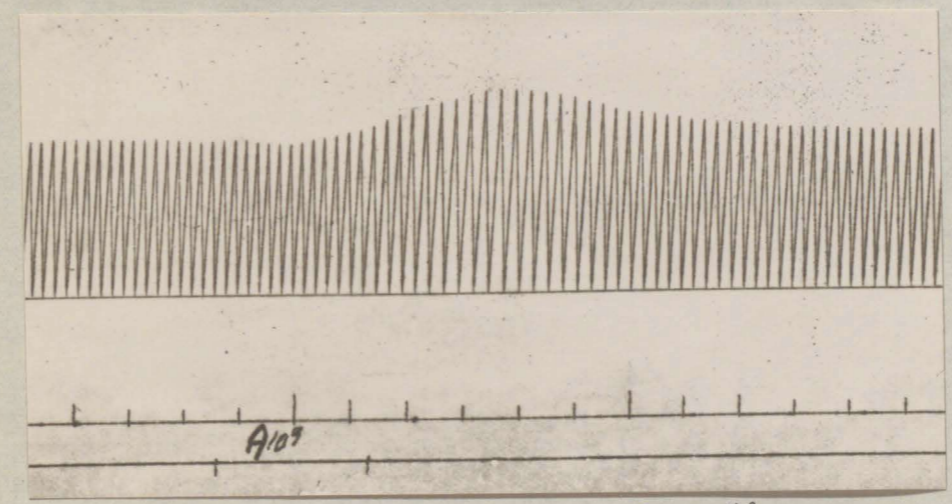
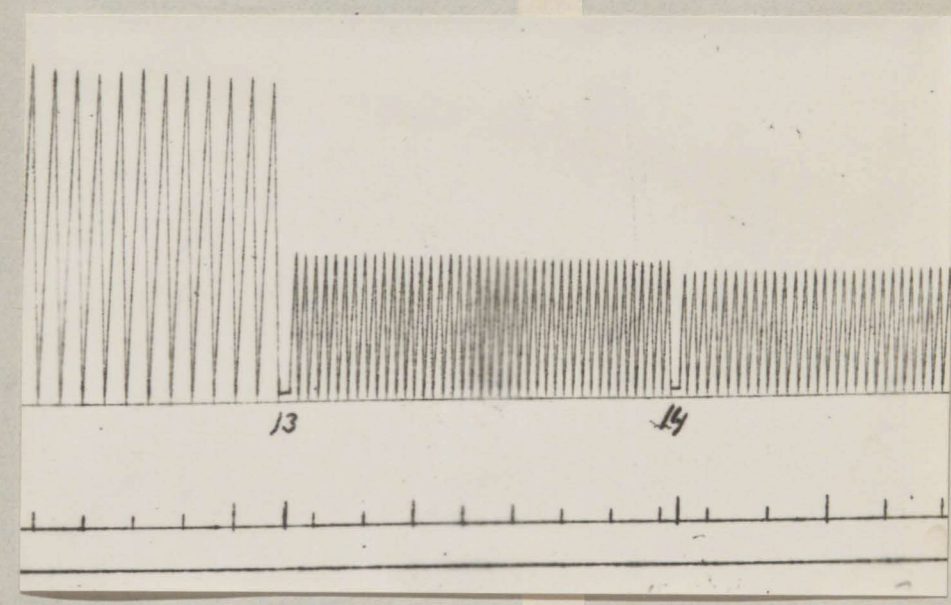
Es zeigte sich nun, dass in einer sehr grossen Anzahl von Versuchen das Verhalten gegenüber den beiden Pharmaka ganz unabhängig voneinander ist.

Betrachtet man den allgemeinen Verlauf der Empfindlichk

Abb. 5.
 Die Adrenalinempfindlichkeit in einem
 späteren Versuchsstadium kleiner, als
 die Empfindlichkeit gegenüber Sympatol in
 einer Konzentration von 1:10.
 In Abb. 5a allmählicher Rückgang des Sym-
 patoleffekts zur normalen Tropfen-Fre-
 quenz.



a) Sympatol 1:10⁹. 18³⁴ R



b) Adrenalin 1:10⁹. 18⁵⁶ R

keit in einer Versuchsserie, so finde ich während der ganzen Dauer derselben oder doch in längeren Abschnitten einer Serie folgende Fälle:

