

I.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité in Berlin und dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München.

Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung.

III. Mitteilung.

Von

Emil Karl Frey und Heinrich Kraut.

(Mit 43 Abbildungen.)

(Eingegangen am 27. II. 1928.)

Einleitung.

Ein von uns im Harn aufgefundener und durch seine besondere Wirkung auf Herz und Kreislauf gekennzeichneter Stoff¹⁾, ist durch seinen Nachweis im Blute, über den wir gleichzeitig berichten²⁾, als Hormon erkannt worden. Aus der Tatsache, daß dieser Stoff auf dem Blutwege regulierend in wichtige Körperfunktionen eingreift, erhellt seine große Bedeutung für physiologisches und pathologisches Geschehen und damit auch für die klinische Forschung.

Die Reindarstellung des Hormons aus dem Harne ist noch nicht bis zu Ende durchgeführt, immerhin weit genug, um an die Untersuchung der Wirkung auf den Organismus im einzelnen herantreten zu können. — Die vorliegende Arbeit berichtet über das Ergebnis dieser Prüfung.

Unter den Wirkungen des neuen Hormons erscheinen als die eindrucksvollsten die durch starke Gefäßerweiterung bedingte vermehrte Blutfüllung von Haut, Muskulatur, Lungen und Gehirn und die durch

1) E. K. Frey und H. Kraut, Über einen von der Niere ausgeschiedenen, die Herzstätigkeit anregenden Stoff. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 157, S. 32.

2) H. Kraut, E. K. Frey und E. Bauer, Über ein neues Kreislaufhormon. II. Mitteilung. Ebenda 1928, Bd. 175, S. 17.

diese starke Blutverschiebung hervorgerufene Blutdrucksenkung; weiter aber die gleichzeitige Anregung der Herztätigkeit durch Vergrößerung der Pulsamplitude und Vermehrung der Schlagzahl, wodurch trotz der Blutdrucksenkung ein genügender Blutumlauf sichergestellt wird. Die Verringerung der Blutfüllung des Splanchnikusgebietes ist Folge der Blutverschiebung und keine aktive Beeinflussung.

Die Niere steht als das unseren Stoff ausscheidende Organ mit ihm funktionell in enger Verbindung, so daß Störungen der Nierentätigkeit zugleich eine Änderung des hormonalen Einflusses bedingen. Das vielgestaltige Bild der Zusammenhänge zwischen Niere und Kreislauf wird in Zukunft unter Einrechnung der Wirkung des Hormons betrachtet werden müssen.

Bevor aber naheliegende Schlüsse für die Klinik gezogen werden, muß die Wirkung des Hormons in ihren Einzelheiten und Zusammenhängen geklärt sein.

Die Feststellung des neuen Stoffes.

Wir beobachteten vor 4 Jahren, daß die intravenöse Einspritzung kleiner Harnmengen die Carotidruckkurve eines Hundes in ganz auffallender Weise verändert, wie dies aus Abb. 1 zu ersehen ist.

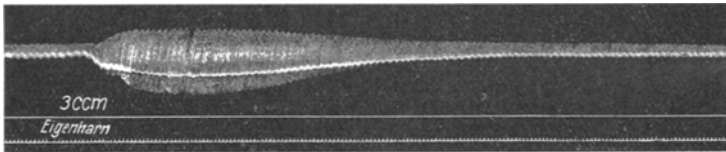


Abb. 1. Männlicher Hund, 9 kg schwer, 5 Monate alt. Carotidruckkurve (Frank-Pettersches Manometer). Intravenöse Einspritzung von 3 ccm Eigenharn. Stärkste Erhöhung der (scheinbaren) Amplitude 4,5fach. Stärkste Beschleunigung der Schlagzahl 17%. Stärkste Blutdrucksenkung 48%. Dauer der Wirkung 130 Sekunden.

Die Amplitude vergrößert sich ungewöhnlich stark. Die Schläge werden rascher, der Blutdruck sinkt.

Gewiß entspricht die gewaltige Vergrößerung der Amplitude, wie sie die Kurve zeigt, nicht der wirklichen Amplitudensteigerung; sie ist durch die hier deutlich erkennbare Schleuderwirkung des Frank-Petterschen Federmanometers überhöht. Daß aber auch die wirkliche Amplitude sich stark vermehrt, kann keinem Zweifel unterliegen.

Die Blutdrucksenkung, vor allem die Veränderungen des mittleren Blutdruckes, gibt das alte, träge Quecksilbermanometer sinnfälliger

wieder als das elastische Manometer. Die Kurve auf Abb. 2 ist, unmittelbar nach Schreibung der Kurve 1, unter Verwendung derselben Menge vom Eigenharn des Hundes aufgenommen. Die beiden Kurven lassen sich ohne weiteres miteinander vergleichen. Man erkennt auf Abb. 2 deutlicher als auf Abb. 1 die starke Senkung des mittleren Blutdruckes, der hier von 134 mm Quecksilber auf 70 mm, also wieder um 48% heruntergeht.

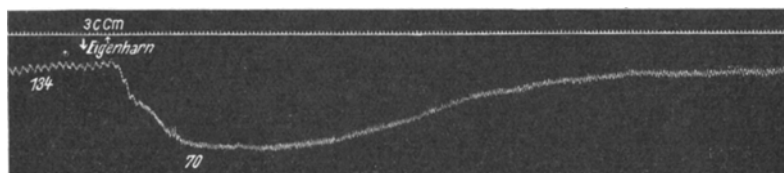


Abb. 2. Derselbe Hund wie in Abb. 1. Carotidruckkurve (Hg-Manometer). Einspritzung von 3 ccm Eigenharn. Größte Blutdrucksenkung 48%.

Es ist überraschend, daß trotz der ungeheuren Zahl von Arbeiten über den Harn und seine Stoffe, die ausgesprochene Herzwirkung des Harns unerkant oder unbeachtet geblieben ist.

Unter den bekannten Stoffen des Urins ist keiner, der in so geringen Mengen wie sie in 3 ccm Harn vorhanden sind, den Kreislauf irgendwie beeinflussen könnte, geschweige denn so außerordentliche Wirkungen hervorbrächte, wie sie die Carotidruckkurven zeigen. Schon auf dem Münchner Chirurgenkongreß 1925, wo wir den eben beschriebenen Versuch vorführten, gaben wir daher der Überzeugung Ausdruck, daß diese eigenartige Wirkung des Harnes auf Herz und Blutdruck nicht durch einen der vielen bekannten Urinbestandteile verursacht sein könne, auch nicht durch ein Zusammenwirken von mehreren dieser Substanzen, sondern durch einen neuen Stoff bedingt werde.

Die Gewinnung des neuen Stoffes aus Harn.

I. Die Bestimmungsmethode.

Das erste Erfordernis zur Gewinnung der wirksamen Substanz war die Ausarbeitung einer Bestimmungsmethode, die nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Menge des wirksamen Stoffes zu ermitteln erlaubte. Unter den vielen Wirkungen, die unser Stoff im Organismus ausübt, eignet sich keine in so ausgezeichneter Weise als Grundlage der Bestimmung, wie die durch die Injektion verursachte Erhöhung der Amplitude der Carotidruckkurve des Hundes. Vom rohen Harn bis zu den reinsten Präparaten bleibt die Reaktion des Herzens von einer

erstaunlichen Gleichmäßigkeit, so daß der Schluß zwingend erscheint, daß diese Wirkung von einer bestimmten, im Harn enthaltenen chemischen Verbindung ausgeübt wird.

Die Mengenbestimmung im Tierversuch wird dadurch erleichtert, daß die Wirkung unseres Stoffes im Laufe von wenigen Minuten vollständig verschwindet und durch eine neue Injektion in derselben Stärke wieder hervorgerufen wird. Man ermittelt daher den Gehalt eines Präparates an wirksamem Stoff, indem man eine bestimmte Menge des Ausgangsmaterials einspritzt und dann durch wiederholte Injektionen diejenige Menge des zu untersuchenden Präparates ausprobiert, die mit der Wirkung des Ausgangsmaterials gerade übereinstimmt. Die Sicherheit der Wirkung dieses Stoffes ist so groß, daß man durch solche Vergleiche den Gehalt eines Präparates bis auf wenige Prozente feststellen kann. Dazu ist aber eine genaue und objektiv ausmeßbare Registrierung der Amplitude erforderlich, die von dem in die Carotis endständig eingebauten Quecksilbermanometer nicht mit genügender Sicherheit geliefert wird. Weit besser eignet sich das Frank-Pettersche Federmanometer, dessen Ausschläge wegen seiner geringeren Trägheit größer und deutlicher sind, als diejenigen des Quecksilbermanometers.

Von letzterem haben wir aber häufig zur Feststellung des mittleren Blutdruckes Gebrauch gemacht. Sowohl der Harn, wie alle aus ihm hergestellten Präparate unseres Stoffes senken den arteriellen Druck in typischer Weise. Die prozentuale Senkung ist aber von der ursprünglichen Höhe des Blutdruckes etwas abhängig, in der Weise, daß die Veränderung bei hohem Ausgangsdruck stärker ist, als bei niedrigem. Wir verwenden daher den Grad der Blutdrucksenkung nicht als Maß unseres Stoffes. Ihr Betrag mußte aber auf jeder neuen Stufe der Reinigung festgestellt werden, um zu ermitteln, ob die amplitudensteigernde und die blutdrucksenkende Wirkung von einer oder von mehreren Substanzen verursacht werden. Im bisherigen Verlauf der Reinigung hat sich kein Anzeichen dafür gewinnen lassen, daß zur Erhöhung der Amplitude und zur Senkung des Blutdruckes in der Carotis mehr als nur eine physiologisch aktive Substanz notwendig ist.

Während wiederholte Einspritzungen derselben Menge unseres Stoffes am selben Versuchstier mit großer Regelmäßigkeit die Amplitude um denselben relativen Betrag erhöhen, sind die individuellen Unterschiede zwischen den verschiedenen Tieren sehr groß. Um trotzdem Mengenbestimmungen an verschiedenen Tieren ausführen zu können, beziehen wir alle Werte auf dieselbe Vergleichsmenge, die jedem Hund zu Anfang und wieder nach drei bis vier Einspritzungen unbekannter

Mengen zur Kontrolle gegeben wird. Diese Vergleichsmenge war 0,5 mg unseres ersten größeren Präparates, die in ihrer Wirkung derjenigen von 5 cem menschlichen Harnes (im Durchschnitt von zahlreichen Proben) entsprach. Mit diesem Präparat wurde vor seinem Verbrauch ein neues verglichen, so daß die Einheitlichkeit unserer Bestimmungen gewahrt ist.

Nach dem im folgenden geschilderten Verfahren gewannen wir aus 2100 l Harn 40 g eines Präparates, von dem 0,3 mg dieselbe Amplitudensteigerung hervorrufen, wie 0,5 mg unseres ersten Vergleichspräparates. Wir bezeichnen die dieser Wirkung entsprechenden Mengen unserer Präparate als eine Einheit unseres Stoffes, abgekürzt 1 St.-E. (1 Standard-Einheit). Diese Einheit ist eine durchaus willkürliche und kann, bevor das Ziel der Reinigung erreicht ist, nicht in absoluten Werten ausgedrückt werden. Einen Anhaltspunkt für ihre Größe gewinnt man aus der Beobachtung, daß sie der durchschnittlichen Wirkung von 5 cem menschlichen Harnes entspricht und daß sie im allgemeinen die mit dem Frank-Petterschen Manometer gemessene scheinbare Amplitude eines mittelgroßen Hundes um das 1,4—2fache steigert.

Mit Hilfe dieser Bestimmungsmethode kontrollierten wir das chemische Verfahren der Reinigung, indem wir nach jedem Versuch der Abtrennung von unwirksamer Substanz sowohl die Ausbeute des wirksamen Stoffes, als auch den Reinigungserfolg feststellten, letzteren durch Vergleich der Anzahl von Milligramm Trockensubstanz, welche vor und nach der Reinigungsoperation notwendig waren, um die Wirkung von 1 St.-E. hervorzurufen.

II. Der allgemeine Gang der Isolierung der Substanz aus dem Harn.

Es stellte sich bald heraus, daß die Auswahl unter den anzuwendenden Reinigungsmaßnahmen durch die große Unbeständigkeit unseres Stoffes sehr beschränkt wird. Er verträgt weder saure noch alkalische Reaktion; Erwärmen auf den Siedepunkt zerstört die wässrige Lösung in wenigen Minuten. Diese Empfindlichkeit steigert sich noch mit fortschreitender Reinigung. Unsere reinsten Präparate werden durch Spuren von Säure oder durch kurzes Aufkochen vernichtet. Während man aus dem Harn durch Alkoholfällung einen stark wirksamen Niederschlag gewinnen kann, werden die reinsten Präparate durch Alkoholzusatz vollkommen inaktiviert. Als brauchbare Reinigungsverfahren bewährten sich daher nur Adsorptionen an chemisch wenig reaktionsfähige Stoffe, wie sie nach den Untersuchungen von R. Willstätter zur Reinigung von Enzymen Verwendung finden.

Kaolin und Tonerde nehmen mit wenig Begleitstoffen reichliche Mengen unseres Stoffes auf, die durch Zusatz von Diammonphosphat aus den Adsorbaten wieder herausgelöst werden können. Als besonders zweckmäßig hat sich die Fällung mit Uranylacetat bewährt, am besten unter Zusatz von etwas Alkohol. Auch dieses Verfahren ist eine Adsorption, nämlich an ausgefälltes Eiweiß. Reinere Präparate geben mit Uranylacetat keinen Niederschlag mehr. Man zerlegt den abgetrennten Niederschlag mit Diammonphosphat, wodurch grobpulvriges Uranammonphosphat gebildet wird, während mit dem Eiweiß das Hormon in Lösung geht.

Zur weiteren Reinigung eignet sich die Adsorption an fein verteilte Benzoesäure, die man aus dem Adsorbat mit Alkohol und Äther wieder entfernt. Vor der Anwendung dieses Verfahrens ist es notwendig, vorhandene Salze durch Dialyse fortzuschaffen. Dazu ist dünne Pergamentmembran brauchbar, die unser Stoff nur sehr langsam durchdringt.

Durch diese beiden Reinigungsverfahren entfernt man soviel von den im Harn enthaltenen Stoffen, daß nun die Menge von 0,25—0,3 mg des Präparates der Wirksamkeit von 5 ccm des ursprünglichen Harnes entspricht. In diesem Reinheitsgrad sind die Präparate charakterisiert durch zahlreiche Fällungsreaktionen mit Schwermetallsalzen, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Silikowolframsäure usw. Von Eiweißreaktionen fällt nur die Millonsche und die Paulysche positiv aus, letztere sehr schwach.

Die weitere Reinigung ist durch die gesteigerte Empfindlichkeit der wirksamen Substanz sehr behindert. Adsorptionen mit Kaolin oder Tierkohle erlaubten einen Teil der Begleitstoffe, darunter alle Farbstoffe, abzutrennen. Unsere besten Präparate besitzen den dreifachen Reinheitsgrad der durch Benzoesäureadsorption gewonnenen, den 800fachen des rohen Harnes, d. h. 99,88 % der Trockenbestandteile sind entfernt. Die einer St.-E. entsprechende Menge wiegt also noch 0,1 mg. Auch auf dieser Stufe der Reinigung sind die beiden Eiweißreaktionen noch vorhanden, die Millonsche eher deutlicher, die Paulysche noch weiter abgeschwächt und nur bei Anwendung von 10 mg Substanz erkennbar. Die Niederschläge mit Schwermetallsalzen sind zum Teil ganz verschwunden, andere auf geringe Trübungen zurückgegangen. Es ist möglich, daß mindestens ein Teil dieser Reaktionen noch auf der Anwesenheit unwirksamer Begleitstoffe beruht, so daß die chemische Charakterisierung unseres Stoffes noch nicht durchgeführt werden kann.

Über die einzelnen Reinigungsmaßnahmen berichten wir demnächst gemeinsam mit F. Schultz.

Wirkung des Kreislaufhormons.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden größtenteils an Hunden vorgenommen. Zu Vergleichsversuchen wurden aber auch andere Tiere oft verwendet.

I. Wirkung auf das Herz.

Die überraschend starke Wirkung des Harnes auf das Herz hat zur Entdeckung des Hormons geführt. Die Herzwirkung setzt sich aus zwei Anteilen zusammen, der Amplitudensteigerung und der Pulsbeschleunigung.

1. Die Beschleunigung der Herztätigkeit.

Im Durchschnitt beträgt die durch eben wirksame Mengen unseres Stoffes hervorgerufene Beschleunigung der Herztätigkeit 6% der ursprünglichen Schlagzahl. Manchmal blieb ohne erkennbaren Grund die beschleunigende Wirkung aus, auch bei Tieren, die auf den Stoff zunächst mit Schlagzahlsteigerung angesprochen hatten.

Gelegentlich sahen wir eine Vermehrung der Pulsschläge um das $1\frac{1}{2}$ fache, ja das doppelte. In diesen Fällen handelte es sich aber um pathologisch verlangsamte schlagende Herzen, wie dies aus den später angeführten Kurven (Abb. 13 und 14) hervorgeht.

Größere Mengen des eingespritzten Stoffes führten oft, aber nicht immer, stärkere Beschleunigungen herbei, als eben wirksame Mengen.

2. Die Wirkung auf die Amplitude.

Unter einer gewissen Menge wird die Amplitude durch das Hormon nicht beeinflusst. Diese untere Grenze beträgt $\frac{1}{10}$ einer Dosis von mittlerer Wirksamkeit, die wir als 1 St.-E. bezeichneten. Steigert man die eingespritzte Menge, so kommt man in eine Zone, in der größeren Gaben der Substanz eine stärkere Vermehrung der Pulsamplitude entspricht. Jenseits dieser Grenze, die im allgemeinen zwischen dem 10 und 20fachen der mittleren Dosis liegt, läßt sich durch noch größere Mengen keine weitere Erhöhung der Amplitude mehr erreichen.

Die Abb. 3 veranschaulicht die Wirkung von 1, 3 und 5 Einheiten des Präparates. Bei der Schreibung sind die einzelnen Wellen weiter auseinander gezogen, um auch die Vergrößerung der kleinen Wellen deutlich sichtbar zu machen und zu zeigen, daß die Amplitudensteigerung nicht etwa nur die Folge einer plötzlichen Ventrikelkontraktion ist, sondern daß der gesamte Ablauf der Herzbewegung verstärkt ist. Als Durchschnitt der Amplitudenwirkung von 1 St.-E. bei sehr vielen Tieren und sehr vielen Präparaten ergab sich die 1,6fache Vergrößerung.

Daß die Amplitude sich durch die Einspritzung von Harn oder unseren Präparaten überhaupt nicht ändert, haben wir unter mehr als 500 daraufhin untersuchten Hunden nur dreimal gesehen. Der eine davon hatte Schrumpfnieren, bei den anderen ergab die Sektion keine auffallenden Veränderungen. Junge Tiere reagieren wesentlich besser als ältere. Wir haben deshalb meist junge Hunde von $\frac{1}{2}$ —3 Jahren verwendet. Es kann sein, daß wir unter alten Hunden, die bekanntlich oft nierenkrank sind, öfter ein refraktäres Verhalten angetroffen hätten. Die größte bis jetzt vom Manometer verzeichnete scheinbare Amplitudensteigerung war 9fach.

