Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren bei der Katze.[§]

Von

Tadashi Sugawara.

(菅 原 正)

(Aus dem Physiologischen Institute von Prof. Y. Satake,
Tohoku Reichsuniversität zu Sendai.)

Inhaltsübersicht.

- I. Einleitung.
- II. Methodik.
- III. Versuchsergebnisse.
 - A. Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf die Epinephrinabgabe bei der normalen Katze.
 - B. Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf die Epinephrinabgabe bei der beiderseitig splachnektomierten Katze.
 - C. Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf den Epinephringehalt der Nebennieren.
- IV. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

Dass bei der Katze β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid auf den Epinephringehalt der Nebenniere vermindern einwirke, wurde zuerst von Elliott hervorgehoben.¹⁾ Die Splanchnicusdurchschneidung kann den Einfluss der Giftinjektion auf den Epinephringehalt gänzlich ausschalten. Die Beobachtung Elliotts wurde nachträglich von Stewart und Rogoff²⁾ bestätigt, und zwar bei der Katze, während sie beim Kaninchen nicht imstande waren irgend eine Verminderung des Epinephringehaltes durch das Gift festzustellen. Die letzte Beobachtung stimmt mit einer

§) Mitgeteilt vor d. III. Jap. Physiol. Gesellschaft zu Sendai, 1924 (J. Biophysics, 19(23-)-25(26), 1, LXXI.

1) T. R. Elliott, J. Physiol., 1912, 44, 382 f.

2) G. N. Stewart und J. M. Rogoff, J. Exp. Med., 1916, 24, 718 ff.

früheren Angabe von Luksch³⁾ überein.

Mittelst des histochemischen Verfahrens glaubt Cramer einen klaren Beweis dafür erhoben zu haben, dass das Gift auf die Nebennieren von Ratte sowohl Maus epinephrintreibend einwirkt.⁴⁾

In den oben zitierten Arbeiten bestimmten Luksch und Elliott das blutdrucksteigernde Vermögen des Nebennierenextraktes, während Stewart und Rogoff sich des kolorimetrischen Verfahrens von Folin, Cannon und Denis bedienten.

Es ist kaum nötig hier noch zu bemerken, dass man aus der Angabe des zurückgebliebenen Epinephringehaltes allein über die dabei stattgefundenen Epinephrinabgabe aus der betreffenden Nebenniere keinen bindenden Schluss folgern kann.

Bei einem splachnektomierten Hunde von Eichholtz zeigte das aus der Nebenniere nach der Injektion des β -Tetrahydronaphtylamins entnommene Blut betreffs der froschschienkelgefäßverengernden Wirkung keine Abweichung vom Kontrollblut; bei ihnen war Epinephrin nicht messbar. Den Nebennierenbluten wurde Zitratlösung zugesetzt.⁵⁾

Shimidzu,⁶⁾ der sich der Kaninchenpupille bediente, deren zentrale Innervation durch Ausrottung des zugehörigen Ganglion cervicalis superior und Atropinapplikation ausgeschaltet war, in der Messung der Epinephrinabgabe, war es nicht geglückt, ein eindeutiges Ergebnis bei den Experimenten mit β -Tetrahydronaphtylamin zu bringen. Wie bekannt, wirkt das Gift auch durch unmittelbare Einwirkung auf den Dilator pupillae mydriatisch.

Also sind über den Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren ausführliche, systematische Untersuchungen eigentlich nicht bekannt. Ich halte es daher für angebracht, meine diesbezüglichen Erfahrungen, die ich mit den Katzen durch Gebrauch der Cava-Taschen-Methode gemacht habe, hier mitzuteilen.

II. Methodik.

Als Narkotikum wurde Äther oder Urethan angewendet; das erste wurde mittelst der Woulffschen Flasche gegeben und das letztere mittelst einer Schlundsonde in den Magen verabfolgt.

Narkotisierte Katze wurde auf dem Operationstisch in Rückenlage gefesselt und jedesmal tracheotomiert, ohne Rücksicht auf die Art der

3) F. Luksch, Wien. kl. W., 1905, 18 J., 346.