- 1) Schwankungen in der Adrenalinempfindlichkeit (Zu- und Abnahme) bei konstanter Sympatolempfindlichkeit.
 - 2) Schwankende Sympatolempfindlichkeit bei konstanter Adrenalinempfindlichkeit.
 - 3) Empfindlichkeitszunahme gegenüber Adrenalin und Sympatol.
 - 4) Empfindlichkeitsabnahme gegenüber Adrenalin und Sympatol.
 - 5) Stetige Empfindlichkeitszunahme gegenüber Adrenalin bei intermittierender Zu- und Abnahme gegenüber Sympatol.
 - 6) Konstante Adrenalin- und Sympatolempfindlichkeit.
 - 7) Parallele Zu- und Abnahme der Adrenalin- und Sympatolempfindlichkeit.
 - 8) Unregelmässige und unabhängige Zu- und Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Sympatol.
 - 9) Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit bei zunehmender Sympatolempfindlichkeit.
 - 10) Abnehmende Sympatolempfindlichkeit bei zunehmender Adrenalinempfindlichkeit.
- Aus dieser Zusammenstellung geht die gegenseitige Unabhängigkeit der Adrenalin- und Sympatolempfindlichkeit bereits deutlich hervor.
- Wählt man einzelne Abschnitte aus den Versuchsserien aus, so findet man noch zahlreiche Beispiele für die eben erwähnte gegenseitige Unabhängigkeit.
- Im folgenden gebe ich an Hand von graphischen Darstellungen und Photogrammen der Originalkurven eine Reihe von Beispielen für die oben erwähnten Beobachtungen.

Beispiele für die Fälle 2,5,7,8,10 graphisch finden sich in den Abbildungen 6,7,8,9,10,11. Für den Fall 10 im Photogramm in Abb. 10.

Zur Erläuterung der graphischen Darstellung sei folgendes bemerkt: Es ist jeweils als Ordinate die Empfindlichkeit, als Abszisse die Zeit aufgetragen. Die Empfindlichkeit ist ausgedrückt durch die prozentische Verengung im Höhepunkt der Wirkung. Die Zeitabstände sind aus Gründen der Raumersparnis auf den Kurven nicht streng proportional der wirklichen Zeit angegeben.

Ergebnis aus den bisherigen Versuchen.

Aus den bisher angeführten Beobachtungen scheint sich unzweifelhaft zu ergeben, dass die Adrenalin- und Sympatolempfindlichkeit am Gefäßpräparat des Kaninchenohres unabhängig voneinander sind. Aus dieser dissoziierten Empfindlichkeit gegen die beiden Substanzen scheint sich der Schluss zu ergeben, dass der Wirkungsmechanismus beim Adrenalin und beim Sympatol nicht identisch ist und dass der Angriffspunkt bei beiden Mitteln jedenfalls nicht vollständig übereinstimmt.

2. Die Frage der Ergotamin-„Umkehrwirkung“.

In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, dass gerade das Verhalten der Sympatolwirkung nach Ergotamin-Vorbehandlung bereits benutzt wurde um die Frage nach Identität oder Verschiedenheit des Angriffspunktes von Sympatol und Adrenalin zu beantworten. Das Resultat war jedoch nicht einheitlich. Lasch (6) vermisste am Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparat und am Blutdruck des Kaninchens einen hemmenden Einfluss des Ergotamins auf die Sympatolwirkung. Ehrismann und Maloff (5), sowie Kuschinsky (7) fanden dagegen eine geringe Abschwächung bzw. eine Aufhebung des Sympatoleffekts nach Ergotamin-Vorbehandlung im Blutdruckversuch, aber

(folgt S. 34.)



Abb. 6.

Versuchsserie N25. Schwankende Sympatolempfindlichkeit bei konstanter Adrenalinempfindlichkeit. A=Adrenalin 1:5.10⁸. S=Sympatol 1:5.10⁸.