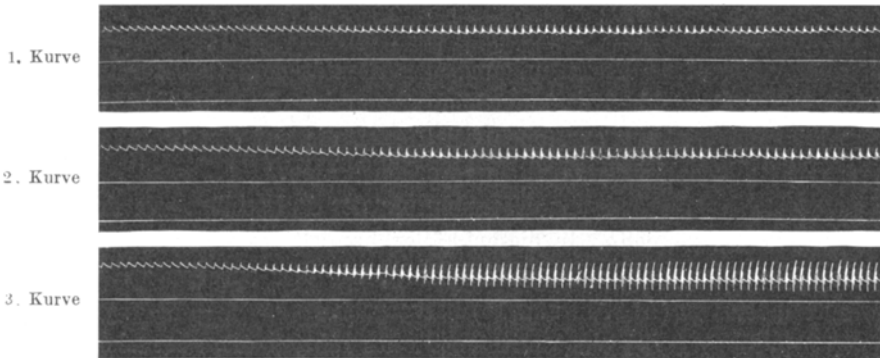


Abb. 3. Wirkung von 1 St.-E., 3 St.-E. und 5 St.-E. auf die Carotiddruckkurve eines 14 kg schweren, männlichen, 3 Jahre alten Hundes. 1. Kurve: Einspritzung von 1 St.-E. Größte Amplitudenerhöhung 1,6fach. Schlagzahl unverändert. Stärkste diastolische Drucksenkung 30%. 2. Kurve: Einspritzung von 3 St.-E. Größte Amplitudenerhöhung 2fach. Stärkste Schlagzahlbeschleunigung 6%. Stärkste diastolische Drucksenkung 40%. 3. Kurve: Einspritzung von 5 St.-E. Größte Amplitudenerhöhung 6fach. Größte Schlagzahlbeschleunigung 12%. Größte diastolische Drucksenkung 50%.

Die Amplitudenmessungen liefern natürlich keine absoluten Werte. Das liegt sowohl an der Eigenart des Federmanometers, wie an der wechselnden Größe der Anfangsamplitude. Ist die Amplitude schon sehr groß, so ist eine weitere Erhöhung oft nur noch in geringem Grade möglich. Andererseits erhält man bei sehr kleiner Anfangsamplitude übertrieben hohe Werte für vergleichende Messungen. Diese Fehlerquellen sind bei quantitativen Bestimmungen zu beachten¹⁾.

Die Erhöhung der Amplitude hält bei Einspritzung von Mengen mittlerer Wirksamkeit (1 St.-E.), im Durchschnitt 2 Minuten an. Auch

1) Gegen zu große Ausgangsamplituden kann man sich durch Zuführung von Kokain sehr gut helfen. Wir verweisen hier auf den Abschnitt »Sensibilisierung der Tiere für die Hormonwirkung«.

die geringste Amplitudensteigerung dauert mindestens $\frac{1}{2}$ Minute. Manchmal, besonders bei Verwendung größerer Dosen, bleibt die Erhöhung 6, 8, 10 Minuten, bei großen Gaben noch länger bestehen.

Wiederholt man bei einem Tiere die Einspritzungen geringer, aber deutlich wirksamer Mengen öfter, z. B. stundenlang alle 15 Minuten, so unterliegt die Veränderung der Kurve nur geringen Schwankungen. Die durch die erste Einspritzung hervorgerufene 1,7fache Amplitudensteigerung wurde 5 Stunden lang, also 20mal, in demselben oder in etwas höherem Ausmaße immer wieder erzeugt, dann ging die jeweilige Erhöhung in den nächsten 2 Stunden langsam auf das 1,3fache zurück. In einem anderen Versuch und zwar bei einem schrumpfnierenkranken Hunde, betrug die Amplitudensteigerung in $5\frac{1}{2}$ Stunden 22mal das 1,26—1,34fache, um dann während der nächsten 2 Stunden auf das 1,15fache zu sinken.

Läßt man das Hormon sehr langsam und in starker Verdünnung stundenlang kontinuierlich einfließen, so wird die Amplitude nicht nennenswert verändert, auch wenn man im Laufe der Zeit große Mengen des Stoffes zuführt. Hat man aber den Tropfeinlauf für einige Zeit (etwa $\frac{1}{2}$ Stunde) unterbrochen und setzt ihn dann wieder fort, so tritt die steigernde Wirkung vorübergehend in Erscheinung.

3. Die Wirkung auf das Stromvolumen.

Die Arbeit der Herzkammern wird nur zum kleinen Teil dazu benutzt, der Blutmasse die entsprechende Strömungsgeschwindigkeit zu verleihen; ihr größter Teil wird verbraucht, um den Widerstand im Gefäßsystem zu überwinden. Schlagzahl und Amplitudenänderung geben demnach noch kein sicheres Maß der vom Herzen ausgeworfenen Blutmenge. Aufschluß darüber gibt nur die Messung mit der Stromuhr.

Will man absolute Werte erhalten, muß die Messung herznah in der Aorta erfolgen. Um die Änderung der Auswurfmenge festzustellen, genügt die Messung der die Carotis durchströmenden Blutmenge. Wir haben solche Messungen bei 20 Tieren mit der Ludwigschen Stromuhr durchgeführt. Die Resultate waren nicht immer gleich, aber der grundsätzliche Ablauf ist in typischer Weise erkennbar, wie es die Abb. 4 und 5 zeigen.

Unmittelbar nach der Einspritzung, also im Verlauf der ersten 20 Sekunden, nimmt das Stromvolumen stets deutlich ab, dann aber steigt es rasch wieder an und geht in vielen Fällen beträchtlich über das vor der Einspritzung festgestellte Maß hinaus. Das Schlagvolumen

des Herzens erfährt also zunächst eine Verminderung, trotzdem die Herz-tätigkeit vom ersten Beginn der Wirkung an gesteigert ist.

Diese negative Schwankung des Stromvolumens ist aber nur von kurzer Dauer und schlägt dann bald nach der positiven Seite um. In dieser zweiten Phase wirft das Herz also mehr Blut aus als vorher.

Auf Abb. 4 ist oben der Carotisdruk mit dem Hg-Manometer, darunter derselbe Carotisdruk mit dem Frank-Petterschen Manometer geschrieben. Die starke weiße Linie zeigt das die Carotis durchfließende Blutvolumen an. Unten sind die Sekundenmarken aufgetragen. Bei Beginn des Versuches strömen in der Sekunde 1,51 ccm Blut durch die Carotis. Nach Vollendung der Einspritzung sinkt das Sekundenvolumen ab und erreicht

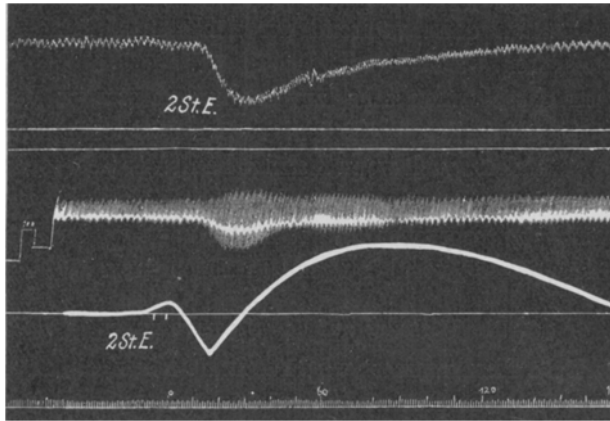


Abb. 4.

nach 15 Sekunden seinen tiefsten Stand mit 1,3 ccm in der Sekunde. Dann erfolgt der Anstieg des Stromvolumens. 70 Sekunden nach der Einspritzung beträgt es 1,91 ccm pro Sekunde. Nach 3 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht. In den ersten 15 Sekunden tritt also eine Senkung um 8%, dann eine Steigerung um 20% ein.

Auf Abb. 5 ist das Ergebnis eines anderen Versuches graphisch dargestellt. Man sieht deutlich, daß trotz der Vergrößerung der Schlagzahl und der Amplitude zunächst das Stromvolumen und der Blutdruck absinken, dann aber zu einem Zeitpunkt, in dem der Blutdruck noch vermindert ist, das Stromvolumen schon weit über den Ausgangswert ansteigt und auf seiner bald erreichten, allerdings nur ganz kurze Zeit gehaltenen Höhe eine Zunahme von 50% aufweist. Die mittlere Blutdrucksenkung, die hier 33% beträgt, hält in diesem Versuch ungewöhnlich kurze Zeit an.

Wir werden bei der Besprechung der Änderung des Blutdruckes und der Lungendurchblutung unter der Wirkung unseres Stoffes nochmals auf diese Befunde zurückgreifen. Aus den Stromuhrmessungen ergibt sich: Das vom ersten Beginn der Wirkung an vermehrt arbeitende Herz erhält infolge der vermehrten Blutfüllung der Lungen¹⁾ für kurze Zeit zunächst weniger Blut zugeführt und kann deshalb auch nur eine verminderte Menge in den Kreislauf schicken. Erst wenn die Überfüllung der Lungengefäße abebbt, entspricht der vermehrten Herztätigkeit eine vergrößerte Auswurfmenge von Blut.

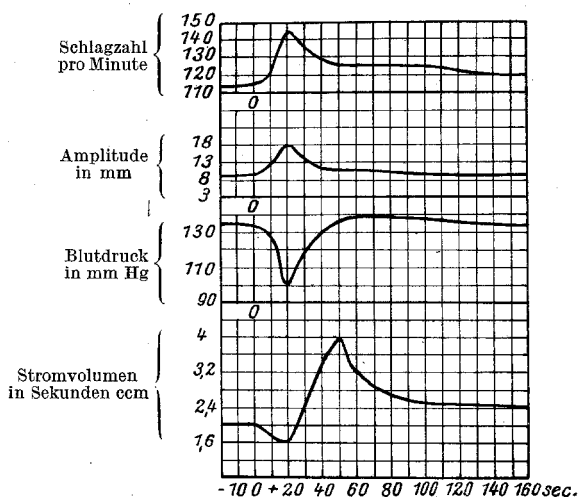


Abb. 5.

4. Der Angriffspunkt der Herzwirkung.

Es ist die Frage zu entscheiden, ob das die Herztätigkeit fördernde Hormon nervös oder muskulär angreift.

Amplitudensteigerung und Pulsbeschleunigung kommen auch zur Geltung, wenn man den Hunden vorher eine kleine Menge Atropin gibt; sie sind auch dann vorhanden, wenn man einen oder beide Vagosympathici der Versuchstiere durchschneidet. Eine primäre, zentrale Vagus- und Sympathikuswirkung unseres Stoffes kommt damit in Wegfall. Die durch ihn hervorgerufene Pulsbeschleunigung kann auch nicht auf einer sekundären Vermittlung des zentralen Vagustonus infolge der Blutdruck-

1) Vgl. S. 22.

senkung beruhen, wie dies beispielsweise für das Amylnitrit angenommen wird.

Selbst nach der Durchtrennung des Halsmarkes ist die typische Veränderung der Carotisdruckkurve zwar in verringertem Ausmaße, aber doch deutlich erkennbar. Daraus geht hervor, daß der Angriffspunkt der herzfördernden Wirkung des Hormons sicher nicht zentral liegt. Er ist auch nicht in den Herzganglien, sondern im Myokard selbst zu suchen.

Um dies zu beweisen, wurde die von dem einen von uns¹⁾ zur Sicherstellung der myogenen Theorie des Herzschlages angewandte Methode der Novokainisierung des Herzmuskels in wiederholten Versuchen herangezogen. Der ganze Herzmuskel wurde mit 2%igem Novokain infiltriert, und so eine funktionelle Ausschaltung aller in der Herzwand endigenden Nerven durchgeführt. Auch dann hatte die Einspritzung des Hormons noch Amplitudensteigerung und Pulsbeschleunigung zur Folge, die Wirkung war sogar stärker wie vorher.

Schließlich wurden beide Vagi sympathici durchtrennt und die Einspritzung mit demselben Ergebnis wiederholt.

Der Stoff greift also in der Herzmuskulatur selbst an und nicht an den Herznerven oder Herzganglien. Bei völliger Ausschaltung des Einflusses der Herznerven ist die Wirkung nicht abgeschwächt, sondern sogar gesteigert. Die Versuche zeigen weiterhin, daß das Hormon, ähnlich der Digitalis, am geschädigten Herzen besonders wirksam ist; denn, daß durch das viele Anfassen des Herzens, durch die Einstiche in den Herzmuskel mit feiner Nadel, durch die Füllung der Herzwände mit 2%iger Novokainlösung nicht nur eine Ausschaltung der Nervenleitung, sondern auch eine Schädigung des Herzens vor sich geht, bedarf keiner weiteren Erklärung.

5. Die Wirkung auf das geschädigte Herz.

Diese besonders eindrucksvolle Wirkung auf das geschädigte Herz haben wir wiederholt auch sonst beobachten können. Bei der großen Zahl von Versuchstieren, die wir zur Bestimmung unserer Präparate und zu den pharmakologischen Untersuchungen verwenden mußten, sahen wir einige Male solche mit von vornherein stark unregelmäßiger und fehlerhafter Herztätigkeit. Wir haben jedesmal nach der Einspritzung sowohl von Harn, wie von gereinigten Präparaten feststellen können, daß die Herztätigkeit für die Dauer der üblichen Wirksamkeit des Stoffes regelmäßig wurde.

¹⁾ E. K. Frey, Versuche über die Art des Herzschlages und der Herznervenwirkung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1926, Bd. 186, Hft. 3/4, S. 168.

Abb. 6 zeigt die Beeinflussung unregelmäßiger Herz­­tätigkeit durch 3 ccm menschlichen Harns,

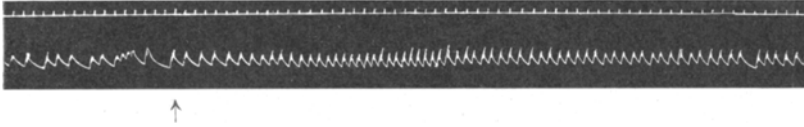


Abb. 6. Carotid­­druckkurve eines Hundes (Frank-Pettersches Manometer).
Bei ↑ Einspritzung von 3 ccm menschlichen Harns.

Abb. 7 die Aufhebung von Extrasystolen durch eine kleine Menge eines reineren Präparates,

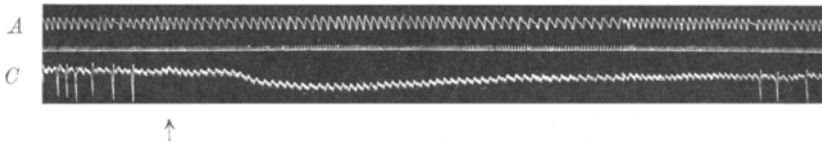


Abb. 7. A = Atmung. C = Carotid­­druckkurve (Hg-Manometer).
Bei ↑ Einspritzung von 1 St.-E.

Abb. 8 die Wirkung unseres reinsten Präparates auf eine erlöschende Herz­­tätigkeit am Schlusse eines länger dauernden Versuches.

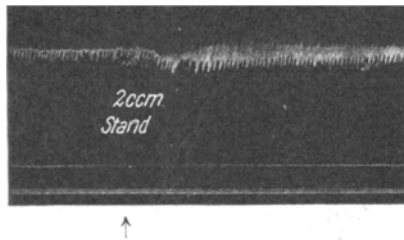


Abb. 8. Carotid­­druckkurve (Frank-Pettersches Manometer).
Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E.

Die Beschleunigung der Herz­­tätigkeit tritt dann besonders in Erscheinung, wenn der Herzschlag krankhaft verlangsamt ist, wenn z. B. ein sogenannter Vagus­­puls besteht. Bei einem Versuch, dem Abb. 9 entnommen ist, war die Schlagzahl am Anfang 162 und wurde durch unseren Stoff auf 168, also nur das 1,04 fache, gesteigert. Allmählich trat im Laufe des Versuches eine Verlangsamung auf

90 Schläge ein, wie bei einem ausgesprochenen Vaguspuls (Beginn der Kurve 9).

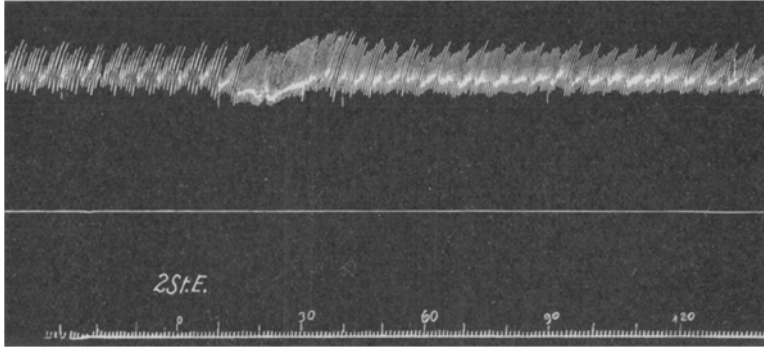


Abb. 9.

Nach der Einspritzung aber löst sich die Hemmung sofort, das Tempo der Herzschläge erfährt eine Beschleunigung auf das 1,8fache, also auf 162 Schläge, d. h. auf den Ausgangswert, sinkt aber nach Ablauf der Wirkung wieder auf 90 Schläge zurück. Nun werden beide Vagi sympathici durchtrennt. Sogleich steigt die Zahl der Pulse wieder auf 172 und wird durch eine weitere Injektion nur mehr auf 178, also das 1,03fache erhöht.

Ein besonders schönes Bild der Wirkung auf eine sowohl pathologisch verlangsamte, wie unregelmäßige Herztätigkeit ist auf Abb. 10 festgehalten.

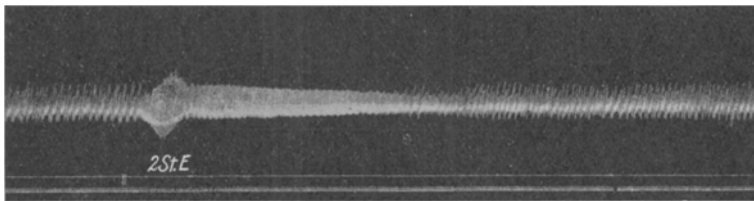


Abb. 10.

Bei einem 8 kg schweren, 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Hunde, der zunächst eine ganz normale Herztätigkeit hatte, war $\frac{1}{2}$ Stunde nach Beginn des in rektaler Avertinnarkose ausgeführten Versuches die auf der Kurve ersichtliche Veränderung eingetreten. Die Wirkung von 2 St.-E. hob die Schlagzahl sofort von 84 auf 162 und stellte die Regelmäßigkeit der Herztätigkeit wieder her. Mit dem Abklingen des Einflusses des Hormons kommt die fehlerhafte Herztätigkeit wieder zum Durchbruch.

Aus diesen Beobachtungen am geschädigten Herzen darf man den Schluß ziehen, daß das Hormon bei seiner Herzwirkung einen ausgesprochen regulatorischen Einfluß ausübt. Es macht sich dieser nicht nur in der Amplitudensteigerung, sondern vor allem auch in der Rhythmisierung unregelmäßiger oder ungeordneter Herztätigkeit sinnfällig geltend.