4) W. Cramer, J. Physiol., 1918-19, 52, viii; Quart. J. Exp. Physiol., 1923, Supp. Vol., 93.

5) F. Eichholtz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, 99, 175.

6) Ken. Shimidzu, Ebenda, 1924, 103, 70.

Narkotika, um jeder Zeit einem Bedürfnis der künstlichen Atmung entgegenkommen zu können.

In einigen Katzen wurden die Nn. splanchnici auf beiden Seiten kurz nach dem Eintritt in die Bauchhöhle hinter dem Zwerchfell durchschnitten, und zwar wurde die Durchschneidung sofort nach der Öffnung der Bauchhöhle, das heisst vor der Herstellung der Cava-Tasche ausgeführt.

Für Sammlung des Nebennierenblutes fand die Cava-Taschen-Methode ihre Anwendung und für Epinephrinbestimmung des Blutes die Kaninchendarmstückmethode. Die Ausführungen der beiden Methoden sind in den früheren Mitteilungen aus unserem Institute ausführlich angegeben.⁷⁾

Nur wäre betreffs der Darmmethodik Folgendes zu bemerken: Nach den neuen Ergebnissen von Tanaka⁸⁾ wirkte β -T in kleineren Dosen wie 0,00005 bis 0,0003% auf den isolierten Kaninchendarm mehr oder minder stark hemmend und in mittleren Dosen im Gegenteil erregend. Während Atropin die letztgenannte Wirkung vernichten mag, bleibt die adrenalinähnliche Wirkung von kleineren Gaben des Giftes gänzlich von demselben unbeeinflusst. Obgleich daher seine Versuchsergebnisse mit den mittleren Dosen hier nicht in Betracht kommen, weil in unseren Versuchsanordnungen das Darmstück als Regel atropinisiert ist, scheinen die mit den kleineren Gaben bei der Beurteilung vorliegender Untersuchungen berücksichtigt zuwerden, um so mehr, als die Konzentration des β -T im Darmzylinder rechnungsgemässe den kleineren Dosen von Tanaka zu entsprechen scheint. Dennoch halte ich es für berechtigt anzunehmen, dass unter unseren Versuchsbedingungen das Gift selbst auf unsere Bestimmungen mit dem Kaninchendarmstück aus folgenden Gründen nicht störend wirkte. Erstens der Einfluss des fünffach mit Tyrode verdünnten indifferenten Blutes, welches am Ende des Experimentes aus der Aorta aufgenommen wurde, zeigte auf dem Darmstück nichts Besonders, wie die unten reproduzierten Kurven illustrieren werden; zweitens die Blutproben aus der Cava-Tasche der doppelseitig splanchnektomierten Katze, welche nach der Giftdarreichung aufgefangen wurden, offenbarten niemals irgend eine Vermehrung der hemmenden Wirkung auf dem Darm, im Vergleich mit der Kontrollprobe welche vor der Giftinjektion gesammelt wurde; drittens, die Blutprobe aus dem allgemeinen Kreislauf, die man am Ende des Vergiftungsversuches ausfliessen liess, entfaltete ganz dieselbe Einwirkung auf dem Darm mit der vor der Vergiftung aus dem allgemeinen Kreislauf entnommenen Probe, und letzters, Adrenalinhydrochlorid, welches den beiden Probensorten zugesetzt war, wurde durch das Darmstückverfahren wieder quantitativ vollständig gefunden. Die beiden letztgenannten Untersuchungen stellte ich im Anschluss der Angabe von Tanaka bei den β -T-Experimenten mit den Hunden an, deren Resultate nachträglich ermittelt werden sollen.

Dass β -T auf die rhythmischen Bewegungen des Katzendarms hemmend einwirkt, wurde von Jonescu⁹⁾ seiner Zeit erwähnt.

Der Epinephringehalt der Nebenniere wurde nach der Kodamaschen

7) Sakuji Kodama, Tohoku J. Exp. Med., 1923, 4, 183-191; Tadashi Sugawara, Masa. Watanabé u. Shidzuka Saito, Ebenda, 1926, 7, 6-26.