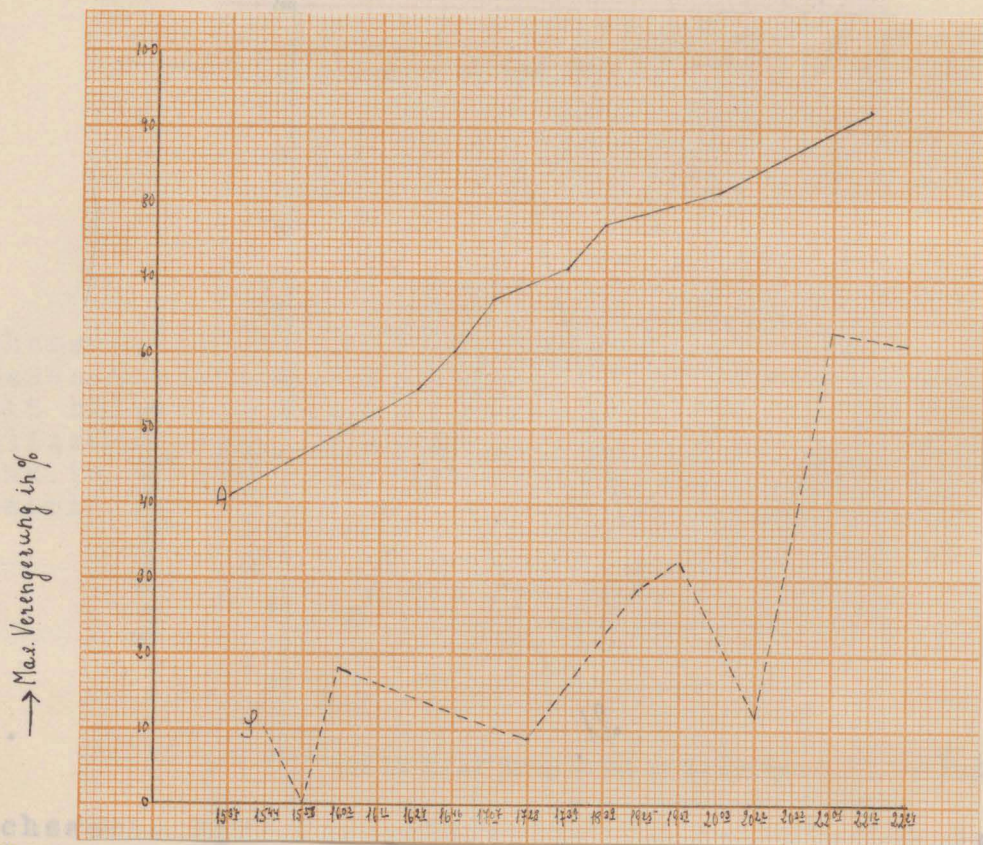
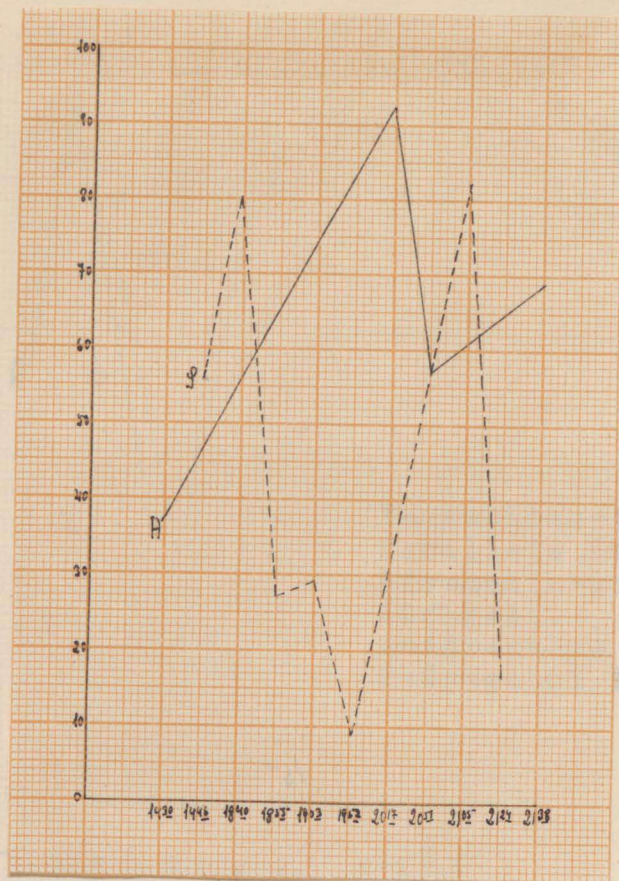


Abb. 7.

Versuchsserie N21. Empfindlichkeitszunahme gegenüber Adrenalin bei intermittierender Zu- und Abnahme gegenüber Sympatol. A=Adrenalin 1:10⁸. S=Sympatol 1:10⁷.

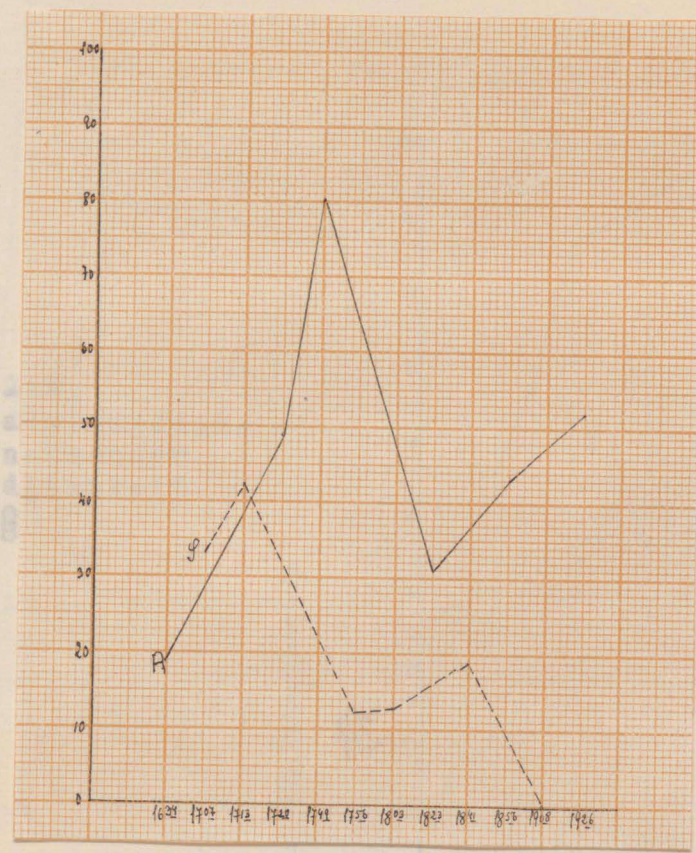
Max. Verengung in %



Zeit.