6. Die Wirkung auf das isolierte Herz.

Dieses Einsetzen regelmäßiger, geordneter, verstärkter und beschleunigter Herztätigkeit läßt sich besonders schön am isolierten Kaninchenherzen verfolgen. Wir haben bei diesen Versuchen das herausgenommene Organ nach der Langendorffschen Methode von der Aorta aus durchströmt und dann die Veränderung seiner Arbeit unter der Hormonwirkung beobachtet, wie Abb. 11 wiedergibt.

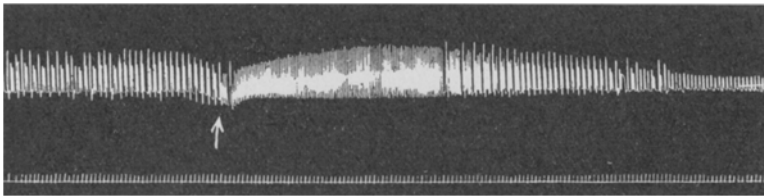


Abb. 11. Isoliertes Kaninchenherz. Bei ↑ Zusatz von 0,4 St.-E.

Das isolierte Herz schlägt zunächst zwar noch kräftig, aber verlangsamt und nicht ganz gleichmäßig. Nach der Zugabe von 0,4 St.-E. zur Durchspülungsflüssigkeit setzt sofort regelmäßige, beschleunigte und deutlich verstärkte Herztätigkeit ein.

Auf Abb. 12 erkennen wir die Kurvenschreibung eines nur noch schwach schlagenden isolierten Herzens. Gerade an ihm aber zeigt sich der fördernde Einfluß unseres Stoffes in besonders eindrucksvoller Weise. Durch ihn wird das nur noch leise zuckende Herz nochmals zu voller Tätigkeit gebracht.

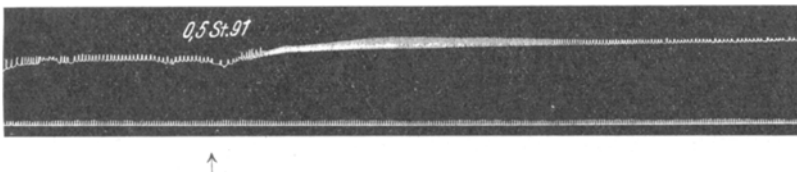


Abb. 12. Isoliertes Kaninchenherz. Bei ↑ Zusatz von 0,5 St.-E.

Auch ein in Ringerlösung schlagendes, isoliertes Hundeherz zeigt nach der Einspritzung deutliche Verstärkung der Kontraktion und Vermehrung der Schlagzahl.

Dagegen spricht das Froschherz auf das Hormon nicht an. Bei Verwendung von unreinen Präparaten und auch von rohem Harn sieht man zwar eine deutliche Steigerung seiner Tätigkeit. Doch ist diese auf die Wirkung der darin noch vorhandenen Salze zurückzuführen, da eine Beeinflussung durch reinere und sicher salzfreie Präparate fehlt.

Versuche, die F. Eichholtz freundlicherweise nach der Methode von Morawitz und Zahn am Koronarkreislauf des Hundes ausgeführt hat, ergaben eine erhebliche Vasokonstriktion der Koronargefäße.

II. Beeinflussung der Gefäße.

1. Angriffspunkt und allgemeine Gefäßwirkung.

Da die blutdrucksenkende Wirkung des Hormons nicht auf einem Nachlassen der Herztätigkeit beruht, muß sie ihren Grund in Veränderungen der Gefäße haben.

Die Frage, ob diese zentral oder peripher beeinflußt werden, wird durch das Ergebnis der Halsmarkdurchtrennung entschieden. Da das Hormon auch nach diesem Eingriff noch blutdrucksenkend wirkt, muß der Angriffspunkt peripher, d. h. in der Gefäßwand selbst liegen.

Die Erweiterung großer Gefäßbezirke — nur eine solche kann ja eine Blutdrucksenkung herbeiführen — könnte in einer Lähmung der Vasokonstriktoren oder in einer Reizung der Vasodilatoren ihren Grund haben.

Spritzt man Adrenalin während der durch unseren Stoff hervorgerufenen Blutdrucksenkung ein, so wird dadurch nur eine rasch vorübergehende Verminderung der Blutdrucksenkung erzeugt, keineswegs eine Steigerung des tiefen Druckes bis zur Ausgangshöhe oder darüber hinaus.

Adrenalin spricht also noch an, kann aber keine wesentliche Kontraktion der Gefäße herbeiführen. Diese Beobachtung ließe sich am ehesten mit einer Konstriktorenlähmung in Einklang bringen.

In demselben Sinne spricht der umgekehrte Versuch. Das neue Hormon, während der Adrenalinsteigerung eingespritzt, führt eine beträchtliche Senkung herbei, kann also die Reizwirkung des Adrenalins übertönen.

Vermischt man beide Mittel in verhältnismäßig gleichen Wirkungsmengen, so summiert sich die Amplitudenwirkung beider Stoffe¹⁾. Ihre blutdruckändernde Wirkung erfährt aber einen gewissen Ausgleich.

1) E. K. Frey, Zusammenhänge zwischen Herzarbeit und Nierentätigkeit. Arch. f. klin. Chirurg. 1926, Bd. 142, S. 663.

Auf Grund dieser Beobachtung wäre der Schluß berechtigt, daß beide Pharmaka an derselben Stelle, aber in entgegengesetztem Sinne angreifen.

Es erscheint uns jedoch am wahrscheinlichsten, daß unser Stoff die Kapillarwand direkt beeinflußt. Die Veränderungen, die man bei Anwendung toxischer Mengen beobachtet, sprechen dafür. Während kleine Mengen die Gefäßwand niemals schädigen, auch wenn sie sehr oft eingespritzt werden, sieht man bei tödlichen Gaben überall schwerste Blutungen auftreten, die nur als Zeichen einer direkten Gefäßschädigung angesehen werden können.

2. Die Beeinflussung der Gefäße in den einzelnen Organen und Geweben.

A. Makroskopisch erkennbare Gefäßveränderungen.

Augenspiegeluntersuchungen am Kaninchen und Betrachtung des Kaninchenohres mittels des Hornhautmikroskopes brachten kein eindeutiges Ergebnis, mit Sicherheit konnte nur eine Verengung der Gefäße abgelehnt werden.

Klar ist dagegen das Bild, wenn man das von einer rückseitigen Lichtquelle beleuchtete weiße Kaninchenohr als Ganzes beobachtet. Nach der Einspritzung des Hormons folgt einer kurzen Abblassung bald eine vermehrte Rötung, also eine vermehrte Blutfüllung.

B. Plethymographisch erkennbare Gefäßveränderungen

a) Extremitätengefäße.

Technik: Bei einem Hunde wird in der Hüftgegend ein 3 cm breiter gestielter Streifen der Cutis ringsum oberflächlich abpräpariert, nach unten zurückgeschlagen und um den Rand eines das Hinterbein umschließenden Glaszylinders gebunden. Das Glasgefäß wird von einem seitlichen Ansatz aus mit Flüssigkeit gefüllt und mit dem Onkographen verbunden.

Bei mehreren Tieren durchgeführte Versuche ergaben gleiche Resultate: Nach der Einspritzung des Hormons sinkt zuerst das Volumen der Extremität für kurze Zeit, um sehr bald eine über das Anfangsmaß hinausgehende Steigerung zu erfahren (Abb. 13).

Die erste kurzdauernde Verminderung des Extremitätenvolumens beruht auf der mit dem ersten Absinken des Blutdruckes einhergehenden anfänglichen Verminderung der Auswurfmenge des linken Herzens. Das Herz schiekt für kurze Zeit weniger Blut in den großen Kreislauf, die Füllung der Extremitätengefäße wird dadurch verringert.

Die zweite Phase, beträchtliche Vergrößerung des Extremitätenvolumens, beginnt zu einer Zeit, in der der arterielle Blutdruck noch

tief ist. Die vermehrte Gefäßfüllung kann also nur durch eine Erweiterung der periphersten Extremitätengefäße bedingt sein.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Befunden stehen Beobachtungen, die wir am Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat machten. Bei Verwendung von Harn und unreinen Präparaten hatten wir zunächst, wie beim isolierten Froschherzen, eine starke Wirkung gesehen, und zwar im Sinne einer Gefäßverengung. Die Zahl der aus der Bauchvene fließenden Tropfen nahm rasch und beträchtlich ab.

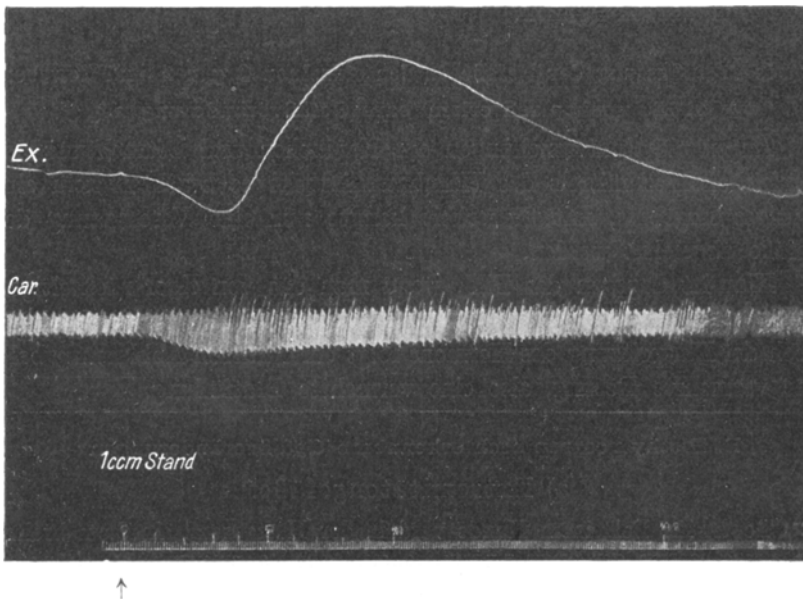


Abb. 13. Oben Extremitätenvolumen, darunter Carotisdruck des Hundes.
Bei ↑ Einspritzung von 1 St.-E.

Aber wie bei den Versuchen am Froschherzen sprach auch das Gefäßpräparat immer weniger an, je reiner unser Stoff wurde. Die aus der verminderten Tropfenzahl ersichtliche Vasokonstriktion verschwand schließlich ganz. Nie sahen wir das Gegenteil, eine Erweiterung der Froschgefäße¹⁾.

Für die Feststellung, ob die Gefäße des untersuchten Organes direkt beeinflußt werden, ist es notwendig, gleichzeitig mit dem Organvolumen

1) Froschgefäße und Warmblütergefäße verhalten sich also verschieden. Die Schlüsse, die wir in einer früheren Arbeit (Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 157) von dem Verhalten der Froschgefäße auf die Ursache der Blutdrucksenkung beim Warmblüter gezogen haben, sind demnach irrig.

den Carotidruck zu schreiben. Kommt, wie beim Extremitätenversuch, trotz der Senkung des Blutdruckes eine vermehrte Füllung des onkometrisch gemessenen Gebietes zustande, so ist kein Zweifel, daß dort eine Gefäßerweiterung eintrat. Eine Verminderung des Organvolumens bei sinkendem, oder eine Vergrößerung bei steigendem Blutdrucke ist dagegen noch kein Beweis für eine direkte pharmakologische Einwirkung auf die betreffenden Gefäße. Selbst wenn die im Onkometer eingeschlossenen Gefäße eines Organes unbeeinflusst bleiben, ändert sich doch dessen Volumen gleichsinnig mit dem Blutdrucke.

b) Gefäße des Splanchnikusgebietes.

Zu den nicht direkt beeinflussten Gefäßgebieten, deren Volumen sich gleichsinnig mit dem Blutdrucke ändert, gehört dasjenige des Splanchnikus, des großen Gegenspielers der Haut- und Muskelgefäße. Hier interessiert vor allem das Verhalten der Niere, die unseren Stoff ausscheidet.

Nierengefäße.

Technik: Die Volummessungen wurden mit dem Royschen Onkometer nachgebildeten Apparaten, die des besseren Verschlusses wegen mit zwei seitlichen Flanschen versehen sind, und dem Royschen Onkographen durchgeführt.

Das Raummaß der Niere wird unter der Wirkung unseres Stoffes stark verkleinert, aber immer gleichsinnig mit den Schwankungen des Carotidruckes.

Abb. 14 zeigt, daß das Nierenvolumen jede Schwankung des Carotidruckes mitmacht. Die vollständige Parallelität von Carotidruck

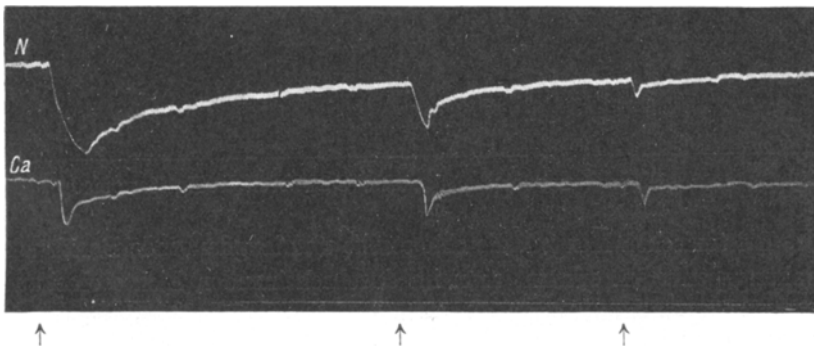


Abb. 14. Weiblicher Hund, 16 kg schwer, 3 Jahre alt. Oben Nierenvolumen, darunter Carotidruck (Hg-Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E., 1 St.-E. und 0,5 St.-E.

und Nierenvolumen macht eine aktive Beteiligung der Nierengefäße an den Schwankungen des Blutdruckes unwahrscheinlich. Die Veränderung in der Füllung der Nierengefäße ist sekundär, d. h. von der Verminderung des Blutdruckes in den Nierenarterien bewirkt.

Als Beweis dient folgender Versuch: Die übliche Menge unseres Stoffes (1 St.-E.) wird in die Vena femoralis eingespritzt, der Zeitpunkt der Einspritzung genau bezeichnet. Nach dem Abklingen der Wirkung wird 1 St.-E. in die Nierenarterie verabfolgt und wieder sorgfältig der Augenblick der Injektion und der Beginn der Wirkung beobachtet. Führt das Hormon zu einer direkten Verengung der Nierengefäße, so muß die Volumverminderung der Niere bei Einspritzung in die Nierenarterie früher einsetzen, als die Senkung des Blutdruckes. Das ist aber nicht der Fall. Die Verringerung des Nierenvolumens erfolgt nicht eher, als bis der Carotisdruck zu sinken beginnt. Eine direkte pharmakologische Beeinflussung der Nierengefäße erfolgt also nicht.

Gefäße der Baueingeweide.

Die Füllung der Gefäße der Baueingeweide richtet sich ebenfalls nach den durch das Hormon hervorgerufenen Schwankungen des Blutdruckes.

Abb. 15 zeigt die übereinstimmende Änderung zwischen dem Darmvolumen und dem Carotisdruck.

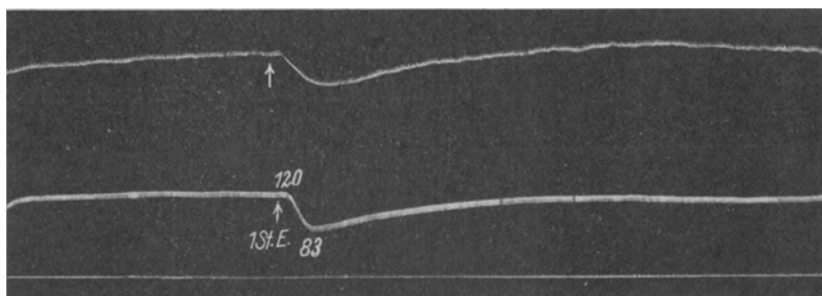


Abb. 15. Oben Darmvolumen, darunter Carotisdruck (Hg-Manometer).

Bei toxischen Mengen, die eine starke und langdauernde Blutdrucksenkung bedingen, erkennt man im durchscheinenden Lichte eine auffallende Veränderung des Mesenteriums. Das vorher farblose, durchsichtige Gebiet wird rot. Das kommt daher, daß bei großen Giftmengen eine allgemeine Gefäßschädigung eintritt, die sich besonders in zahlreichen Blutaustritten aus den Gefäßen in die Umgebung kenntlich

macht. Diese Beobachtung steht nur scheinbar im Widerspruch mit den Ergebnissen der Volummessung. Man muß unterscheiden zwischen großen, morphologisch schädigenden Mengen und kleinen, die nur das funktionelle Geschehen beeinflussen und keine Zellschädigungen setzen.

Die Messung des Volumens der Milz zeigt die gleiche Abhängigkeit ihrer Gefäßfüllung vom Blutdruck.

Zur Feststellung der Schwankungen des Lebervolumens diene folgendes Verfahren, das in Anlehnung an ein von Mautner und Pick¹⁾ angegebenes durchgeführt wurde.

Die Leber wird auf eine feste Unterlage gebracht. Die breite Öffnung einer 6 cm hohen, mit einem Tubus versehenen Glasglocke wird mit einer dünnen Gummimembran überspannt, die sich etwas nach unten vorwölbt, wenn das Gefäß mit Wasser gefüllt wird. Vom Tubus der Glocke geht der Druckschlauch zum Onkographen. Senkt man die an einem Stativ befestigte Glasglocke so weit herab, daß die kugelig vorgewölbte Membran durch die Leberoberfläche etwas flach gedrückt wird, so erhält man brauchbare Kurven der Volumschwankungen.

Die Abb. 16 zeigt, daß auch das Lebervolumen der arteriellen Blutdrucksenkung folgt. Es ist dies besonders deshalb eine wichtige Feststellung, weil durch das ebenfalls blutdrucksenkende Histamin das

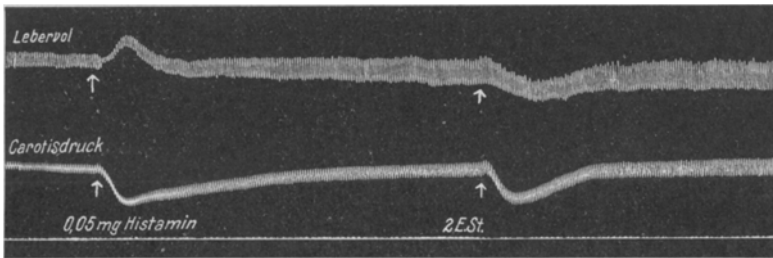


Abb. 16. Männlicher Hund, 9 kg schwer, 5 Monate alt. Oben Lebervolumen, darunter Carotisdruck. Links Einspritzung von 0,05 mg Histamin, rechts von 2 St.-E.

Lebervolumen vergrößert wird (Abb. 16 links), die Lebergefäße durch Histamin also unmittelbar beeinflußt werden. Die Abb. 16 gibt eine fortlaufend geschriebene Kurve wieder, auf der die entgegengesetzte Leberwirkung beider Stoffe bei Verwendung von gleich stark drucksenkenden Mengen ersichtlich ist.

1) Mautner und Pick, Zur Analyse der Gefäßwirkung des Pituitrins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, Bd. 97, S. 306.

e) Lungengefäße.