8) Hisashi Tanaka, Okayama Igakkai Zasshi, 1925, 464-472.

9) Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, 60, 354.

Modifikation vom kolorimetrischen Verfahren von Folin, Cannon und Denis bestimmt.

Das Präparat, welches in den vorliegenden Experimenten benutzt wurde, war alizyklisches β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid, das von Herrn Dr. Okazaki, Assistantprofessor am hiesigen Biologischen Institute der Universität, nach der Angabe von Bamberger¹⁰⁾ dargestellt wurde, und den Schmelzpunkt von 235–238° hat. Für die Bereitwilligkeit, mit welcher Herr Dr. Okazaki meinem Wunsche entgegenkam, möchte ich auch diese Gelegenheit benützen, um meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Die angewendete Dose betrug 10 bis 30 mg pro kg (gross) Körpergewicht bei subkutaner Injektion und 0,5 bis 6 mg pro kg bei intravenöser.

Grössere Dosen zeigten sich tödlich binnen ganz kurzer Zeit oder wenigstens unbrauchbar für unseren Zweck; eine Katze der man das Gift in einer Dose von 70 mg pro kg intravenös verabreichte, erlag drei Minuten nach der Injektion, und bei einer andern erwies sich eine intravenöse Applikation von 20 mg Substanz pro kg tödlich in ungefähr zehn Minuten. Ausserdem wurde es oftmals unmöglich, bei der mit einer zu grossen Gabe vom Gifte beladenen Katze Blutproben durch die Cava-Tasche hintereinander zu gewinnen.

Das Gift wurde appliziert als eine wässrige Lösung von 0,5, 1 oder 2 Prozent. Die möglichst frisch hergestellte Lösung wurde subkutan oder intravenös injiziert. (Etwa zwei Wochen alte Lösung kam nicht zur Anwendung). Für den letzteren Applikationsmodus kam die rechte Jugular oder Ohrvene zur Verwendung.

III. Versuchsergebnisse.

Vergiftungssymptome: Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen durch das Gift beim intakten Kaninchen oder Hunde sind schon seiner Zeit von Stern¹¹⁾ und andern recht ausführlich angegeben. Die gleichen Beschreibungen gelten auch für die von mir beobachteten narkotisierten, mit der Cava-Tasche ausgestatteten Katzen. Kurz und gut, wachen sie vom tiefen Schlaf auf, was den Angaben von früheren Beobachtern ent-

10) E. Bamberger u. R. Müller, Ber. deut. chem. Gesellsch., 1888, B 21, 850; E. Bamberger und Kitschelt, Ebenda, 1890, B 23, 876.

11) R. Stern, Virchows Arch., 1889, 115, 18ff.

spricht.¹²⁾ Diese Wirkung war viel ausgesprochener bei der Katze, dem Hunde gegenüber.

Injiziert man einer narkotisierten Katze β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid in einer Dose von etwa 1 bis 4 mg pro kg Körpergewicht, so kommt sofort oder spätestens in drei Minuten eine deutliche Pupillenerweiterung zur Erscheinung, die immer mehr zunimmt. Die Lidspalten erweitern sich auch und die Augen treten etwas aus der Orbitalhöhle hervor.

Kurze Zeit nach der Injektion oder sogar manchmal während derselben zeigt das Tier eine stark beschleunigte und angestrengte Atmung, welche nicht selten zum Stillstand übergeht.

Bis zum Auftreten klonischer Krämpfe an den Extremitäten verstrichen gewöhnlich etwa zehn Minuten nach der intravenösen Giftdarreichung; danach bleibt die Beschleunigung der Atmung mit der Zeit aus, bis endlich das Tier wieder ganz ruhig zu atmen beginnt. Jetzt gibt sich eine grosse Unruhe und Aufregung des Tieres kund. Sie sind durch verschiedentliche Bewegungen des Rumpfes und der Extremitäten mit gleichzeitigem Schreien gekennzeichnet. Das Tier schreit, wenn es nicht so tief narkotisiert ist. Wenn man probeweise die vorderen Pfoten von der Fesselung losschneidet, klopft das Tier wiederholend mit seinen beiden Beinen zusammen auf den Tisch, was zwar recht häufig geschieht und von Stern als „trommeln“ bezeichnet wurde.