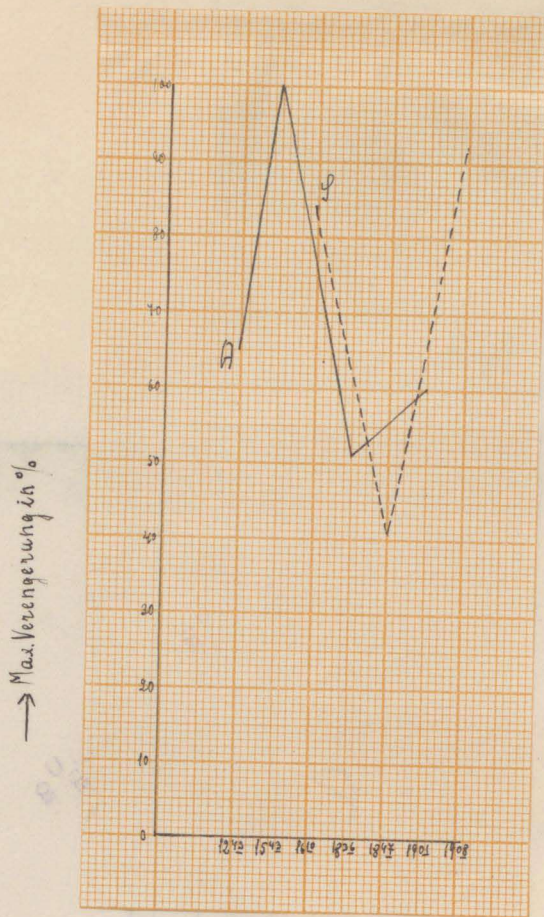
Abb. 8. Versuchsserie N215. Unregelmässige und unabhängige Zu- und Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Sympatol. A=Adrenalin 1:10⁹. S=Sympatol 1:10⁹

Max. Verengung in %



Zeit.

Abb. 9. Versuchsserie N227. Unregelmässige und unabhängige Zu- und Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Sympatol. A=Adrenalin 1:10⁸. S=Sympatol 1:10⁷.

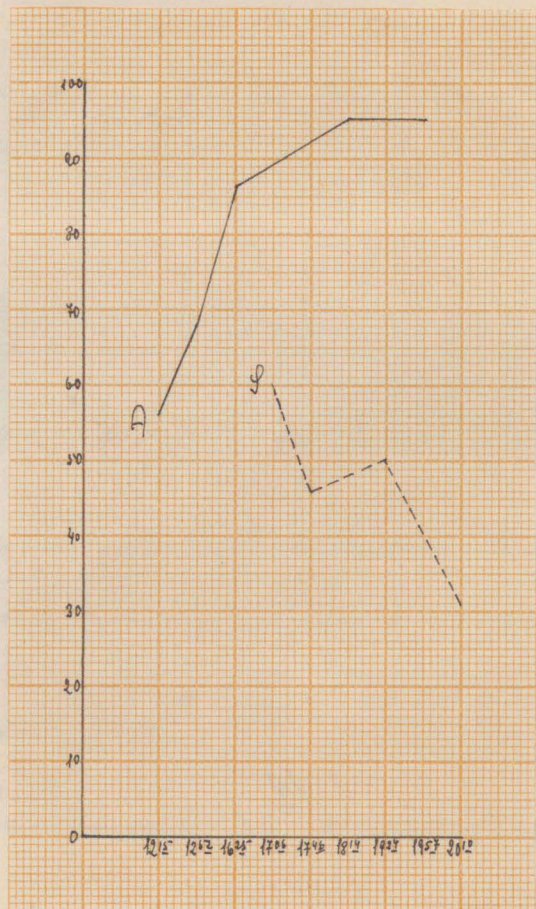


Versuchsserie N28.
 Parallele Zu- und Abnahme der
 Adrenalin- und Sympatolempfind-
 lichkeit.
 A=Adrenalin 1:2 $\cdot 10^7$
 S=Sympatol 1:10 5

→ Zeit.

Abb. 10.

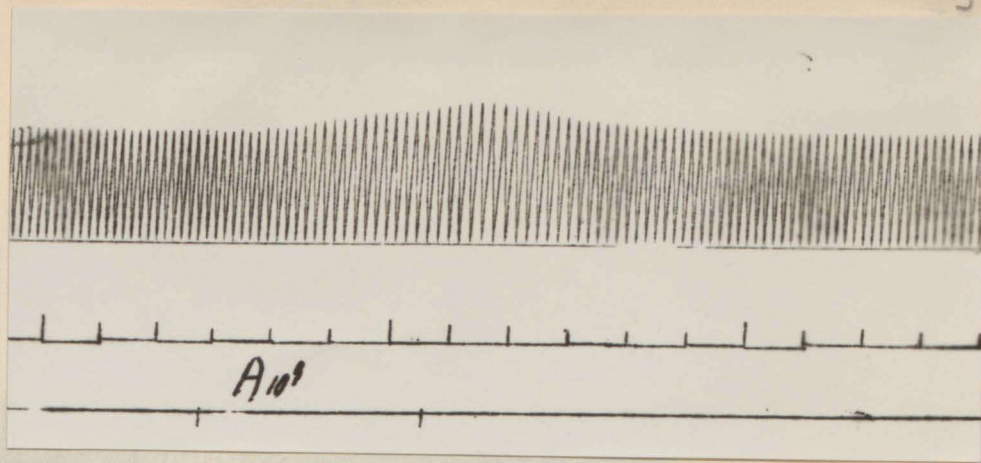
Versuchsserie N219.
 Abnehmende Sympatolempfind-
 lichkeit bei zunehmender
 Adrenalinempfindlichkeit.
 A=Adrenalin 1:10 8
 S=Sympatol 1:10 8