Technik: In Überdrucknarkose wird der Thorax eröffnet, der rechte Mittel- oder Unterlappen möglichst gestielt, Bronchialgefäße und -nerven und der Bronchus selbst durchgeschnitten und unterbunden. Zu dem Lungenlappen führen also nur noch Arteria und Vena pulmonalis. Dann wird der Lappen in ein für diesen Zweck geeignetes Onkometer gebracht.

Das Verhalten der Lungengefäße spielt bei der Wirkung des Hormons eine besonders wichtige Rolle. Unmittelbar nach der Einspritzung erfährt das Lungenvolumen eine deutliche Vergrößerung (s. Abb. 17). Die Lungengefäße erweitern sich und füllen sich vermehrt mit Blut. Die Steigerung setzt 1—2 Sekunden früher ein, als das Absinken des Carotisdruckes beginnt.

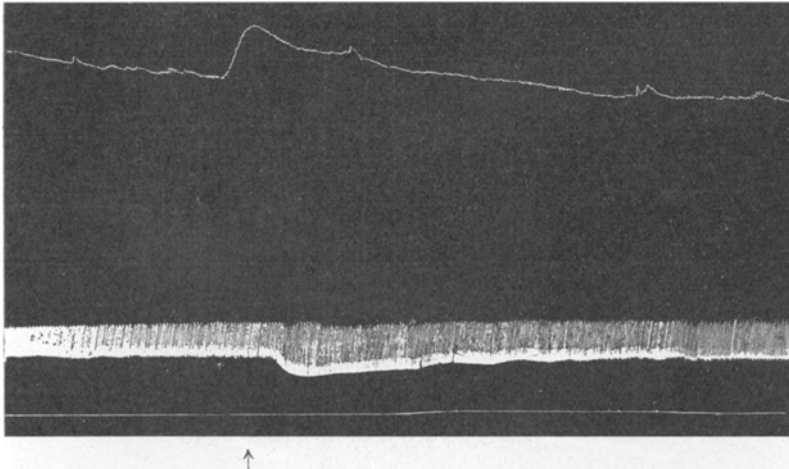


Abb. 17. Männlicher Hund, 17 kg schwer, 2 Jahre alt. Oben Lungenvolumen, darunter Carotisdruck (Frank-Pettersches Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E.

Der Höhepunkt der Volumsteigerung wird rasch erreicht, dann geht die Füllung der Lungengefäße langsam auf das Ausgangsmaß zurück.

Derselbe Ablauf der Vorgänge ist auf Abb. 18 erkenntlich.

Bei dem hier aufgezeichneten Versuch wurde das Volumen eines linken Unterlappens unter Verwendung des eben für die Lebervolumenmessung beschriebenen Apparates bei Einspritzung von 10 St.-E., also einer beträchtlichen Menge, geschrieben. Damit wurde eine etwas länger anhaltende Erweiterung der Lungengefäße erzielt.

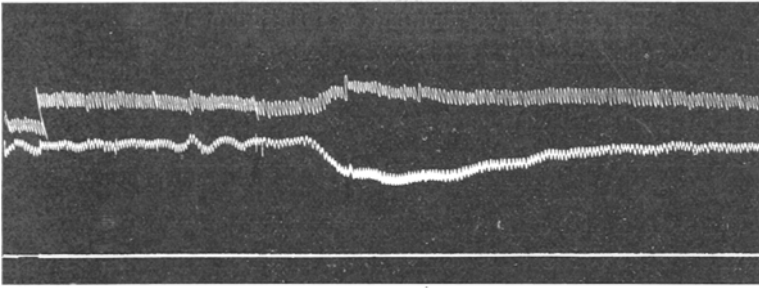


Abb. 18. Männlicher Hund, 18 kg schwer. Oben Lungenvolumen, darunter Carotisdruck (Hg-Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 10 St.-E.

d) Hirngefäße.

Technik: Der Schädel wird trepaniert, die Dura so weit als möglich gespalten. In die runde Knochenöffnung wird ein Glasrohr mit Hilfe eines Gummistopfens wasserdicht eingesetzt und durch einen Druckschlauch mit dem Onkometer verbunden.

Die Hirngefäße werden in ähnlicher Weise beeinflusst wie die Gefäße der Lunge.

Die Abb. 19 zeigt, wie nach kürzester, kaum erkennbarer Verringerung sofort eine beträchtliche Volumvergrößerung eintritt. Die

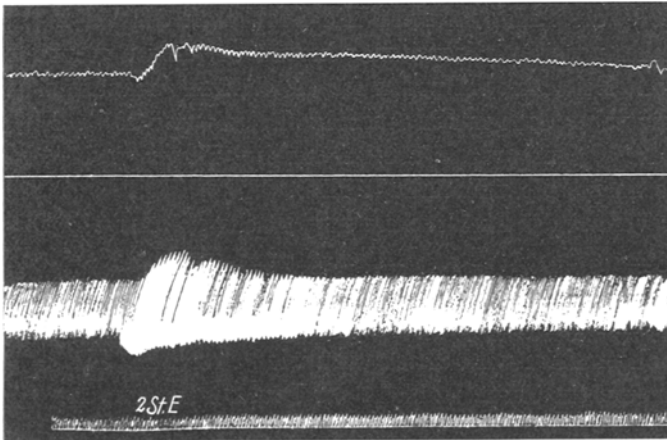


Abb. 19. Männlicher Hund, 16 kg schwer. Oben Gehirnvolumen, darunter Carotisdruck (Frank-Pettersches Manometer).

Füllung der Gefäße erfolgt also auch hier in einer der negativen Schwankung des Carotisdruckes entgegengesetzten Weise. Die bei der Extremitätenmessung erkennbare, durch die Verkleinerung der Auswurf-

menge des Herzens hervorgerufene, anfängliche Verminderung der Gefäßfüllung tritt hier ganz zurück, das Bild wird von der Gefäßerweiterung beherrscht.

Es ist sehr auffallend, daß gerade die Gefäßgebiete der Lunge und des Gehirns erweitert und vermehrt mit Blut gefüllt werden, während andere Organe blutleerer werden.

Wir werden hier an die Beteiligung von Lunge und Gehirn an dem Krankheitsbilde der Urämie erinnert, die in ihrem Endstadium oft von Lungen- und Gehirnödem begleitet ist.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen über die Beeinflussung der Gefäße durch das Hormon lautet: Die periphersten Lungen-, Gehirn-, Haut- und Muskelgefäße werden erweitert. Die Gefäße des Splanchnikusgebietes erfahren entsprechend der Blutdrucksenkung eine passive Verringerung ihrer Füllung.

III. Die Blutdruckwirkung.

1. Die Beeinflussung des Blutdruckes im großen Kreislauf.

Wirksame Mengen des Hormons veranlassen bei intravenöser Einspritzung eine Verringerung des mittleren Carotidruckes durchschnittlich um 30—40%. Nach Verabfolgung stärkerer, aber keineswegs toxischer Gaben, beträgt die Erniedrigung des arteriellen Druckes nicht selten 50% des Anfangswertes. Ein Ausbleiben der Verringerung des Blutdruckes nach der Einspritzung kommt bei jungen gesunden Tieren nicht vor. Bei älteren Hunden ist die Senkung manchmal schwach. Sie beträgt aber doch nur in Ausnahmefällen unter 10%. Ein völliger Ausfall der Wirkung wurde nur bei den drei Tieren gesehen, bei denen auch die Amplitude unbeeinflusst blieb.

Der Verlauf der Blutdrucksenkung ist charakteristisch. Die Druckerniedrigung setzt ziemlich plötzlich ein und erreicht 10—30 Sekunden nach Beginn der Wirkung ihren Tiefpunkt. Dann kehrt der Druck langsam zu seiner Ausgangshöhe zurück.

Im allgemeinen wird diese genau wieder erreicht. Nur selten, und dann nur um ein Geringes, bleibt der Druck unter dem Ausgangswert. Wir sahen aber auch, daß der Blutdruck während des Versuches — nach Verabfolgung von vielen kleinen Einspritzungen — mehr und mehr anstieg und schließlich das anfängliche Maß nicht unbeträchtlich überragte¹⁾.

1) Hiermit übereinstimmende Beobachtungen machten Enderlen, Zuckscherdt und Feucht (Münch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 1, S. 30). Sie fanden den Blutdruck von Hunden bei langdauernder, tagelanger Einleitung von Urin in die Blutbahn am Ende immer deutlich erhöht.

Bei Verwendung kleinerer Mengen ist der Anfangsdruck nach 3—5 Minuten wieder erreicht. Gibt man eine größere Dosis, z. B. die 5 oder 10fache der üblichen, so ist die Blutdrucksenkung beträchtlicher, und die alte Höhe wird erst nach 10 oder 20 Minuten wieder gewonnen. Der Parallelismus zwischen der Menge des eingespritzten Stoffes und dem Grade der erreichten Beeinflussung ist bei der Blutdruckwirkung stärker ausgeprägt als bei der Amplitudensteigerung. Während von einem gewissen Punkte an eine stärkere Vermehrung der Amplitude durch größere Gaben unserer Substanz nicht mehr zu erreichen ist, wird die Blutdrucksenkung durch größere Mengen, wenn auch nicht proportional dazu, weiter verstärkt und dauert vor allem länger an. Aber auch nach Einspritzung des 20—30fachen der üblichen Menge erholt sich der Blutdruck wieder vollständig. Die Giftbreite des Stoffes ist also groß.

2. Die Beeinflussung des Blutdruckes im kleinen Kreislauf.

Die Blutdruckschwankungen im kleinen Kreislauf sind unter normalen wie pathologischen Umständen bekanntlich gering. Die durch das Hormon hervorgerufenen Veränderungen werden trotzdem mit voller Deutlichkeit erkennbar. Der Druck im kleinen Kreislauf wird in umgekehrter Weise beeinflusst als der im großen: Der Pulmonaldruck steigt.

Abb. 20 zeigt einen Versuch, bei dem der Carotidruck mit dem Frank-Petterschen (obere Kurve), der Pulmonaldruck mit dem Quecksilbermano-

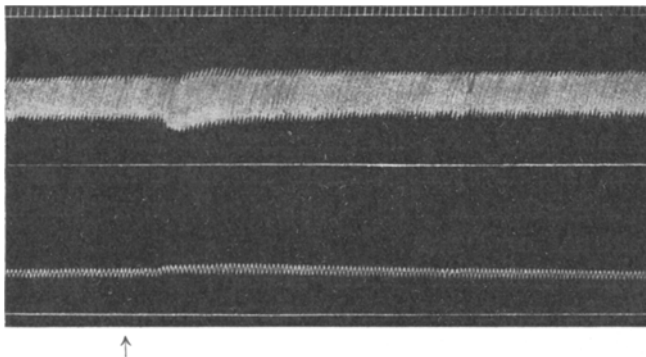


Abb. 20. Oben Carotidruck (Frank-Pettersches Manometer), darunter Pulmonaldruck (Hg-Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E.

meter (untere Kurve) aufgezeichnet wurde. Die gegensätzliche Beeinflussung durch die Injektion von 2 St.-E. ist deutlich zu erkennen: Im großen Kreislauf sinkt, im kleinen steigt der Blutdruck.

Die Auswertung einer Reihe von Kurven ergab, daß die Änderungen in beiden Kreislaufgebieten etwa gleichzeitig einsetzen.

Sowohl bei offenem Thorax unter mäßiger Überdruckatmung, wie bei wieder luftdicht verschlossenem Brustkorb ohne Überdruckatmung, ergaben sich unter leichter Verschiebung der Ausgangswerte dieselben grundsätzlichen Veränderungen des Blutdruckes.

Eine Senkung des Druckes in der Lungenarterie wurde nie beobachtet, in der Lungenvene wurden überhaupt keine Druckänderungen festgestellt.

Die Erklärung des Zustandekommens der Druckänderungen im Lungenkreislaufe begegnet Schwierigkeiten. Zwar ist, wie im großen, so auch im kleinen Kreislauf der Druck abhängig von der vom Herzen ausgetriebenen Blutmenge und dem Widerstand in der Gefäßbahn. Aber der Einfluß der Atmung einerseits, der des großen Kreislaufes auf den kleinen andererseits, verschleiern das Bild der einzelnen Vorgänge.

Wir sind gewohnt, den kleinen Kreislauf in seiner Abhängigkeit vom großen zu betrachten. Die Bedingungen hierfür wurden von zahlreichen Forschern untersucht und festgestellt. Bekannt sind die am Herz-Lungenpräparat von Starling¹⁾, Kuno²⁾, H. Straub³⁾ u. a. gemachten Erfahrungen. Danach ändert sich der Druck in der Lungenarterie und im linken Vorhof bei Veränderungen der Blutzufuhr zum rechten Herzen in gleichsinniger Weise. In unserem Falle fehlt jeder Anhaltspunkt für eine Vermehrung der Blutzufuhr zum rechten Herzen.

Eine Steigerung des Druckes im kleinen Kreislauf könnte sich auch durch Rückstauung vom großen her einstellen. Auch für diesen Vorgang spricht keine unserer Beobachtungen.

Sie könnte weiter durch eine Verengerung der Lungengefäße hervorgerufen sein. Die plethysmographische Messung der von der Atmung völlig ausgeschalteten Lunge ergibt aber eine Volumvergrößerung, d. h. eine Erweiterung der Gefäße.

Nach den Beobachtungen von Mautner und Pick⁴⁾ ruft das unserem Stoff in vielem sehr ähnlich wirkende Histamin einen Krampf der mit Sperrmuskulatur versehenen Lungen- und Lebervenen hervor,

1) Starling und Fühner, Journ. of physiol. 1913, Bd. 47, S. 290.

2) Kuno, Ebenda 1915, Bd. 50, S. 141.

3) H. Straub, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 404.

4) Mautner und Pick, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, Bd. 97, S. 306.

und dadurch eine Verringerung der Blutzufuhr zum großen Kreislauf. Eine Sperre der Lebervenen tritt unter der Wirkung des Kreislaufhormons nicht ein. Eine Sperre der Lungenvenen könnte sowohl eine Stauung im Lungenkreislauf, wie eine Vermehrung der Widerstände und dadurch eine Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis hervorrufen.

Ähnliche Erscheinungen, wie die durch die Zufuhr unseres Stoffes ausgelösten, nämlich gleichzeitig ein Sinken des Carotisdruckes und ein Ansteigen des Druckes in der Lungenarterie, lassen sich im Tierversuche hervorrufen, wenn die Luftröhre bei aufgeblasenen Lungen geschlossen wird (R. Tigerstedt¹). Ein derartiger Vorgang findet hier aber nicht statt. Die Atmung wird, wie wir später ausführen werden, durch die üblichen Mengen des Hormons meist wenig, manchmal gar nicht beeinflußt, auch wenn der Kreislauf sehr starke Veränderungen erfährt.

Wenn beide Herzkammern besser arbeiten, so kann, wie H. Straub²) es beschreibt, der Druck in der Lungenarterie ansteigen und trotzdem im linken Vorhof abnehmen. Danach kann man die Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis auf die unter dem Einfluß unseres Stoffes vermehrte Arbeit der rechten Kammer zurückführen. Das erste Sinken des Druckes im großen Kreislauf hängt in unserem Falle aber, wie die anfängliche Verminderung der Auswurfmenge des linken Herzens trotz Steigerung seiner Tätigkeit zeigt, von der Verringerung der Blutzufuhr zum linken Herzen ab, die nur durch eine Stauung im kleinen Kreislauf bedingt sein kann. Das rechte Herz erhält noch genügend Blut, während der Zustrom zum linken durch die Stauung im Lungenkreislauf schon geringer ist. Hierin dürfte die Erklärung für das verschiedene Verhalten der Drucke im Beginn der Wirkung liegen. Wir erkennen bei diesen Versuchen aber noch eine sehr bemerkenswerte Tatsache: die Abhängigkeit des großen Kreislaufes vom kleinen. Die durch das Hormon hervorgerufenen Kreislaufveränderungen setzen mit der vermehrten Füllung der Lungengefäße ein. Diese Stauung des Blutes in der Lunge veranlaßt das erste scharfe Absinken des Carotisdruckes infolge der Verringerung des Zuflusses zum linken Herzen.

Der Abhängigkeit des großen Kreislaufes vom kleinen wird man in Zukunft mehr Beachtung schenken müssen.

1) R. Tigerstedt, Die Physiologie des Kreislaufes. Berlin und Leipzig 1923, Bd. 4, S. 17.

2) H. Straub, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 402.

3. Die Analyse der Blutdrucksenkung im großen Kreislauf.

Nach der Einspritzung unseres Stoffes wird trotz vermehrter Herz-tätigkeit das Stromvolumen zunächst geringer, steigt dann aber über das Ausgangsmaß hinaus an (vgl. S. 9 ff.). Die Ursache dieser Schwankung der Auswurfmenge des linken Herzens wurde in dem Verhalten der Lunge gefunden. Während die Lungengefäße mit Blut volllaufen, strömt weniger Blut zum linken Herzen. Die erste Phase der Drucksenkung im großen Kreislauf, der plötzliche scharfe Abfall des Druckes, ist somit als Folge der Verminderung der vom linken Herzen ausgeworfenen Blutmenge erkannt.

Bald aber entleert sich das in der Lunge angestaute Blut. Dem linken Herzen strömt wieder mehr Blut zu und bei verstärkter und meist beschleunigter Tätigkeit schickt es größere Blutmassen in den Kreislauf. Das Niedergleiten des Blutdruckes hört auf. Die Bewegung kehrt sich um.

Entsprechend der nunmehr rasch über das Ausgangsmaß hinaus steigenden Auswurfmenge des linken Herzens müßte nun der Blutdruck ebenso schnell, wie er herabgesunken war, wieder hinaufgehen, ja über seine Ausgangsstufe hinaus sich erheben. Das geschieht aber nicht. Der Druck kehrt nur langsam und nur bis zu seinem Ausgangspunkt zurück. Der Aufstieg wird abgebremst, und dies kann nur von einer zweiten depressorischen Beeinflussung herrühren, die in einer Verringerung von Gefäßwiderständen zu suchen ist.

Eine solche könnte z. B. im Splanchnikusgebiet stattfinden. Dieses ist an großen Blutverschiebungen, die ja bei wesentlichen Druckänderungen immer vorliegen müssen, oft ausschlaggebend beteiligt. Sein erstaunliches Fassungsvermögen erlaubt die Ansammlung gewaltiger Blutmengen, die zu den größten Drucksenkungen führen kann. Bei unseren plethysmographischen Messungen haben wir aber gesehen, daß die Gefäße des Splanchnikusgebietes von unserem Stoff unmittelbar nicht betroffen werden, als Ursache der Blutdrucksenkung also nicht in Frage kommen.

Um sicherzustellen, dass bei der Blutdruckerniedrigung im großen Kreislauf die Splanchnikusgefäße keine Rolle spielen, haben wir wiederholt einen einfachen Versuch ausgeführt, der klare Ergebnisse liefern mußte: Wir unterbanden die sämtlichen Äste der Aorta abdominalis. Jetzt kann dem Splanchnikusgebiet kein Blut mehr zuströmen. Spritzen wir nun das Hormon ein, so kann es dort keinen Einfluß ausüben. Die Senkung des Carotidruckes ist aber nach dieser operativen Maßnahme nicht geringer, im Gegenteil: Die charakteristischen Kenn-

zeichen, Amplitudenerhöhung und Blutdrucksenkung, erscheinen stärker ausgeprägt, weil infolge der Einengung des Gefäßquerschnittes der Ausgangswert des Carotisdruckes etwas höher geworden ist.