Recht häufig stöhnt die Katze mit entblößten Zähnen von Zeit zu Zeit, und schreit manchmal als ob sie grosse Furcht hätte. Die Bärte richten sich manchmal auf.

In der Aufregungsperiode kann ich bisweilen Steigerung des Abflusses von Speichel, Tränen und Schweiß bemerken.

Meist etwa eine Stunde nach der Verabfolgung des β -T tritt allgemeine Schwäche auf.

Bemerkt sei übrigens, dass die Mächtigkeit der Vergiftungssymptome nicht nur von der Gabe des Giftes, sondern auch von der Tiefe der Narkose abhängig ist.

Bei der subkutanen Applikation des Giftes treten die Vergiftungserscheinungen in etwas geringerem Masse und zwar viel langsamer zu Tage.

12) N. Mutch u. M. S. Pembrey, J. Physiol., 1911(-12), **43**, 119 f; Y. Airila, Arch. intern. Pharmacodyn. et Ther., 1913, **23**, 456 f; Suke. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, **78**, 218; Jose de Corrol, Biochem. Ztschr., 1918, **88**, 141. Nach Stern konnte β -T die Temperatur eines morphinkierten Tieres steigern, ohne dass das Tier unruhig wurde (R. Stern (10) S. 31).

Betreffs der Körpertemperatur wurden keine so einheitlichen Resultate geliefert, wahrscheinlich deshalb, weil die wirkliche Körpertemperaturschwankung nichts anders als den Ausdruck der beiden entgegengesetzten darstellt, d. h. der hyperthermischen Wirkung des β -T und der hypothermischen von den Versuchsbedingungen wie Narkose, Laparotomie, u. s. w. Doch war es noch mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die Gabe des Giftes und der Grad der Narkose dabei grosse Rollen spielen.

A. Einfluss des β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid auf die Epinephrinabgabe bei der normalen Katze.

Nun ist in der folgenden Tabelle I eine Zusammenstellung der Resultate von 14 normalen Katzen, den β -T intravenös verabreicht wurde, gegeben, und in Tabelle II eine von 5 normalen, welche die Giftlösung unter die Haut erhielten. Von einigen Experimenten wurden unten ihre Versuchsprotokolle mit den zugehörigen Darmkurven ausführlich reproduziert, um die Vergiftungssymptome zu demonstrieren; aber die Bestimmungsdaten werden nur in der betreffenden Tabelle aufgetragen.

Beispiel I.

2. VI. 1925. Katze Nr. 8. ♀ 2,4 Kg.

Zeit	Zimmer- temperatur (°C.)	Körper- temperatur (°C.)	Atmungszahl pro Min.	Herzschlagzahl pro Min.	Kornealreflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
9:50 a.m.							Urethan 3,12 g (=etwa 1,3 g pro kg) per os, mittelst der Schlundsonde.
10:25	20		30	216	+	+	Fesselung.
10:35							Kanülen in r. Jugularvene und Trachea.
10:38–10:55							Unter Äther Cava-Tasche vollendet, dabei A. coelica und A. mesenterica superior aufgebunden.
10:57	20	36,4	30	216	+	+	
11:05							Indifferentes Blut aus Aorta.
11:25	20	35,9	84	216	+	+	
11:29							Cava-Taschen-Proben I-II.
11:33	21	35,9	90	204	+	+	
11:39							Injektion von 0,5 ccm 1,0% iger β -T-Lösung in V. jugular. (=etwa 2,0 mg pro kg).