→ Max. Verringerung in %

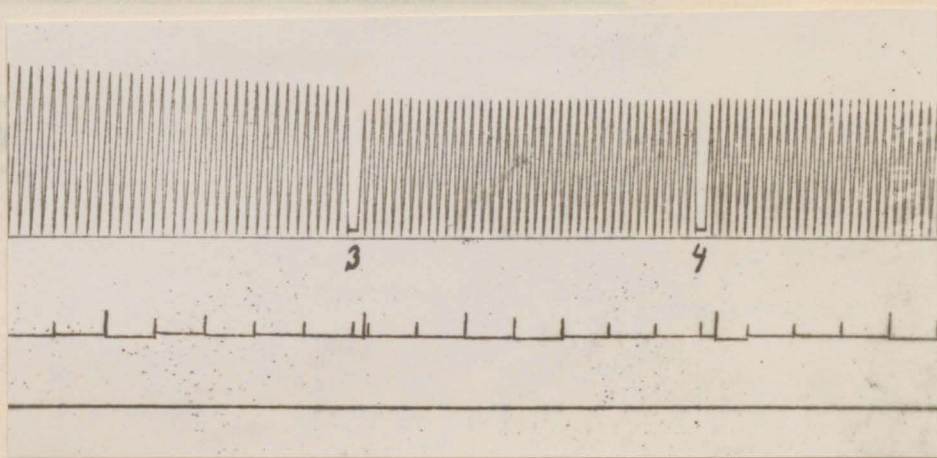
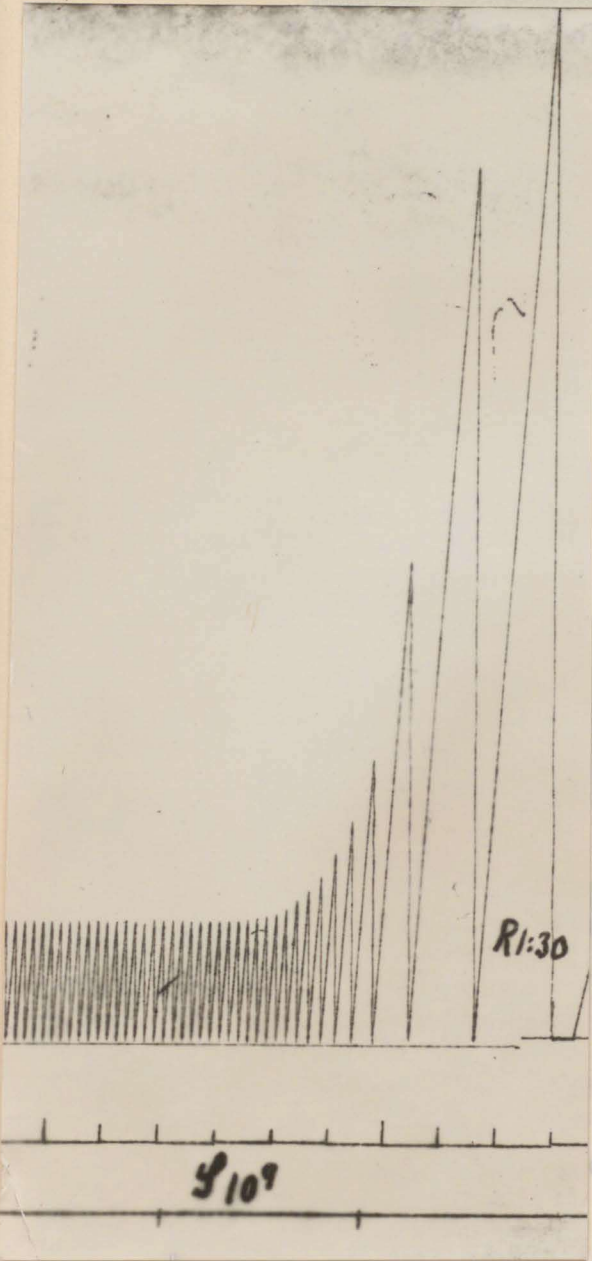
→ Zeit.

Abb. 11.