Das Ergebnis ist eindeutig: Für die blutdrucksenkende Wirkung des Hormons sind Änderungen im Gefäßgebiet des Splanchnikus nicht verantwortlich zu machen.

Das ließ sich weiter durch die Durchschneidung des Nervus splanchnicus beweisen, die wir wiederholt gemacht haben. Wie bekannt, hat sie infolge der Lähmung der Bauchgefäße eine deutliche Senkung des Blutdruckes zur Folge. Aber auch jetzt führt unser Stoff neben der Amplitudenerhöhung noch eine weitere Blutdruckerniedrigung herbei, die allerdings bei dem herabgesetzten Ausgangswerte weniger eindrucksvoll ist.

Wartet man nach der Splanchnikusdurchschneidung einige Tage ab, bis der frühere Blutdruck wieder hergestellt ist, so ist das Bild der Wirkung wieder ganz das gleiche wie beim nicht vorbehandelten Tiere.

Wir prüften¹⁾ weiter noch, ob die Ausschaltung der Leber eine Änderung der Wirkung bedingt. Zu diesem Zwecke wurde bei einigen Tieren eine Ecksche Fistel angelegt, und so die Möglichkeit geschaffen, die Wirkung unseres Stoffes bei in den Blutkreislauf eingeschalteter und davon ausgeschalteter Leber zu beobachten. Das Hormon wirkte im wesentlichen gleich, ob wir bei gut angelegter Eckscher Fistel alle Gefäße offen ließen oder durch entsprechenden Gefäßverschluß das Vena cava-Blut durch die Leber oder das Pfortaderblut durch die Vena cava leiteten.

Bei diesen Versuchen an Hunden mit Eckscher Fistel, wurde eine eindrucksvolle Beobachtung gemacht: Schließt man die Pfortader oberhalb der Fistel und leitet dadurch das Pfortaderblut durch die Vena cava direkt zum Herzen, so sinkt der Blutdruck und die Amplitude wird deutlich kleiner. Wird die Pfortader wieder freigegeben, stellen sich die alten Verhältnisse sofort wieder her. Schließt man nun die Cava oberhalb der Eckschen Fistel, so sieht man an der Carotisdruckkurve wohl auch ein leichtes Nachlassen von Amplitude und Blutdruck, das jedoch viel geringgradiger ist als beim Pfortaderverschluß.

Wir stehen hier vor einer überraschenden Tatsache: Amplitude und Blutdruck werden wesentlich weniger herabgesetzt, wenn das Gesamtblut der unteren Körperhälfte auf dem längeren und schwierigeren Wege durch die Leber zum Herzen strömt, als wenn es unter Umgehung der Leber den einfachen Weg durch die Cava nimmt.

1) Gemeinsam mit F. Rupp.

Mechanische Vorstellungen müssen für eine Erklärung versagen. Nahe liegt es, den Ausfall der entgiftenden Tätigkeit der Leber für die geringer werdende Herztätigkeit verantwortlich zu machen. Aber auch dies trifft nicht zu; denn wenn man bei offener Cava und geschlossener Pfortader die längere Zeit einzeln abgeklemmten Mesenterialvenen wieder frei gibt, und so das angestaute Darmvenenblut unter Umgehung der Leber durch die Ecksehe Fistel direkt ins Herz leitet, so bewirkt der Zustrom dieses »nicht entgifteten« Blutes eine Erhöhung der Amplitude und des Blutdruckes und keine Verminderung.

Es bleibt nur noch die Annahme, daß ein die Herztätigkeit fördernder Leberstoff vorhanden sein muß, dessen akuter Ausfall eine sofortige Verminderung der Herztätigkeit bedingt.

Nun haben L. Asher und K. Beyeler¹⁾ vor einiger Zeit auf Grund von Erfahrungen am isolierten Froschherzen die Meinung vertreten, daß Natriumcholat als ein Hormon der Herztätigkeit aufzufassen sei. Diesem Gedanken sind wir nachgegangen, was für uns um so wichtiger war, als auch eine Abgrenzung unseres Stoffes gegenüber den Gallensäuren erfolgen mußte. Wie Herr Dr. C. H. Greene uns persönlich mitteilte, hat er die Pettenkofersche Reaktion zu einer quantitativen Bestimmung der Gallensäure im Blut ausgebaut und in 100 ccm Blut maximal 8, durchschnittlich 6 mg Gallensäure ermittelt. Bei Verwendung reiner Präparate konnten wir erst durch achtmal größere Mengen von Gallensäure als in 100 ccm Hundeserum enthalten sind, nämlich mit 60 mg, eine minimale d. h. 1,1fache Erhöhung der Amplitude und eine ebenso unbedeutende Blutdrucksenkung auslösen. Daraus ergibt sich, daß unser Hormon mit Gallensäure nichts zu tun hat, und weiter, daß der auf Grund unserer Versuche mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmende herzfördernde Stoff der Leber keine Gallensäure ist.

Eine wesentliche Verringerung von Gefäßwiderständen kann außer im Splanchnikusgebiet in den Geweben, besonders in Haut und Muskulatur stattfinden. Darüber gibt die Messung des Extremitätenvolumens Auskunft. Die plethysmographische Kurve²⁾ war in unseren Versuchen gekennzeichnet durch eine erste negative Schwankung, die durch die Verringerung der Auswurfmenge des linken Herzens, also durch verminderten Zufluß, erklärt ist, und eine zweite positive Welle, die durch die vermehrte Blutfüllung der Gefäße zustande kommt.

Die erste nach unten gerichtete Schwankung des Extremitätenvolumens dauert an, so lange der Blutdruck sinkt. Sobald dieser an

1) L. Asher und K. Beyeler, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 178, S. 351.

2) S. Abb. 13.

seinem tiefsten Punkt angekommen ist, also schon nach wenigen Sekunden, kehrt die abwärts gerichtete Bewegung der Volumenkurve um und steigt über die Norm an. Mit dem Ausgleich der Amplitudensteigerung und der Blutdrucksenkung pflegt die Volumkurve wieder auf ihrer Ausgangshöhe angelangt zu sein.

Die vermehrte Füllung der Haut- und Muskelgefäße setzt also ein, wenn die durch Verringerung der Auswurfmenge des Herzens bedingte erste Phase der Blutdrucksenkung ihren Abschluß gefunden hat. Nach diesem Zeitpunkt wirken auf den Blutdruck zwei Momente ein: ein förderndes, infolge der Vermehrung der Herztätigkeit und der Vergrößerung der herausgetriebenen Blutmenge, und ein abschwächendes, infolge der Verringerung des Gefäßwiderstandes.

Dem durch die Verringerung der Auswurfmenge des linken Herzens bewirkten raschen Niedergleiten des Blutdruckes sollte ein ebenso rascher Anstieg über das Anfangsmaß hinaus folgen, sobald das Stromvolumen wieder ansteigt. Das wird, wie erwähnt, durch einen neuen blutdrucksenkenden Faktor — das Geringerwerden der peripheren Gefäßwiderstände — hintangehalten. Der Blutdruck kehrt daher von seinem tiefsten Punkte aus nicht rasch nach oben zurück, sondern langsam, in einer Linie, die die Resultante zwischen den genannten beiden Kräften darstellt. Und er steigt nicht über die Norm, sondern nur bis zur Ausgangshöhe an; denn, wenn er dort angelangt ist, sind beide, die fördernde und die hemmende Einwirkung vorüber. Mit großer Feinheit und Sicherheit werden so im Organismus gewaltige Kreislaufschwankungen rasch ausgeglichen.

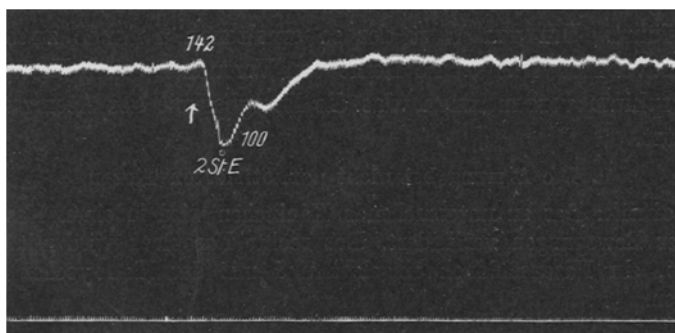


Abb. 21. Hund, 14 kg schwer. Carotidruckkurve (Hg-Manometer).
Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E.

Nicht immer bleibt das nach der Umkehr der Blutdrucksenkung einsetzende Gegenspiel von blutdruckhebenden und blutdrucksenkenden Kräften dem Auge verborgen. Manchmal ist der Anstieg ein vollkommen gradliniger (s. Abb. 15). Oft sehen wir (Abb. 21), wie der Blutdruck zunächst rasch wieder emporgleitet; dann aber wird die Aufwärtsbewegung mit einem Ruck abgebremst, und nur langsam kehrt er zur Ausgangshöhe zurück.

In anderen Fällen wird die Gegenwirkung beider Kräfte noch klarer ersichtlich.

Der Wiederanstieg wird nochmals von einer nach unten gerichteten Schwankung unterbrochen, bevor er endgültig zum Druckausgleich führt. Einige Augenblicke lang überwiegt also der durch die periphere Gefäß-erweiterung hervorgerufene senkende Einfluß über den steigenden (Abb. 22).

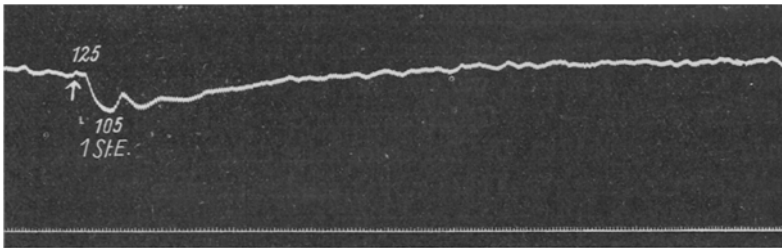


Abb. 22. Unterbrochenes Ansteigen des Blutdruckes während der Hormonwirkung.

IV. Die Beeinflussung der Atmung.

Die Atemschreibung wurde im allgemeinen mit gleichzeitiger Aufzeichnung des Carotidruckes bei Hunden in Morphium-Äthernarkose durchgeführt. Um den Wert der so erhaltenen Befunde zu sichern, war es zuvor notwendig, eine Reihe von Versuchen ohne Verwendung von Morphium vorzunehmen, das die Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzt.

1. Die Atmung bei nicht narkotisierten Tieren.

Technik: Das zu untersuchende Kaninchen wird in einen Kasten gesetzt, der Bewegungen verhindert. Das rechte Nasenloch wird mit Kokain gepinselt, ein Nasenschlauch eingelegt und mit der Mareyschen Kapsel verbunden.

Das Tier erhält die kräftig und verhältnismäßig lange wirkende Menge von 1 St.-E. durch Einspritzung in die Ohrvene.

Die Atmung wird dadurch wie aus Abb. 23 (obere Kurve) zu ersehen ist, kaum beeinflusst. In jeder der Einspritzung folgenden Minute ist eine Zunahme von nur zwei Atemzügen festzustellen.

Das Tier erhält dann (Abb. 23 untere Kurve) die dreifache Menge = 3 St.-E., die sehr stark auf den Kreislauf einwirken. Trotzdem wird die Atmung nur wenig gestört. Die Ausschläge bleiben im wesentlichen gleich, nur die Zahl der Atemzüge wird von 75 auf 85 erhöht.

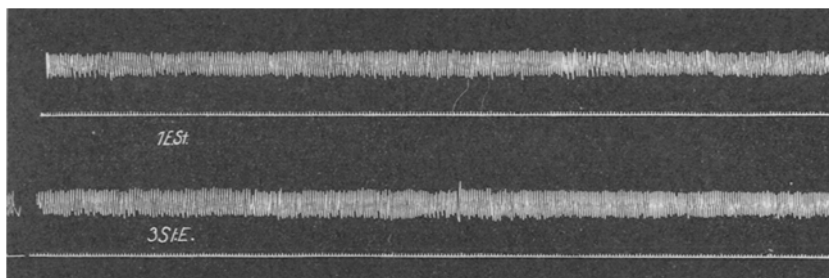


Abb. 23. Kaninchen, Atmungskurven unter Einwirkung von 1 St.-E. (oben) und 3 St.-E. (unten).

Wenn man aber bedenkt, wie stark das ganze Tier durch den Einfluß des Mittels betroffen wird, so wird man geneigt sein, diese Steigerung der Atemfrequenz mit der großen im Kreislauf des Tieres vor sich gehenden Umwälzung in Zusammenhang zu bringen. Wir wollen eine Beeinflussung des Atemzentrums damit nicht völlig ablehnen, sind aber geneigt, sie als sekundär, eben durch diese starken Veränderungen der Kreislaufverhältnisse bedingt, aufzufassen.

2. Die Atmung bei mit Äther betäubten Hunden ohne Verwendung von Morphium.

Die Äthernarkose wird sorgfältig ausgeführt, um die Erregung des Atemzentrums möglichst gering zu gestalten und Veränderungen des Blutdruckes zu vermeiden.

Auf Abb. 24 ist oben die Atem-, unten die Carotisdruckkurve eines 14 kg schweren, 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Hundes zu erkennen, dem zwei Einheiten unseres Stoffes eingespritzt wurden. Man sieht an der Carotisdruckkurve die typischen Veränderungen. Die scheinbare Amplitude vergrößert sich um das 1,8fache, die Pulsfrequenz steigt um acht Schläge in der Minute, die diastolische Senkung entspricht einer Wassersäule von 50 cm. Die Kurve der Atmung aber bleibt in ihrer, bei der lang-

samen Schreibung besonders deutlich erkennbaren Form ganz unverändert. Auch findet keine Beschleunigung statt.

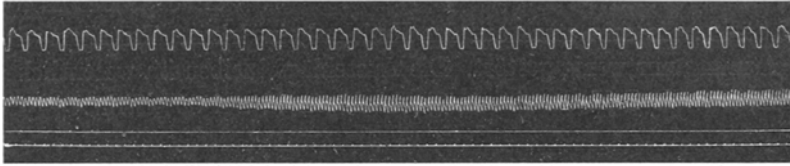


Abb. 24. Hund, 14 kg schwer, 2 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Oben Atmung, darunter Carotisdruck (Frank-Pettersches Manometer). Bei \uparrow Einspritzung von 2 St.-E.

Nun wird dem Tier die 10fache Menge eingespritzt, es erhält also 20 Einheiten.

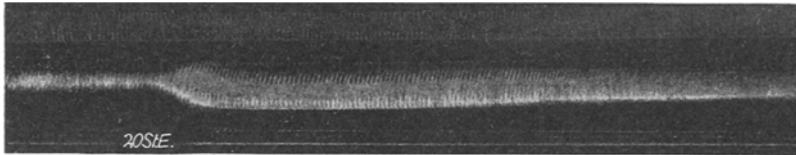


Abb. 25. Derselbe Hund wie Abb. 24. Oben Atmung, darunter Carotisdruck (Frank-Pettersches Manometer). Bei \uparrow Einspritzung von 20 St.-E.

In eindrucksvoller Weise ändert sich das Bild der Carotisdruckkurve: Unter einer Steigerung der Pulszahl von 144 auf 160 steigt die Amplitude auf das 2 $\frac{1}{2}$ fache an, der Druck sinkt gewaltig ab. Die Atmung aber ändert sich nur wenig. Während der stärksten Kreislaufwirkung, in der ersten Minute, bleibt die Atemtätigkeit unbeeinflusst. Erst beim Nachlassen der Herz- und Gefäßwirkung wird sie, ohne daß die Ausschläge wesentlich anders werden, rascher und steigt von 36 auf 48 in der Minute. Wieder gewinnt man den Eindruck, daß diese Beschleunigung der Atemtätigkeit sekundär veranlaßt ist und nicht als eine direkte pharmakologische Beeinflussung des Atemzentrums durch unsere Substanz aufgefaßt werden soll.

3. Die Atmung bei mit Morphinum-Äther betäubten Hunden.

Ähnliche Befunde wurden an den mit Morphinum-Äther betäubten Hunden erhoben. Man sieht auf Abb. 26 trotz der bedeutenden Kreislaufwirkung den ruhigen Fortgang der Atmung.

Beim Vergleich sehr vieler Versuche zeigen die Atemkurven manche Unregelmäßigkeiten. Es läßt sich aber doch eine allgemeine Linie

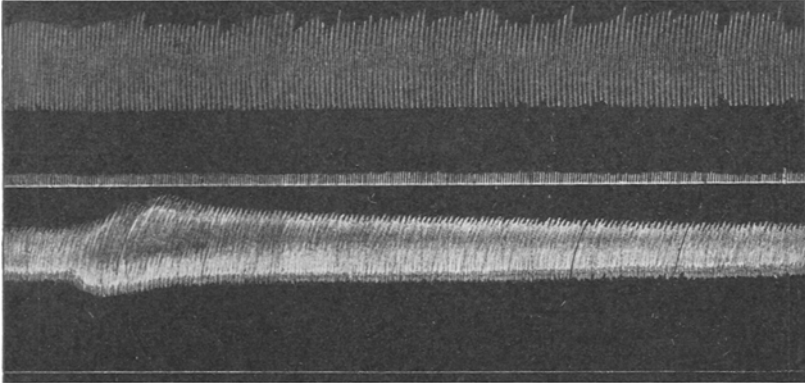


Abb. 26. Männlicher Hund, 27 kg schwer, 3 Jahre alt. Oben Atmung, darunter Carotisdruck. Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E.

erkennen. Unter 100 fortlaufenden Untersuchungen ergab sich 58mal eine mäßige Vertiefung und Beschleunigung der Atmung. Die Vermehrung der Atemzüge betrug hierbei durchschnittlich 12%. Eine Verlangsamung sahen wir unter diesen 100 Versuchen 7mal, eine Verflachung der Atmung ohne Änderung der Frequenz 2mal. Nicht beschleunigt, aber etwas vertieft war sie 25mal, ganz unbeeinflusst 8mal.

Zwei besonders auffallende Formen der Atemwirkung in ihrer jeweils stärksten Ausbildung sind in den nachfolgenden Bildern wiedergegeben.

Auf Abb. 27 erkennt man deutlich einen kurzdauernden Atemstillstand und zwar im Beginn der pharmakologischen Wirkung. Er kann wohl nur auf eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums, wie wir sie sonst nicht annehmen, zurückgeführt werden.

Man beobachtet solche Atemhemmungen öfter, wenn auch in viel milderer Form, keineswegs aber in der Mehrzahl der Fälle. Ganz selten nur sieht man das ausgeprägte Gegenstück dieser Wirkung, eine auffallende Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, wie sie die Abb. 28 wiedergibt.

Ähnliche, wenn auch nicht so starke Schwankungen kommen dann vor, wenn der nicht tief narkotisierte Hund unter der Wirkung der Ein-

spritzung unruhig wird. Besonders bei vorher ungewöhnlich verlangsamter Atmung kann die Beschleunigung und Vertiefung das Bild beherrschen. Wir verzeichnen das Vorkommen dieser Veränderungen der Atmung, betonen aber, daß sie nicht typisch sind.