Zeit	Zimmer- temperatur (°C.)	Körper- temperatur (°C.)	Atmungszahl pro Min.	Herzschlagzahl pro Min.	Kornealreflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
11:42							Sobald nach der Injektion beginnen sich die Pupillen zu erweitern. Die Atmung wurde beschleunigt und dyspoisch. Spitzenstoss ver- stärkt.
11:50	21	34,5	48	168	±	+	Cava-Taschen-Proben III-IV. Blut dunkel.
11:55-12:08 p.m.							Künstliche Atmung. Cava-Taschen-Probe V.
12:11							Sekretionssteigerung aus dem oberen Luftweg. Midriasis maximal. Exophthalmus und Erweiterung der Lid- spalte deutlich.
12:16	21	34,4	18	156	±	+	Katze unruhig und stöhnt manchmal, „trommelt“ oft.
12:48							Cava-Taschen-Probe VI.
12:52							Allgemeine Schwäche; Katze ruhig. Entfernung der Ne- bennieren, und dann letzte Blutaufnahme aus der Aorta.
12:54	21	34,0	18	144	±	+

Fig. 1. a.* I: Beinahe gleich mit 0,00015 mg; und schwächer als 0,0002 mg.

* Darmkurve. Am Zeichen „×“ Atropin-Tyrodé'sche Lösung, in die Kaninchen-dünndarmstück rhythmisch schwingt, ist durch Indifferente-Blut-Lösung ersetzt.

Bei dem Zahlzeichen ist die Indifferente-Blut-Lösung durch Adrenalin-Blut- oder Nebennieren-Blut-Lösung ersetzt.

Alle Blutproben werden mit 4 fachen Tyrodé'schen Lösung verdünnt und für die einzelne Prüfung 0,5 c.c. Blut benutzt.

Die Adrenalin-Blut-Lösung ist durch Mischung von 0,5 c.c. indifferen Blutes, einer bestimmten Menge der Adrenalinhydrochloridlösung von Sankyo & Co. und Tyrodé'schen Lösung hergestellt.

Nummer der Nebennierenblutprobe und Menge der Adrenalinhydrochloridlösung in 1 c.c. und deren Konzentration sind bei jeder Darmkurve angegeben. Zum Beispiel bedeutet „0,1 1/200“ 0,1 c.c. der Lösung von 1/200 mg Adrenalinhydrochlorid (Sankyo & Co.) in 1 c.c., d. h. 0,0005 mg Adrenalinhydrochlorid. Also, die Nebennierenblutprobe, welche ganz denselben Grad der Hemmung auf den Darm mit „0,1 1/200“ entfaltet, wird sofort beurteilt, 0,0005 mg Adrenalin in 0,5 c.c. or 0,001 mg Adrenalin in 1 c.c. zu enthalten.

Fig. 1. b. II: Beinahe gleich mit 0,00015 mg; und schwächer als 0,0002 mg.
 III: Stärker als 0,00015 mg; und schwächer als 0,0002 mg.

Fig. 1. c. IV: Stärker als 0,0002 mg.

Fig. 1. d. IV: Stärker als 0,0003 mg; und schwächer als 0,0005 mg.

Fig. 1. e. IV: Stärker als 0,0004 mg; schwächer als V.

Fig. 1. f. $2 \times V$: Schwächer als 0,0005 mg; und fast gleich mit 0,0003 mg.

Fig. 1. g. $2 \times IV$: Stärker als 0,00015 mg; schwächer als 0,0003 mg.

Blutfluss, Epinephrinkonzentration und Epinephrinabgabe pro Minute pro Tier und pro kg. Körpergewicht sind in Tabelle I und Epinephringehalt der Nebennieren in Tabelle IV, A aufgetragen.

Beispiel II.

19. VI. 1924. Katze Nr. 13. ♀ (in Wochenbett). 2,78 kg.

Zeit	Zimmer- temperatur (°C)	Körper- temperatur (°C)	Atmungszahl pro Min.	Herzschlagzahl pro Min.	Kornealreflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
10:00 a.m. 10:03-13	20	37,0	36	180	+	+	Unter Äther gefesselt. Kanülen in r. Jugularvene u. Trachea, dann Äther mit- telst der Wolff'schen Fläsche.
10:15-35	20	36,5	36	180	+	+	Cava-Tasche vollendet, dabei A. coeliaca und A. mes. sup. nicht gebunden.
10:55 10:57	20,5	37,0	72	210	+	+	Cava-Taschenproben I u. II.