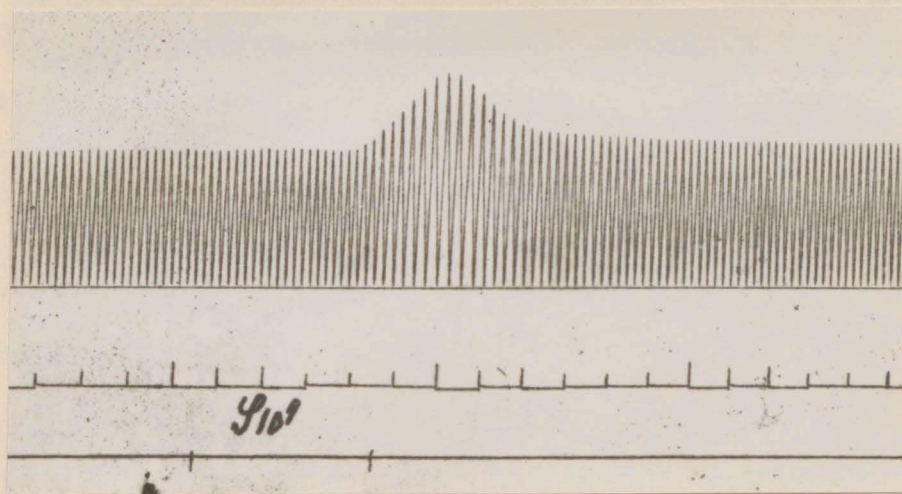
a) Adrenalin 1:10⁹. 9⁰⁹h

Sympatol 1:10⁹

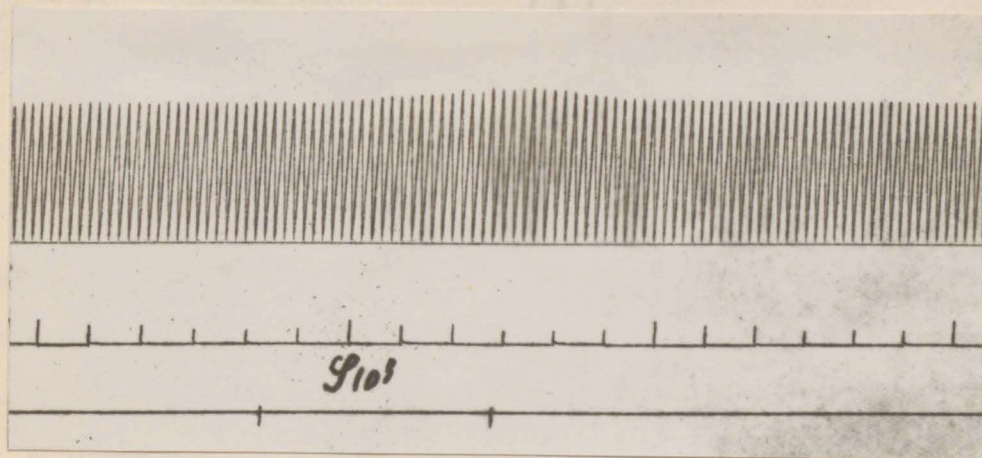


b) Sympatol 1:10⁹. 9²¹h

Abb. 12. Abnehmende Sympatolempfindlichkeit (b, c, d) bei zunehmender Adrenalinempfindlichkeit (a, e, f)