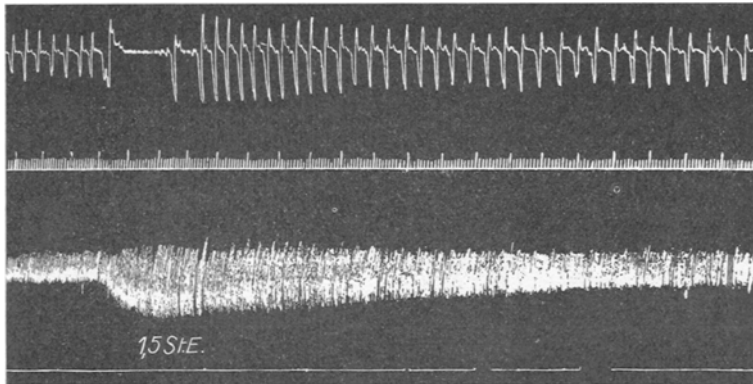


Abb. 27. Männlicher Hund, 26 kg schwer, 3 Jahre alt. Oben Atmung, darunter Carotisdruk. Bei ↑ Einspritzung von $1\frac{1}{2}$ St.-E.

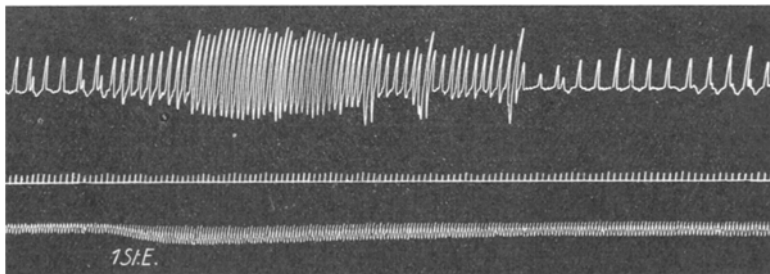


Abb. 28. Hund. Oben Atmung, darunter Carotisdruk. Bei ↑ Einspritzung von 1 St.-E.

V. Die Beeinflussung der Nierentätigkeit.

Die Nieren aller von uns untersuchten Säugetiere scheiden das Kreislaufhormon in wirksamer Form und in großer Menge aus. Diese schwankt sowohl zwischen den verschiedenen Gattungen, wie zwischen deren Einzelwesen. Bei demselben Individuum scheint sie unter sonst gleichen Bedingungen annähernd gleich zu bleiben.

Bei gesunden Individuen haben wir ein Fehlen im Harne nicht beobachtet. Dagegen ergab die Prüfung der Urine von Nierenleidenden,

besonders von Schrumpfnierenkranken, wiederholt völlige Wirkungslosigkeit auf die Carotisdrukckurve eines Versuchstieres, selbst wenn das Doppelte von sonst stark wirksamen Mengen, also 10 ccm Harn eingespritzt wurden. Es scheint, daß mit der Verschlechterung der Funktion der Nieren auch die Konzentration des Hormons im Harne sinkt.

Die Versuche über die Änderung des Nieren volumens ergaben, daß die Nierengefäße nicht unmittelbar, sondern in Abhängigkeit von den Blutdruckschwankungen betroffen werden. Die Ausscheidung des Harns folgt im allgemeinen diesen Änderungen.

Zur Prüfung der Beeinflussung der Harnsekretion diene folgende Versuchsanordnung: Die beiden Ureteren werden durch kleine Lumbalschnitte herausgeleitet, Harnleiterkatheter eingebunden. Die aus ihnen fallenden Tropfen werden einzeln auf der Kurve vermerkt, zugleich wird der Carotisdrukck, gelegentlich auch das Nierenvolumen verzeichnet.

Abb. 29 zeigt die Änderung der Nierensekretion. Dem 12 kg schweren Hunde wurde zunächst 1 St.-E. eingespritzt. Mit dem Beginn der Wirkung auf den Carotisdrukck (oben), setzt ein Umschwung in der Harnsekretion ein, die auf der feinen mittleren Linie, auf der die Harn tropfen vermerkt sind, abzulesen ist. Während vor der Einspritzung aus dem linken Ureter 13 Tropfen in der Minute fielen, hört mit dem Einsetzen der Hormonwirkung die Ausscheidung plötzlich fast ganz auf. In der 1. Minute fallen nur noch 2 Tropfen, in der 2. Minute nur noch 8 Tropfen. Dann kehrt mit dem Ausgleich der Carotisdrukckkurve die Sekretion auf ihr altes Maß zurück, sie geht sogar etwas darüber hinaus, nämlich auf 15, 16 und 18 Tropfen in der Minute.

Nun wird dem Hunde die 10fache Menge eingespritzt. Die Wirkung ist jetzt in jeder

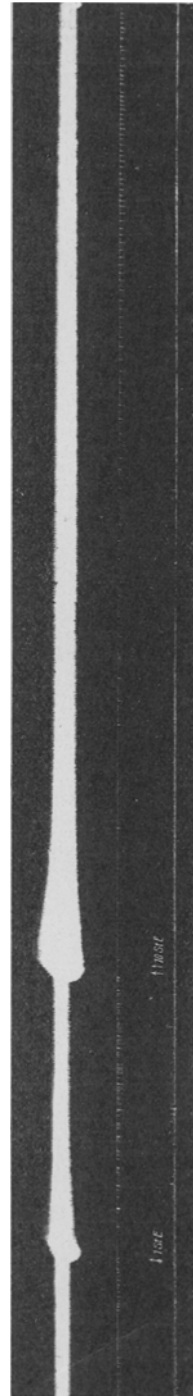


Abb. 29. Hund, 12 kg schwer: Carotisdrukck (Frank-Pettersches Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 1 St.-E., bei ↑ Einspritzung von 10 St.-E.

Hinsicht vergrößert. Die Beeinflussung der Carotisdruckkurve ist außerordentlich stark. Schlagartig hört die Harnsekretion auf; während 3 Minuten fallen nur 5 Tropfen aus dem linken Ureter. Dann steigt langsam mit dem Abklingen der Kreislaufwirkung die Harnausscheidung wieder an, um erst nach 20 Minuten wieder bei der anfänglichen Ausscheidungsgeschwindigkeit angelangt zu sein.

Auf Abb. 30 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

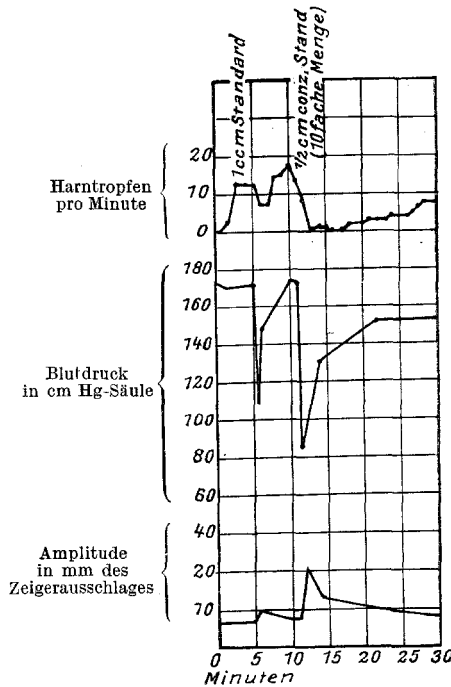


Abb. 30. Zusammenhang zwischen Hormonwirkung und Nierensekretion.

Dieser Versuch, der durch viele andere gleich verlaufende bestätigt wurde, zeigt, daß das Hormon bei gesunden Nieren eine rasch einsetzende kurze Harnsperrung erzeugt, nach deren Abklingen sich meist eine leichte Beschleunigung der Harnsekretion einstellt.

In diesem Sinne spricht auch der folgende Versuch, bei dem einem 16 kg schweren Hunde 7 Stunden lang in bestimmten Zeitabschnitten je 1 St.-E. gegeben wurde, mit dem auf der Abb. 31 verzeichneten Erfolge.

Durch die ausgezogene Linie ist die aus dem linken, mit gestrichelter Linie die vom rechten Ureter ausgeschiedene Harnmenge in Kubikzenti-

meter in Zeiträumen von je $\frac{1}{2}$ Stunde angegeben. Zunächst wurde 1 Stunde lang die Ausscheidung ohne die Vornahme einer Einspritzung gemessen. In den nächsten 2 Stunden erhielt dann das Tier, wie durch die Pfeile gekennzeichnet ist, alle $\frac{1}{4}$ Stunde 1 St.-E., dann während weiterer 5 Stunden dieselbe Dosis alle 30 Minuten. Im ganzen betrachtet läßt das Bild eine Anregung der Nierentätigkeit erkennen, die um so mehr ins Gewicht fällt, als man bei einem so lange dauernden Versuch ohne die pharmakologische Einwirkung mit einer allmählichen Abschwächung der Harnabsonderung rechnen mußte.

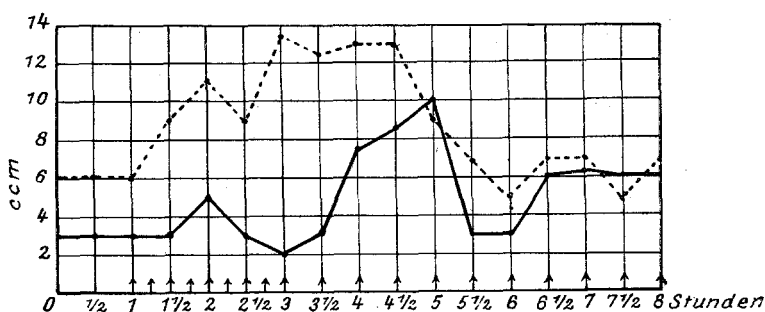


Abb. 31. Harnausscheidung bei wiederholter Hormoneinspritzung.

In dem durch Abb. 32 dargestellten Versuch wurde einem 20 kg schweren Hund das Hormon in verdünnter Lösung in Form einer intravenösen Dauerinfusion beigebracht, wobei das Tier in der Stunde 5 Einheiten erhielt. Die einzelnen Abschnitte der Kurve bezeichnen die Zahl der aus dem rechten Ureter in je 2 Minuten fallenden Harn Tropfen. Mit dem Beginn der Infusion sinkt zunächst — als charakteristisches Zeichen der Wirkung — die Harnsekretion, erhebt sich aber bald wieder zur alten Höhe, wie dies auch der Blutdruck tut. Im Verlauf der nächsten Stunde bleibt die Urinausscheidung etwa auf dem Anfangsmaß, ist aber eher etwas verstärkt als vermindert.

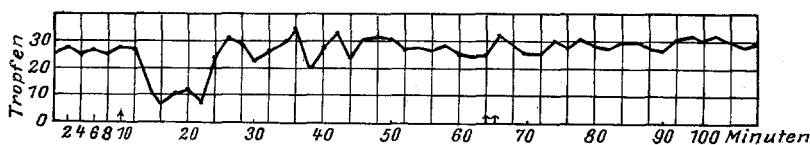


Abb. 32. ↑ = Dauerinfusion des Hormons. ↑↑ = Einleitung von Eigenharn in die Blutbahn.

Nach Ablauf dieser Stunde wird die Infusion abgesetzt und sogleich der aus dem linken Ureter herausgeleitete Katheter in die Vena

saphena eingebunden, so daß statt des Hormons nunmehr der Eigenharn der linken Niere in die Blutbahn läuft. An dem freigelegten Gefäß kann man gut beobachten, daß der Einfluß in die Vene ungehindert vonstatten geht. Aber auch diese Art der Dauerinfusion behindert die Ausscheidung der rechten Niere nicht. Aus der zahlenmäßigen Betrachtung der fortlaufend gemessenen Harnmengen, wie aus dem Bilde der Kurve, gewinnt man mehr den Eindruck einer anregenden Wirkung auf die Ausscheidungstätigkeit der Niere.

Diese experimentellen Ergebnisse können mit der eigenartigen klinischen Beobachtung in Zusammenhang gebracht werden, daß eine teilweise Behinderung des Urinabflusses zu ausgesprochener Polyurie führt. Bei beginnender Prostatahypertrophie z. B. kann der in den gesunden Nieren gebildete Harn im Nierenbecken angestaut und von hier aus resorbiert werden und so vermehrte Urinbildung veranlassen.

Der oft beobachtete plötzliche Verfall von Prostatikern, denen man im zweiten oder dritten Stadium ihrer Erkrankung wegen der Harnverhaltung einen Dauerkatheter eingelegt hatte, wäre dann als Ausfallserscheinung zu deuten.

Manchmal folgt der Zufuhr unseres Stoffes aber eine dauernde Verminderung der Harnsekretion, nämlich dann, wenn die Niere geschädigt wurde, oder das Tier als Ganzes durch die lange Dauer und die Einwirkung des Versuches schon stark gelitten hatte.

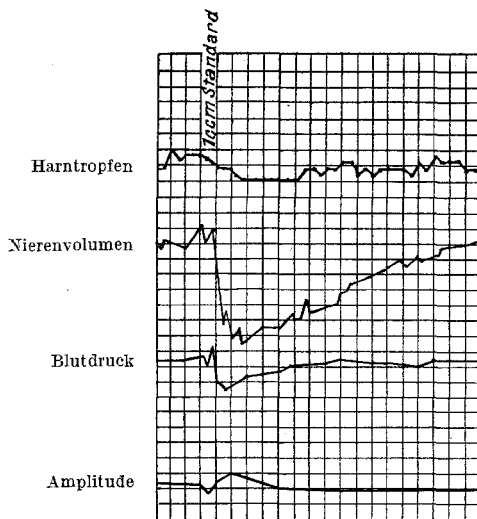


Abb. 33. Sinken der Harnausscheidung einer geschädigten Niere nach Einspritzung des Hormons.

In Abb. 33 ist für einen derartigen Versuch zeichnerisch das Verhältnis von Harnsekretion zu Nierenvolumen, Blutdruck und Amplitude dargestellt¹⁾.

Bei experimentell schwer geschädigten Nieren sahen wir nach Einspritzung einiger Einheiten wiederholt langdauernde völlige Anurie eintreten.

VI. Wirkung des Hormons auf die glatte Muskulatur von Darm und Uterus.

Die starke Wirkung auf den Kreislauf kennzeichnet die weitaus wichtigste und hervorstechendste Eigenschaft des Hormons. Sein Einfluß auf den Organismus ist aber damit nicht erschöpft.

Am freigelegten Darm sieht man nach vermehrten Gaben unserer Substanz kräftige Kontraktionen auftreten, die sich durch große Mengen zu ausgesprochenen Spasmen steigern lassen.

Auch am isolierten Darms, dessen Verhalten wir nach den jüngst von A. W. Forst und H. Weese²⁾ zur quantitativen Histaminbestimmung angegebenen Methode untersuchten, bewirkt das Hormon eine deutliche Zusammenziehung und zwar entspricht eine Einheit unserer Lösung in ihrer Wirkung ungefähr der von 0,01 mg Histamin.

Dasselbe Ergebnis hatten Untersuchungen sowohl am Uterus in situ, wie am isolierten Organ.

Auch am schwangeren Meerschweinchenuterus in situ entspricht die durch 1 St.-E. hervorgerufene Zusammenziehung der Uterusmuskulatur der durch 0,01 mg Histamin bewirkten, was Abb. 34 und 35 erkenntlich machen. Ein Vergleich beider Bilder ergibt eine weitgehende

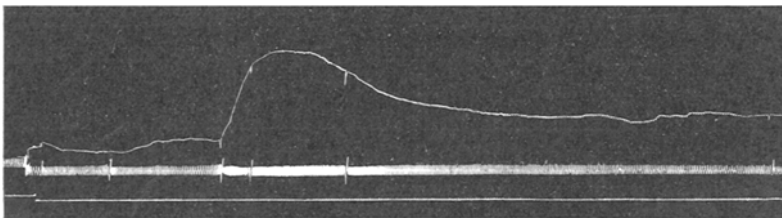


Abb. 34. Meerschweinchen. Obere Kurve: Uterus in situ. Darunter Atmung.
Bei ↑ Einspritzung von 1 St.-E.

1) Auf dem Bayerischen Chirurgenkongreß 1926 wurde unter Hinweis auf die Frage der reflektorischen Anurie ein solcher Versuch vorgeführt.

2) A. W. Forst und H. Weese, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 117, Hft. 3/4.

Übereinstimmung der oben abzulesenden Uteruswirkung, dagegen einen wesentlichen Unterschied in der Beeinflussung der Atmung (unten), auf den wir sogleich zurückkommen werden.

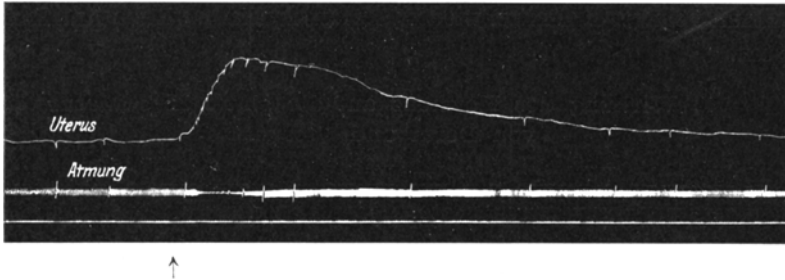


Abb. 35. Meerschweinchen. Oben: Uterus in situ. Darunter Atmung.
Bei ↑ Einspritzung von 0,01 mg Histamin.

Anders jedoch verhält sich der Uterus der Katze, an dem unser Hormon zu einer Erschlaffung führt, während Histamin auch hier tonussteigernd wirkt.

Verstärkung der Hormonwirkung.

Bei den Versuchen hatte uns folgender Vorgang oft empfindlich gestört: Nachdem in der üblichen Weise die Carotis endständig mit dem Frank-Petterschen Manometer verbunden war, wurde die zunächst normale Amplitude immer größer, auch wenn der Hund in ruhiger Narkose dalag und keine Einspritzung erhalten hatte. Wegen der starken Erhöhung der Amplitude konnte die Wirkung unseres Stoffes dann nur schwer festgestellt werden, und die unter solchen Bedingungen erhaltenen Kurven waren zur quantitativen Auswertung unserer Harnpräparate nicht zu brauchen. Später haben wir diese Störung durch Anwendung von Kokain beherrschen gelernt.

Da die Amplitude unmittelbar nach dem Anschluß der Carotis an das Manometer noch die übliche Größe zeigte und erst einige Zeit danach sich erhöhte, mußte angenommen werden, daß der operative Eingriff als solcher daran schuld sei. Man konnte vermuten, daß durch das Ablösen der Arterie von der Gefäßscheide und vom Vago sympathicus und durch das Aufbinden des nervenumsponnenen Gefäßrohres auf das Manometerrohr ein Reiz ausgelöst wurde, oder daß es sich um die Rückwirkung der plötzlichen Sperrung eines größeren Abflusses auf ein wohl von vornherein nicht sehr kräftiges Herz handle. Die erstere Annahme veranlaßte uns Kokain anzuwenden.