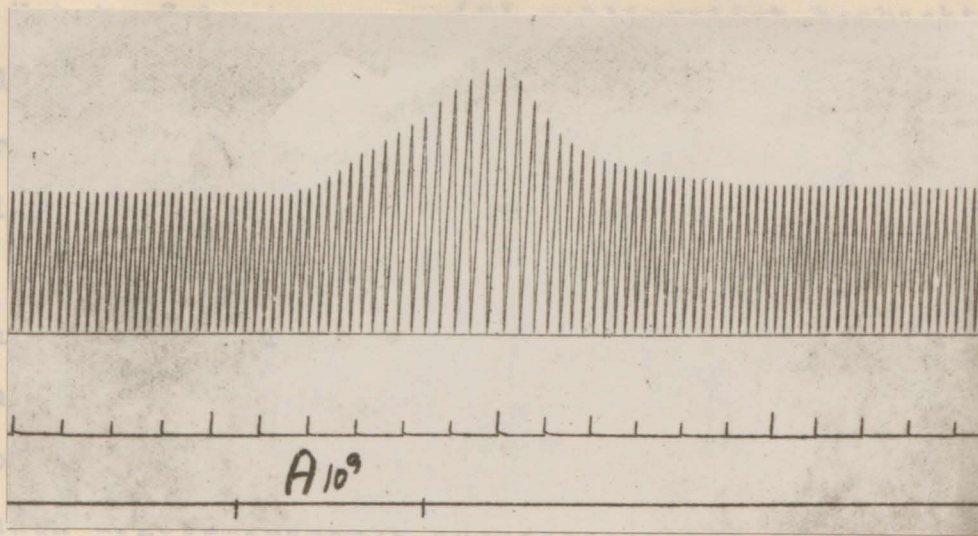


c) Sympatol 1:10⁹. 11³¹h

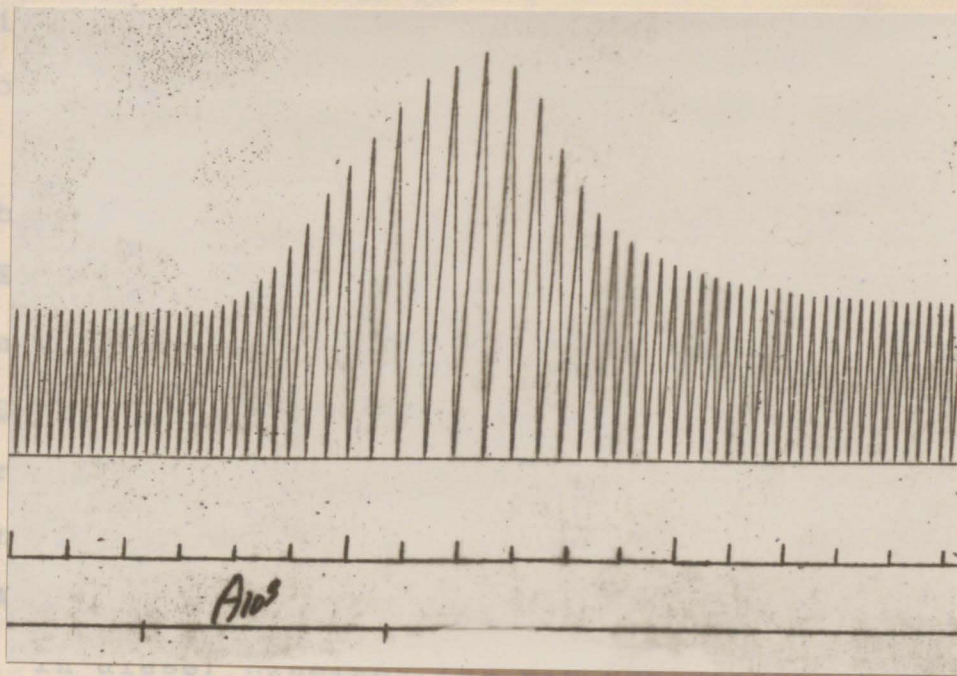


d) Sympatol 1:10⁹. 12⁰³h

e) Adrenalin 1:10⁹. 12⁰³h



e) Adrenalin $1:10^9$. 12¹⁰h



f) Adrenalin $1:10^9$. 12¹⁰h

Grundsätzlich verhalten sich also hinsichtlich der „Umkehrwirkung“, Adrenalin und Sympatol gleich. Aber auch in meinen Versuchen habe ich, wie auch Schretzenmayer angibt, Anhaltspunkte dafür, dass die abschwächende Wirkung des Ergotamins auf den Sympatoleffekt weniger stark zur Geltung kommt als beim Adrenalin.

keine Umkehr. Schretzenmayer(8) schliesslich beobachtete nach Vorbehandlung mit genügend hohen Dosen Ergotamin an den Arterien der hinteren Extremitäten der Katze in vivo eine ausgesprochene vasomotorische Umkehrreaktion beim Sympatol.

In den von mir angestellten Versuchen verglich ich die Adrenalin- und Sympatolwirkungen vor und nach einer längeren Durchströmungsperiode unter Ergotaminzusatz. In diesem Falle wurden von der normalen Nährlösung auf eine solche umgeschaltet, die einen passenden Ergotaminzusatz enthielt. Dieser betrug in der Regel 1:250- bis 1:200000. Die Durchströmungsdauer ^{mit} dieser ergotaminhaltigen Lösung war vier bis fünfzehn Minuten.

Im ganzen stehen mir nur acht Versuche zur Verfügung, in denen ich die Umkehrwirkung des Ergotamins auf die Adrenalin- und Sympatoleffekte vergleichen ⁿ prüfen konnte.

Aus allen Versuchen ergibt sich zweifellos, dass Ergotaminvorbehandlung den Sympatoleffekt in negativem Sinne beeinflusst. Diese Ergotaminbeeinflussung kann sich in verschiedener Weise äussern. Entweder erhält man eine direkte "Umkehr" der Sympatolwirkung, d. h. eine Erweiterung durch Dosen, die vorher eine deutliche Verengerung machten. Oder man erhält auch nur eine Aufhebung des Sympatoleffekts, in manchen Fällen wohl auch nur eine deutliche Abschwächung.

In dieser Hinsicht ist die Beeinflussung des Adrenalin-effekts durch Ergotamin nicht ganz einheitlich.

Grundsätzlich verhalten sich also hinsichtlich der "Umkehrwirkung", Adrenalin und Sympatol gleich. Aber auch in meinen Versuchen habe ich, wie auch Schretzenmayer angibt, Anhaltspunkte dafür, dass die abschwächende Wirkung des Ergotamins auf den Sympatoleffekt weniger stark zur Geltung kommt als beim Adrenalin.

Ergebnis der Umkehrversuchen.

Aus meinen Versuchen, die allerdings nicht zahlreich genug sind um die Frage endgültig zu entscheiden, bringe ich im folgenden einige Beispiele, die die grundsätzliche "Umkehrwirkung" auf den Sympatoleffekt deutlich veranschaulichen.

Tab. N^o 6. Versuchsserie N^o 10.