Befeuchtet man die Operationswunde mit 10%iger Kokainlösung, so sieht man mit großer Regelmäßigkeit, wie eine stark erhöhte Amplitude sich in wenigen Minuten verkleinert und zur Norm zurückkehrt, keineswegs aber unter diese sinkt. Wir überzeugten uns aber bald, daß eine lokale reflexhemmende Wirkung des Kokains nicht in Frage kommt. Abgesehen davon, daß ja die Tiere in Narkose lagen, sahen wir das Zurückgehen der Erhöhung der Amplitude auch dann, wenn wir eine Wunde am Bein mit Kokain benetzten oder eine ganz kleine Menge Kokain subkutan verabfolgten.

Die Herabsetzung einer erhöhten Amplitude ist also sicher eine resorptive Kokainwirkung, keine lokale. Wenn infolge der Kokainwirkung die erhöhte Amplitude auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt war, hatte die Reaktionsfähigkeit des Tieres auf unseren Stoff nicht abgenommen, sondern zugenommen. Bei Tieren, bei denen die Erhöhung der Amplitude erst im Verlauf des Versuches eingetreten war, sahen wir wiederholt, daß Herz- und Gefäßwirkung nach der Kokainregulierung stärker in Erscheinung treten. Kokain sensibilisiert also die Tiere für unseren Stoff. Es liegt nahe, hier an einen Synergismus zu denken, wie er von Adrenalin und Kokain bekannt ist.

Die Verstärkung der Hormonwirkung durch das Kokain tritt nicht immer ein. Nur wenn unter dem Einfluß des Kokains die zu große Amplitude wieder auf den ursprünglichen Betrag zurückgegangen ist, ist eine Vergrößerung der Hormonwirkung die Regel. Reagiert das Tier aber schlecht, z. B. am Schlusse langdauernder Versuche, und ist die Amplitude nicht über die Norm erhöht, so nützt die Kokaingabe nichts.

In solchen Fällen ist eine Sensibilisierung der Tiere zu erreichen durch Verdünnung des Blutes, besonders durch Zufuhr von Traubenzuckerlösung. Noch mehr nützt eine Verbindung von Aderlaß und Traubenzuckerinfusion. Den Einfluß eines solchen Vorgehens zeigt die Abb. 36.



Abb. 36. Hund, 15 kg schwer, 3 Jahre alt. Carotidruck (Frank-Pettersches Manometer).

Dem 15 kg schweren Hunde werden 80 ccm Blut entnommen und 200 ccm Traubenzucker intravenös verabfolgt. Vergleicht man die Einwirkung unseres Stoffes vor und nach dieser Operation, so ist der bedeutende Unterschied in der Größe der Wirkung nicht zu verkennen, das Tier ist sensibilisiert.

Eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung unseres Stoffes kann man durch Zusatz von kleinen Mengen von Calciumsalzen erzielen. 0,1 g Calciumchlorid erhöhen die Wirkung von 1 St.-E., und zwar nicht nur die Amplitudensteigerung, sondern auch die Blutdrucksenkung, obwohl Calciumchlorid für sich allein blutdrucksteigernd wirkt.

Die Inaktivierung des Kreislaufhormons.

Der Entdeckung eines Inaktivators des Kreislaufhormons, über die wir auf dem letzten Berliner Chirurgenkongreß schon kurz berichteten¹⁾, liegt eine klinische Beobachtung zugrunde.

Nach einer operativ ausgelösten, 24stündigen Anurie erwarteten wir, eine besonders große Menge unseres Stoffes im zuerst ausgeschiedenen Harn vorzufinden. Überraschenderweise sprachen aber die ersten beiden, stark bluthaltigen Urinentleerungen wenig im Sinne unseres Stoffes an, während die dritte, kaum bluthaltige Ausscheidung stark wirksam war. Diese Feststellung veranlaßte uns, den Einfluß von Blut auf unseren Stoff zu prüfen. Wir setzten unseren aus menschlichem Harn gewonnenen Präparaten menschliches Blut zu und prüften einige Zeit später die Einwirkung dieses Gemisches auf die Carotisdruckkurve eines Hundes. Es ergab sich, daß schon kleine Mengen Blut den Einfluß einer vorher als wirksam erprobten Menge unserer Substanz stark abschwächten. Wurde der Hormonlösung mehr Blut zugesetzt, und ließ man dieses Gemisch 1—2 Stunden stehen, so erwies es sich wiederholt als unwirksam.

Die Abschwächung der Präparate erfolgt, ob man ihnen das Blut als ganzes oder Blutserum oder Blutkuchenextrakt zusetzte. Wir schließen daraus, daß im Blute, das ja unser Hormon enthält, eine weitere unbekannte Substanz vorhanden ist, die in langsam verlaufender Reaktion die Wirkung unseres im Harne aufgefundenen Körpers aufhebt.

H. Freund²⁾ hat darauf hingewiesen, daß Blut außerhalb der Gefäße ein Pharmakon ist. Nach seinen Forschungen treten unmittelbar nach dem

1) E. K. Frey, Die Kreislaufwirkung eines neuen, von der Niere ausgeschiedenen Stoffes. Arch. f. klin. Chirurg. 1927, Bd. 148, S. 643.

2) Freund, Die theoretischen Grundlagen der Bluttransfusion. Klin. Wochenschr., 1. Jahrg., Nr. 23.

Gerinnen des Blutes, infolge des Zerfalls der Blutplättchen, Giftkörper auf, die allmählich wieder an Wirksamkeit verlieren. Kaninchen, denen er körpereigenes, defibriniertes Blut in der ersten Viertelstunde nach der Gerinnung einspritzte, gingen zugrunde und zwar durch eine zentral bedingte Blutdrucksenkung, durch Atemlähmung und schwere Herzschiidigung. Hatte das defibrinierte Blut einige Stunden gestanden, so wirkte es nicht mehr blutdrucksenkend und temperaturherabsetzend wie vorher, sondern fiebererregend und drucksteigernd, wiihrend Atem- und Herzschiidigung nur noch schwach ausgebildet waren. 2 Tage nach der Gerinnung war nur noch die blutdrucksteigernde Wirkung iibrig geblieben.

Durch Zitratzusatz ungerinnbar gemachtes Kaninchenblut wirkte nicht giftig.

Die pharmakologische Wirksamkeit des Blutes ist nach Freund an den Zerfall von Blutplättchen gekniipt, der den Gerinnungsvorgang begleitet.

Fiiur uns war also zuniihchst die Frage zu beantworten, ob der Gerinnungsvorgang oder iiberhaupt die Entfernung des Blutes aus den GefiiuBen etwas mit der Inaktivierung unseres Stoffes zu tun habe. Dagegen sprach schon, daii ungerinnbar gemachtes Blut unseren Stoff gerade so inaktiviert wie unveriindertes.

Weil Blut nach dem Austritt aus der GefiiuBbahn nicht mehr dasselbe ist wie vorher, war es erforderlich, seine eigenartige Einwirkung auf das Hormon auch innerhalb der GefiiuBbahn zu priiufen. Wird eine Vene an zwei Stellen abgeklemmt, so bleibt das in ihr vorhandene Blut lange Zeit fliiussig. Auf dieser Erfahrung beruht folgender Versuch:

Die Vena jugularis eines nicht zu kleinen Hundes wird miioglichst weit freigelegt und vollstiiandig aus ihrem Bette herausgehoben. Das isolierte GefiiuBrohr wird unten und, nachdem es sich maximal mit Blut gefiiullt hat, auch oben mit Hiiopfnerklemmen verschlossen.

In dieses blutgefiiullte Stiick der Vena jugularis werden 2 St.-E. eingespritzt. 1 Stunde spiiater iiffnet man die Klemmen. Die typische Veriinderung der Carotisdruckkurve bleibt aus. Der Stoff ist durch das 1stiiundige Verweilen in der blutgefiiullten Vene unwirksam geworden oder, wie wir besser sagen, inaktiviert. Daii das Blut daran schuld ist und nicht etwa die GefiiuBwand, erkennt man daran, daii das in die leere Vene gespritzte Hormon bei der Freigabe der Strombahn nach 1 Stunde seine Wirksamkeit noch ausiiibt.

Als Vergleichsversuch wurde regelmiiussig das der abgeteilten Strecke der Vena jugularis entnommene Blut mit derselben Dosis des Stoffes vermischt und ebenfalls nach 1 Stunde injiziert. Auch hierbei ist der Verlust der typischen Wirkung festzustellen. Das nach solchen Versuchen zur Kontrolle eingespritzte unvermengte Hormon wirkt in der gleich starken Weise ein, wie vorher.

Der Versuch zeigt eindeutig, daß die Inaktivierung des Hormons durch das Blut nicht von einer Veränderung des Blutes herrührt, sondern durch einen sich im normalen Blute innerhalb der Gefäßbahn abspielenden Vorgang bedingt ist.

Diese wichtige Feststellung erklärt das rasche und vollständige Abklingen der Hormonwirkung. Wenn schon eine kleine Menge Blut unseren Stoff, wenn auch erst in einiger Zeit, bindet, so ist einleuchtend, daß das in den Kreislauf gelangte Hormon, das mit großen Blutmengen in Berührung kommt, in kurzem ganz unwirksam gemacht wird.

Nachdem festgestellt war, daß sowohl Blut wie Serum unseren Stoff inaktivieren, wurden die weiteren Versuche mit Serum ausgeführt. Wir fanden öfters, daß 1 ccm menschliches oder hündisches Serum in $\frac{1}{2}$ —1 Stunde die Kreislaufwirkung von 1 St.-E. aufhebt, seltener, daß es unseren Stoff wenig oder gar nicht beeinflußt.

Wir haben auch die Seren anderer Tiere geprüft und dabei sehr auffallende Unterschiede gefunden. So inaktivierte in einigen Versuchen Schweineserum sehr wenig, Pferdeserum überraschend stark. 2 Tropfen frischen Pferdeserums genügen oft, um eine in $\frac{1}{2}$ ccm Wasser gelöste Einheit unseres Stoffes in 10 Minuten unwirksam zu machen. Wegen der größeren Sicherheit der Wirkung haben wir zu den weiteren Versuchen meist Pferdeserum, das frisch vom Schlachthaus bezogen wurde, verwendet. Bei den ersten 50 Versuchsserien hat das Pferdeserum nie versagt. Erst später — vornehmlich während der heißen Monate — haben wir einige Ausnahmen erlebt.

Der Gegenkörper im Blut.

Man wird vielleicht geneigt sein, diese Inaktivierung unseres Stoffes durch das Blut als eine Zerstörung des Hormons anzusehen. Dem widerspricht aber die Ausscheidung bedeutender Mengen im Harn. Wir untersuchten deshalb die Bedingungen, unter denen das Serum seine inaktivierende Fähigkeit ausübt, bzw. verliert.

Es gelang uns einige Male, durch Dialyse den Gegenstoff von der großen Masse der Blutbestandteile abzutrennen und mit der Außenflüssigkeit eine Inaktivierung des Hormons zu erreichen. Diese Tatsache beweist das Vorhandensein eines bestimmten, inaktivierenden Körpers.

Versuchen der Isolierung dieses Körpers stand störend im Wege, daß das Serum seine Gegenwirksamkeit gegen das Hormon nach wenigen Tagen verliert; der Inaktivator ist nämlich eine sehr unbeständige Verbindung.

Es zeigte sich, daß er Erhitzen nicht verträgt. Noch viel eindrucksvoller aber ist seine Empfindlichkeit gegen eine Änderung der Reaktion. Blut bzw. Serum sind bekanntlich alkalische Gemenge. Macht man das Serum sauer, so inaktiviert es nicht mehr. Ja schon, wenn man es neutralisiert, ist seine inaktivierende Wirkung verschwunden. Sie wird durch Wiederherstellung der ursprünglichen alkalischen Reaktion nicht wieder hervorgerufen.

Das Hormon selbst ist weniger säureempfindlich als sein Inaktivator. Dieses verschiedene Verhalten beider Körper gegen Säure ermöglichte es, den Beweis zu erbringen, daß die Aufhebung der Hormonwirkung durch das Blut auf der Bildung einer unwirksamen Verbindung zwischen Stoff und Gegenstoff und nicht auf der Zerstörung des Hormons beruht.

1 Einheit unseres Stoffes wird einem Hunde eingespritzt und erzeugt die charakteristische Veränderung der Carotisdruckkurve. Dann wird 1 Einheit mit 1 ccm Pferdeserum vermischt und 10 Minuten später injiziert. Die Carotisdruckkurve ändert sich nicht, das Hormon ist vollkommen inaktiviert. Jetzt wird ein gleiches Gemisch mit dem zehnten Teil seines Volumens normaler Salzsäure versetzt und 2 Minuten später ebensoviel Normalnatronlauge zugegeben. Die Säurewirkung dauert also nur 2 Minuten, eine Zeit, in der nach Kontrollversuchen zwar das Serum, nicht aber das Hormon seine Wirksamkeit verliert. Spritzen wir nun dieses so vorbehandelte Gemisch ein, so bringt es die typische Kreislaufwirkung des Hormons hervor.

Wenn durch diese Behandlung der inaktivierte Kreislaufstoff seine Wirkung zurückerhält, kann er durch das Serum nicht zerstört, sondern nur in eine unwirksame Bindung übergeführt worden sein.

Diese Erkenntnis schafft die Möglichkeit, das durch Auslösung und Aufhebung der Hormonwirkung gekennzeichnete Spiel zwischen Hormon und Inaktivator zu verfolgen.

Die Tatsache, daß der in die Blutbahn gebrachte Kreislaufstoff trotz des reichlichen Vorhandenseins seines Inaktivators im Blute anspricht, beruht darauf, daß die Inaktivierung eine Zeitreaktion ist, d. h. die Wirksamkeit des Hormons wird durch das Blut nicht augenblicklich, sondern allmählich aufgehoben.

Nur sehr kleine, ins Blut gebrachte Hormonmengen können darin so rasch inaktiviert werden, daß sie nicht zu erkennbarer Wirkung gelangen. Diese rasche Bindung kleiner Mengen erklärt den verhältnismäßig hohen Schwellenwert unseres Stoffes.

Auch der aus Abb. 37 zu ersehende Befund, daß das Hormon bei Einspritzung in die Arteria femoralis (oben) weniger wirkt, als bei Ein-

spritzung in die Vena femoralis (unten), wird durch die Inaktivierungsvorgänge erklärt. Im ersteren Falle weilt es länger im Blute der Extremität, bevor es in das Zentrum seines Wirkungsbereiches, in Herz und Lunge gelangt. Die Veränderungen an der Carotisdruckkurve setzen deshalb etwas später ein und erreichen nicht dieselbe Größe, wie bei der Einspritzung des Stoffes in die Vena femoralis, die ihn sofort dem Mittelpunkt des Kreislaufes zuführt.

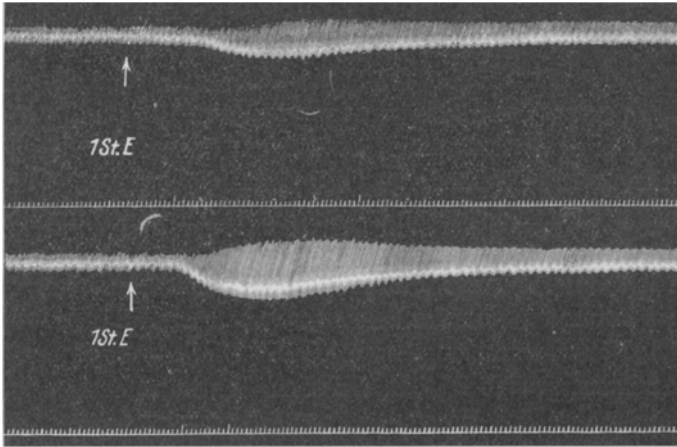


Abb. 37. Einspritzung des Hormons in die Arteria (oben) und die Vena femoralis (unten).

Die Unterscheidung des Hormons von anderen Substanzen mit ähnlicher Wirkung¹⁾.

Da die Konstitution des Kreislaufhormons noch nicht ermittelt ist, muß der Nachweis seiner Identität in Präparaten aus Blut und aus Harn, wie auch der seiner Verschiedenheit von ähnlich wirkenden Stoffen, durch vergleichende biologische Versuche erbracht werden.

Seine Abgrenzung gegenüber den Gallensäuren wurde bereits erwähnt.

Am wichtigsten ist die Unterscheidung des Hormons vom Histamin, das die Carotisdruckkurve des Hundes bei Verwendung von 0,01 bis 0,02 mg in ganz ähnlicher Weise beeinflußt, wie 1 Einheit unseres Stoffes. Es ruft, wie bekannt, eine starke Blutdrucksenkung hervor, und — wie bisher unbeachtet geblieben zu sein scheint — eine Erhöhung der Amplitude und gelegentlich auch eine Vermehrung der Schlagzahl.

1) Gemeinsam mit R. Mylenbusch bearbeitet.

Verwendet man aber größere Mengen beider Stoffe, so ergeben sich charakteristische Unterschiede. Eine hohe Dosis des Kreislaufhormons verstärkt und verlängert die Wirkung der üblichen kleinen Menge, d. h. Amplitude und Blutdruck werden in derselben Richtung weiter verändert. Entsprechend gesteigerte Mengen von Histamin senken zwar ebenfalls den Blutdruck mehr als kleine Mengen, die Amplitudenwirkung aber verläuft anders. Fast nie wird durch große Histaminmengen eine gleichmäßige Erhöhung der Amplitude hervorgerufen, wie dies für unseren Stoff charakteristisch ist. Entweder wird die Amplitude während der ganzen Dauer der Wirkung verkleinert, oder aber es erfährt die Carotidruckkurve eine besondere Umformung durch eine vorübergehende Einziehung, also durch eine kürzere Zeit anhaltende Amplitudenverminderung.

Die Abb. 38 zeigt die Verhältnisse im ersten Fall: Dem nicht sehr gut reagierenden, 13 kg schweren Hunde wurden zuerst 2 St.-E. eingespritzt und dann 0,02 mg Histamin. Beide Stoffe verursachen in dieser Menge etwa die gleichen Veränderungen.

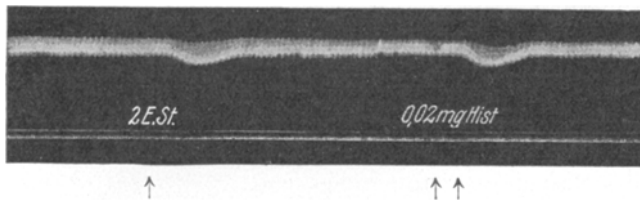


Abb. 38. Hund, 13 kg schwer, 3 Jahre alt. Carotidruckkurve.
Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E., bei ↑ ↑ Einspritzung von 0,02 mg Histamin.

Dann wird von beiden 10mal soviel gegeben (Abb. 39). Das Hormon führt nun einfach zu einer Vergrößerung der vorigen Wirkung,

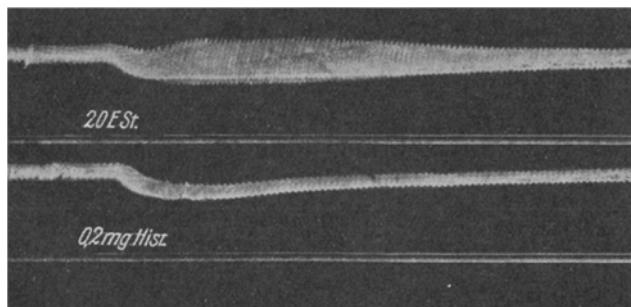


Abb. 39. Derselbe Hund. Carotidruckkurve. Oben: Wirkung von 20 St.-E.
Unten: Wirkung von 0,2 mg Histamin.

das Histamin zeitigt zwar ebenfalls stärkere Blutdrucksenkung, jedoch mit deutlicher Verkleinerung der Amplitude.

Abb. 40 zeigt den zweiten Typus der Kurvenveränderung. 2 St.-E. führten hier zu der bekannten regelmäßigen Amplitudenerhöhung, 0,03 mg Histamin zu vorübergehender Verkleinerung der Ausschläge.

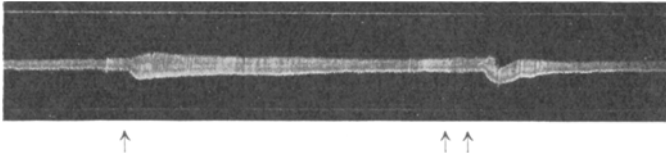


Abb. 40. Hund, 14 kg schwer, 2½ Jahre alt. Carotidruckkurve. Bei ↑ Einspritzung von 2 St.-E., bei ↑↑ Einspritzung von 0,03 mg Histamin.

Für die Verschiedenheit beider Körper spricht weiterhin die Tatsache, daß verschiedene Tierarten auf dieselben Vergleichsmengen von Histamin und Kreislaufhormon sehr verschieden antworten. Während Hunde auf 1 St.-E. und 0,01 mg Histamin mit etwa der gleichen Blutdrucksenkung und Amplitudensteigerung reagieren, wird der Druck bei Katzen durch 0,01 mg Histamin sehr stark, durch 1 St.-E. aber nur ganz wenig gesenkt, die Amplitude dementsprechend durch Histamin bedeutend, durch unseren Stoff geringgradig gesteigert. Katzen sind also — im Vergleich zu Hunden — für Histamin viel empfindlicher.

Bei den Kaninchen ist es umgekehrt. 0,01 mg Histamin spricht fast gar nicht an, während ½ oder ⅓ St.-E. schon eine deutliche und langdauernde Blutdrucksenkung hervorrufen und die Amplitude be-

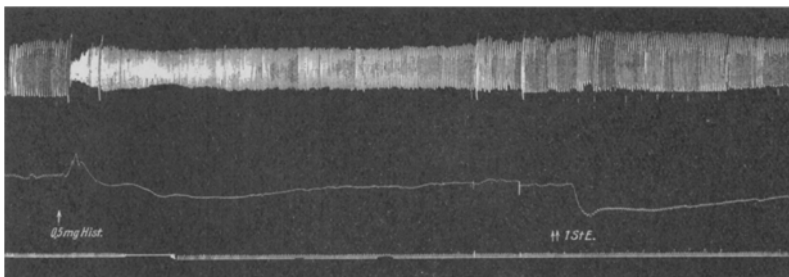


Abb. 41. Kaninchen. Oben Atmung. Darunter Carotidruck (Hg-Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 0,5 mg Histamin, bei ↑↑ Einspritzung von 1 St.-E.

trächtlich erhöhen. Verwendet man etwas größere Mengen, so wird der Blutdruck beim Kaninchen in entgegengesetzter Weise beeinflusst, d. h.

durch unseren Stoff weiter gesenkt, durch Histamin aber beträchtlich gesteigert. Dieser Versuch spricht besonders eindrucksvoll gegen die Identität beider Stoffe (Abb. 41).

Auch die Atmung wird beim Kaninchen durch die beiden Stoffe in verschiedener Weise in Mitleidenschaft gezogen. Histamin ruft eine starke Beschleunigung der Atemtätigkeit hervor. Die einzelnen Atemzüge werden oberflächlicher, wodurch die Atmungskurve die auch von der Hypophysinwirkung her bekannte Spindelform erhält. Unser Stoff dagegen läßt die Atmung meist unbeeinflußt, wie auf Abb. 41 klar erkennbar.

Auch beim Meerschweinchen beeinflussen Histamin und unser Stoff die Atmung in verschiedener Weise. 1 St.-E. beschleunigt sie zunächst beträchtlich, allmählich wird sie dann wieder langsamer. 0,01 mg Histamin führt zu einer kurzen krampfhaften Unterbrechung der Atemtätigkeit, der dann eine lang anhaltende Atmungsbeschleunigung folgt. Auf Abb. 34 und 35 (unten) ist dies deutlich zu erkennen.

Die charakteristischen Unterschiede zwischen der Histamin- und der Kreislaufhormonwirkung in der Beeinflussung des Lebervolumens wurden schon erwähnt (S. 17, Abb. 16). Mengen, die den Blutdruck gleich stark herabsetzen, verändern das Lebervolumen, d. h. die Gefäßfüllung der Leber in entgegengesetzter Weise: Histamin vergrößert, unser Stoff vermindert sie.

Mit dieser Beobachtung steht im Einklang, daß Mengen beider Stoffe, die bei Einspritzung in die Vena femoralis etwa die gleiche Veränderung an der Carotisdruckkurve des Hundes hervorrufen, bei der Einspritzung in die Pfortader voneinander abweichende Ergebnisse zeitigen.

Bei einem Versuche waren die Werte z. B. folgende:

	Stärkste Amplituden- wirkung	Durchschnittliche Amplituden- wirkung	Verminderung des diastolischen Druckes in der Carotis in %
0,02 mg Histamin in die Vena saphena	1,25fach	1,10fach	24
0,02 mg Histamin in die Vena portae .	0,78 >	0,89 >	12
1 St.-E. in die Vena saphena	1,75 >	1,36 >	42
1 St.-E. in die Vena portae	1,50 >	1,30 >	36

Unser Stoff wirkt also nach der Injektion in die Pfortader fast ebenso, wie bei der Einspritzung in die Vena saphena, also wie bei direkter Zuleitung zum Herzen. Histamin aber, das von der Vena saphena aus eine Amplitudenerhöhung hervorrief, führt nach der Einspritzung in die Vena portae zur Herabsetzung der Amplitude, die wohl nur auf die rasche, durch das Histamin bewirkte Erweiterung der Lebergefäße und die dadurch verursachte Verminderung des Blutzufusses zum rechten Herzen bedingt sein kann.

Die Verkleinerung der Amplitude bei Verwendung größerer Histaminmengen dürfte wohl auf derselben Ursache beruhen.

Vielleicht ist darauf auch das entgegengesetzte Ergebnis der Schreibung des Lungenvolumens zurückzuführen, besonders wenn größere Dosen verwendet werden.

In einem derartigen Versuche (Abb. 42) bewirkten 0,1 mg Histamin eine Verminderung, 10 St.-E. aber eine deutliche Vermehrung der Gefäßfüllung der Lunge.

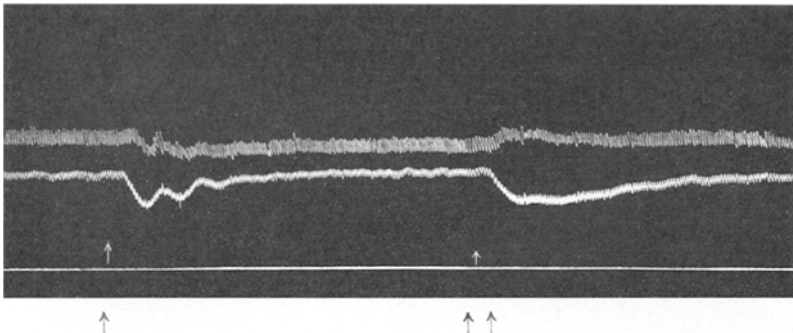


Abb. 42. Hund, 18 kg schwer. Oben Lungenvolumen, darunter Carotisdruck (Hg-Manometer). Bei ↑ Einspritzung von 0,1 mg Histamin, bei ↑ ↑ Einspritzung von 10 St.-E.

Diese im Tierversuch gesetzmäßig auftretenden Unterschiede beweisen, daß unser Hormon und das Histamin verschiedene Stoffe sind.

Dasselbe geht auch aus der Anwendung der chemischen Methoden hervor, die zu ihrer Isolierung geeignet sind. Histamin ist in hohem Maße unempfindlich. Man kann es erhitzen, mit starken Säuren und Alkalien behandeln, in Lösung offen stehen lassen, ohne daß es Schaden leidet. Unser Stoff wird durch fast jede Maßnahme, die sich zur Darstellung von Histamin bewährt hat, zerstört. Auch das Verhalten der Präparate bei der Dialyse ist ein entgegengesetztes. Das kleine Hista-

minmolekül geht leicht und rasch durch die Pergamentmembran, während unser hochmolekularer Stoff nur in geringem Maße dialysiert.

Unsere reinsten Präparate waren gegen geringe Säuerung im höchsten Grade empfindlich. Histamin muß man mit konzentrierter Mineralsäure kochen, wenn man es zerstören will. Läßt man Harn oder daraus gewonnene Präparate in irgendeiner Reinheitsstufe einige Zeit ohne Übersichtung mit Toluol stehen, so verlieren sie durch die eintretende bakterielle Zersetzung bald jede Wirksamkeit. Histamin kann im Gegensatz dazu gerade durch Fäulnisvorgänge dargestellt werden.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Beeinflussung der beiden Stoffe durch Blut. Unser Stoff wird durch Blutzusatz inaktiviert, Histamin in seiner Wirkung nicht verändert. Histamin wird also im Körper auf anderem Wege wirkungslos gemacht und steht in ganz anderer Beziehung zum Organismus als unser Stoff. Diese Abgrenzung unseres Stoffes vom Histamin wurde sowohl mit Präparaten aus Harn wie aus Blut durchgeführt, zwischen denen sich dabei keinerlei Unterschied ergab. Diese Versuche beweisen ebenso die Abwesenheit von Histamin in unseren Präparaten aus Blut, wie die Identität des aus Blut und aus Harn gewonnenen Kreislaufhormons.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß man mit einer Ausnahme im Harn bisher niemals Histamin feststellen konnte. Selbst wenn es in großen Mengen in den Organismus gebracht wurde, konnte es im Urin nicht wiedergefunden werden. Man hat mit Recht daraus geschlossen, daß das Histamin nicht durch Ausscheidung aus dem Körper seine Wirksamkeit auf den Organismus verliere, sondern im Körper abgebaut werde. Nur Koch hat im Harn parathyreoidektomierter Hunde eine Substanz nachweisen und sie rein, d. h. krystallinisch darstellen können, die sich genau so verhielt wie Histamin, weshalb er sie auch als solches ansprach.

Dale hat in seinen letzten Arbeiten darauf hingewiesen, daß die blutdrucksenkende Wirkung vieler Organextrakte auf ihren Gehalt an Histamin und Cholin zurückzuführen sei.

Cholin kann unser Stoff nicht sein, denn die Blutdrucksenkung, die 0,1 mg unserer besten, aber immer noch nicht ganz reinen Harnpräparate verursachen, kann erst durch 3 mg reines Cholin, also eine 30mal größere Menge erzeugt werden. Schon der zahlenmäßige Vergleich wirksamer Gewichtsmengen schließt eine Identität dieser beiden Stoffe aus.

Das Acetylcholin aber ist eine Substanz von ungeheurer Wirkung. In einer Menge von 0,001 mg senkt es den Blutdruck etwa so

stark wie 1 St.-E. Dem Acetylcholin gegenüber war eine Abgrenzung unseres Stoffes im Versuche erforderlich. Es ließ sich dies unschwer erreichen durch den Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung beider Stoffe vor und nach Atropinisierung der Versuchstiere. Die blutdrucksenkende Wirkung des Acetylcholins fällt nach Atropineinspritzung vollkommen aus, während das Kreislaufhormon nach wie vor gleich wirkt. Bei Hunden, Kaninchen und Katzen konnten wir in wiederholten Versuchen übereinstimmende Befunde erheben.

Schließlich sei noch mit dem Hypophysin verglichen, das bei Katzen eine Blutdrucksenkung hervorruft, ähnlich dem Histamin. Sonst aber übt das Hypophysin eine adrenalinartige — also unserem Stoff entgegengesetzte Gefäßwirkung aus, steigert den Blutdruck und beeinflußt die Atmung in anderer und viel stärkerer Weise.

Auch auf die Carotidruckkurve eines Hundes wirkt das Hypophysin in ganz anderer Art ein, als unser Stoff, was der Vergleich aufeinander folgender Einspritzungen beider Stoffe deutlich zeigt (Abb. 43).

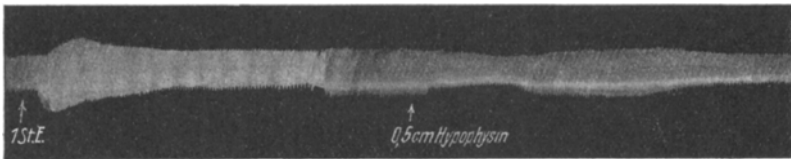


Abb. 43. Hund. Carotidruck.

Der Nachweis des Hormons im Blut.

Von Anfang an waren wir bemüht, unseren im Harn aufgefundenen Stoff auch im Blut nachzuweisen. Wir hatten es für unwahrscheinlich gehalten, daß er — etwa wie die Hippursäure — erst in der Niere gebildet wird; glaubhafter, daß er im Blut enthalten ist und — entsprechend seiner Kreislaufwirkung — vor seiner Ausscheidung regulative Aufgaben zu erfüllen hat.

Diese Deutung der neuen Substanz als Hormon wurde gestützt durch vereinzelte Beobachtungen, bei denen die intravenöse Einspritzung von frischem Blutserum die typische Wirkung unseres Stoffes ergab. Andeutungen dieser Wirkung von Serum haben wir einige Male gesehen. Zweimal unter 50 daraufhin angestellten Prüfungen riefen 5 ccm Blutserum die Wirkung von 1 St.-E. hervor. Das eine dieser Seren stammte von einem 60jährigen Kranken, dessen systolischer Blutdruck eine Höhe von 220 mm Hg aufwies, das andere von einem Pferd.

Die Seltenheit dieser Wirkung des Serums kann nicht überraschen. Es muß sehr viel Kreislaufstoff in freier Form im Blut vorhanden sein, wenn einige Kubikzentimeter Serum schon die typische Wirkung auf die Carotidruckkurve eines Hundes herbeiführen sollen.

Eine solche Anreicherung des Hormons im Blut kann unter physiologischen Bedingungen nur vorübergehend und nur dann stattfinden, wenn zur Zeit der Blutentnahme der Organismus gerade besonderen Bedarf an dem Hormon hat. Unter gewöhnlichen Verhältnissen ist ein Einfluß von Serum auf die Carotidruckkurve nicht zu erwarten.

Da im Blut aktiver Kreislaufstoff nur in sehr kleinen Mengen vorhanden ist, war sein Nachweis darin zunächst recht schwierig. Seit der Entdeckung der Inaktivierung unseres Stoffes suchten wir durch Zerlegen der inaktiven Verbindung das aktive Hormon anzureichern. Hierfür bietet die verschiedene Säureempfindlichkeit von Hormon und Inaktivator eine Handhabe. In der Tat rief die Einspritzung von angesäuertem Serum bei zwei von zehn Versuchen eine typische Hormonwirkung hervor.

Für die Darstellung unseres Stoffes aus dem Blut war es notwendig, die großen Massen der Eiweißkörper zu entfernen. Eiweißfällungen führen nicht zum Ziel, da dabei die wirksame Substanz mitgeht. Erfolg hatten wir durch Eiweißabbau mit Hilfe des proteolytischen Pflanzenenzym Papain, das gerade bei schwach saurer Reaktion, durch die der Inaktivator unseres Stoffes zerstört wird, am besten wirkt. Gleichzeitige Dialyse durch Pergamentmembran entfernt mit niederen Eiweißspaltprodukten einen großen Teil der Trockensubstanz des defibrierten Blutes, während das Hormon zurückbleibt. Wir erhalten in der Regel aus 5—10 ccm Blut die einer Einheit unseres aus dem Harn dargestellten Stoffes entsprechende Menge (1 St.-E.).

Näher auf die Darstellung aus dem Blute sind wir in unserer II. Mitteilung¹⁾ eingegangen. Wir konnten nachweisen, daß die aus dem Blut gewonnene wirksame Substanz mit unserem im Harn gefundenen Stoff identisch ist und sich wie dieser von anderen Substanzen mit ähnlicher Wirkung, vor allem von Histamin, sicher unterscheiden läßt.

Mit der Anwesenheit wechselnder Mengen des Stoffes im Blut ist seine Funktion als Hormon festgestellt. Da das Hormon im Harn in aktiver Form enthalten ist, muß angenommen werden, daß der Stoff beim Durchgang durch die Niere aus seiner unwirksamen Verbindung frei gemacht wird.

¹⁾ H. Kraut, E. K. Frey und E. Bauer, Über ein neues Kreislaufhormon. II. Mitteilung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1928, Bd. 175, S. 97.

Die Frage ist noch nicht gelöst, woher unser Stoff ins Blut kommt, ob er von einem bestimmten Organ oder Gewebe gebildet wird, oder an vielen Orten im Ablauf normaler Stoffwechselvorgänge entsteht. Die operative Ausschaltung verschiedener Organe hat in den bisherigen Versuchen keine Verringerung unseres Hormons zur Folge gehabt.

Darüber aber kann kein Zweifel sein, daß der Organismus mit der reichlichen Bildung eines so außerordentlich wirksamen Stoffes einen klaren Zweck verfolgt, nämlich die Beeinflussung der Kreislaufvorgänge.

Diese geschieht durch Anreicherung des aktiven Hormons im Blut:

1. durch vermehrtes Einströmen des Hormons aus seinen Bildungsstätten in die Blutbahn und
2. durch Sprengung der inaktiven Verbindung im Blut.

Aber auch für die Verminderung des freien Hormons besitzt der Organismus zwei Regulationsvorrichtungen:

1. die Bindung des freien Hormons durch seinen Inaktivator und
2. die Ausscheidung des Hormons durch die Niere.

Die Inaktivierung ist eine Zeitreaktion. Auch wenn der inaktivierende Stoff im Überschuß vorhanden ist, wird das neu in den Kreislauf abgegebene Hormon doch nicht augenblicklich, sondern erst nach einer gewissen Zeit, während der es seine Wirkung ausüben kann, gebunden.

Von größtem Interesse ist es, zu erfahren, unter welchen Umständen aktives Hormon im Blut angereichert wird. Wir wissen noch nicht, wie unser Stoff gebildet wird, und wo und wann der Inaktivator entsteht. Manches spricht dafür, daß bei vermehrter Körperarbeit ein vermehrtes Einströmen des Hormons in die Blutbahn erfolgt. Vermehrtes Auftreten des Kreislaufstoffes im Harn nach starker Muskeltätigkeit haben wir schon früher gefunden¹⁾. Die pharmakologisch festgestellte Wirkung des Hormons: Erhöhte Herzfähigkeit, Blutverschiebung nach Lunge und Gehirn, Haut und Muskulatur steht mit diesen Beobachtungen gut in Einklang; denn das sind die Veränderungen, die bei gesteigerter Muskelarbeit in Erscheinung treten.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft verdanken wir die Mittel zu dieser Untersuchung.

1) E. K. Frey, Zusammenhänge zwischen Herzarbeit und Nierentätigkeit, Arch. f. klin. Chirurg. Berlin 1926.