Aufhebung des Sympatoleffekts nach 4 Min. langer Durchströmung mit Ergotamin $1:2 \cdot 10^5$ und "Umkehr" der Adrenalinwirkung.

	Maximale prozentische Frequenzänderung v o r Ergotamindurchströmung.	Maximale prozentische Frequenzänderung n a c h Ergotamindurchströmung.
Adrenalin $1:2 \cdot 10^7$	38% Vereng.	13,3% Erweiterung
Sympatol $1:10^6$	9,9% "	0
Sympatol $1:2 \cdot 10^5$	15,5% "	0
Sympatol $1:10^5$	36,6% "	0

Tab. N^o 7. Versuchsserie N^o 28.

Maximale Frequenzänderung bei Adrenalin- und Sympatolzusatz vor und nach Ergotamindurchströmung. Konz. $1:2 \cdot 10^5$. Dauer 10 Min.

	Maximale prozentische Frequenzänderung v o r Ergotamindurchströmung.	Maximale prozentische Frequenzänderung n a c h Ergotamindurchströmung.
Adrenalin $1:10^9$	20,6% Verengung	0
Sympatol $1:10^9$	20,0% "	0
Sympatol $1:5 \cdot 10^8$	8,1% "	12,4% Erweiterung.

Tab. N^o 8. Versuchsserie N^o 14.

"Umkehr" der Adrenalinwirkung und Aufhebung des Sympatoleffekts nach 5 Min. langer Durchströmung mit Ergotamin $1:10^5$.

	Maximale prozentische Frequenzänderung v o r Ergotamindurchströmung.	Maximale prozentische Frequenzänderung n a c h Ergotamindurchströmung.
Adrenalin $1:2 \cdot 10^7$	48,7% Vereng.	2,6% Erweiterung
Sympatol $1:10^6$	41,0% "	0

Ergebnis der "Umkehrversuchen".

Am Ohrpräparat bewirkt Ergotaminvorbehandlung Sympatolumkehr ebenso wie Adrenalinumkehr. Hier ist also ein grundsätzlicher Unterschied nicht festzustellen. Aus der grundsätzlichen Übereinstimmung in dieser Hinsicht würde folgen, dass Sympatol wie Adrenalin an jenen Punkten angreift, an denen sich die "statische" Ergotaminwirkung zeigt, d. h. an den sympathischen Edapparaten.

III. SCHLUSSFOLGERUNGEN.

Aus der Gesamtzahl meiner Versuche ergibt sich folgendes. Aus dem dissoziierten Verhalten der Empfindlichkeit musste der Schluss gezogen werden, dass Adrenalin und Sympatol in ihrem Wirkungsmechanismus nicht identisch sind.

Aus den "Umkehrversuchen" ergab sich der Hinweis darauf, dass ein Wirkungsort bei beiden geprüften Substanzen wohl gleich sein muss.

Aus beidem folgt mit grösster Wahrscheinlichkeit, dass die periphere Wirkung des Sympatols nicht nur über diejenigen Endapparate erfolgt, die wir beim Adrenalin annehmen, sondern vermutlich ausserdem noch über andere periphere Apparate zu Stande kommt. Vielleicht handelt es sich um einen direkten muskulären Angriff, der beim Sympatol hinzukommt, ähnlich wie man ihn bei anderen Verwandten des Adrenalins, z. B. beim Tyramin, annimmt.

Aber um dieses zu entscheiden, wären noch viele weitere Untersuchungen notwendig, die meine augenblickliche Zeit und meine Kräfte übersteigen würden.

Ich betone ausdrücklich, dass meine Aussagen über die Sympatolwirkung ausschliesslich auf die Kaninchenohrgefässpräparate sich beziehen und dass es erforderlich wäre, die Ergebnisse an anderen Objekten weiter zu verfolgen. Über Unterschiede im Wirkungsmechanismus zwischen Adrenalin und Sympatol am ganzen Tier ist schon verschiedenes bekannt.

Jedenfalls kann man das Verhältnis des Adrenalins zum Sympatol nicht dadurch zum Ausdruck bringen, dass man die Sympatolwirkung einfach als eine abgeschwächte Adrenalinwirkung bezeichnet. Dieses ist, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, nicht der Fall und in dieser Richtung kann ich die in dem Preisthema gestellte Frage eindeutig beantworten. *Pharmakol.* 124, 831 (1927).

7. *Kuschinsky, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 155, 290 (1930).

8. *Schraut, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 159, 483 (1931).

Belw. hutschi : Feuersch

1. Krawkow-Pissemski. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1, 355 (1913).
 2. Storm van Leeuwen. Hdb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. 4, Teil 17, S1027
 3. Rhode u. Sayto. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 38, 503 (1923).
 4. Fleisch. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 72, 384 (1930).
 5. Ehrismann u. Maloff. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 136, 175 (1928)
 6. Lasch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 124, 231 (1927).
 7. Kuschinsky. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 156, 290 (1930).
 8. Schretzenmayer. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 159, 488 (1931).
-

366 279

i Aubinstraße
Dreybladt-Matiisen, Rita.
Experimentelle Unter-
suchungen zur... 1932