Zeit	Zimmer- temperatur (°C)	Körper- temperatur (°C)	Atmungs- zahl pro Min.	Herzschlag- zahl pro Min.	Kornealreflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
11:08							Injektion von β -T: 14 mg (=5 mg pro kg) in r. Jugular- vene. Sobald nach d. In- jektion Cava-Taschenproben III u. IV.
11:09	21	37,0	144	276	$\pm$	+	Erweiterung der Pupille und Lidspalte, Kontraktion der Blinzhaut, Exophthalmus.
11:15							Cava-Taschenprobe V.
11:16	21	37,0	120	252	$\pm$	+	Atmung unregelmässig; Au- gensymptome deutlich.
11:23½							Cava-Taschenprobe VI.
11:25	21	37,0	132	252	$\pm$	+	
11:38							Cava-Taschenprobe VII.
11:39							Tier sehr unruhig, athetose- oder choreaähnliche Bewe- gungen der Beine, unregel- mässige Bewegungen des Rumpfes.
11:51							Cava-Taschenprobe VIII.
11:52	21,5	37,0	66	240	+	+	Unruhe; zuckende Bewe- gungen d. Beine.
12:08 a.m.							Cava-Taschenprobe IX.
12:09½	21,5	37,0	66	240	+	+	Allgemeine Schwäche.
12:10							Letzte Blutung aus Aorta und danach Entfernung der bei- den Nebennieren.

Fig. 2. a.* I: Schwächer als 0,0004 mg; stärker als II.

Fig. 2. b. II: Schwächer als 0,0003 mg.

I: Schwächer als 0,0003 mg; stärker als 0,0002 mg.

* Siehe die Fussnote auf S. 374.

Fig. 2. c. II: Ungefähr gleich mit 0,0002 mg. (2 Beobachtungen).

Fig. 2. d. IV: Schwächer als 0,0002 mg; stärker als 0,0001 mg.

Fig. 2. e. V: Ein wenig stärker als 0,00015 mg; schwächer als 0,0002 mg.

Fig. 2. f. V: Stärker als 0,00015 mg; schwächer als 0,0002 mg.

Fig. 2. g. VI: Stärker als 0,00015 mg, 0,0002 mg und 0,0003 mg.

Fig. 2. h. VI: Stärker als 0,0004 mg; schwächer als 0,0006 mg.

Fig. 2. i. VIII: Schwächer als 0,0006 mg; stärker als 0,0003 mg.

Fig. 2. j. VIII: Stärker als 0,0004 mg; fast gleich mit 0,0005 mg.

Fig. 2. k. VIII: Ein wenig stärker als 0,0005 mg; schwächer als 0,0006 mg.

Fig. 2. l. IX: Beinahe gleich mit 0,0006 mg; deutlich schwächer als 0,0008 mg.

Blutfluss, Epinephrinkonzentration und Epinephrinabgabe pro Minute pro Tier und pro kg. Körpergewicht sind in Tabelle I, und residuärer Epinephringehalt in Tabelle IV, B gegeben.

Beispiel III.

7. VI. 1924. Katze Nr. 17. ♂, 2,80 kg.

Zeit	Zimmer- temperatur (°C)	Körper- temperatur (°C)	Atmungs- zahl pro Min.	Herzschlag- zahl pro Min.	Korneal- reflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
10:05 a.m.							3,36 g (=1,29 pro kg) Urethan per os.
10:30-52	19	37,3 (Anal- temp.)	48	240	+	+	Fesselung. Narkose ungenü- gend. Unter etwas Äther Operation (Einführung der Kanüle in r. Jugularvene, Herstellung der Cava-Tasche ohne Unterbindung von A. coel. u. A. mes. sup.) vollendet, dann Äther entfernt.
10:53	19	38,5	48	228	+	+	Thermometer unter d. Brust- haut.
11:16½							Cava-Taschenproben I u. II.
11:19	19,5	38,8	216	216	+	+	
11:28							Subkutane Injektion von 70 mg β-T (=25 mg pro kg) in 2 %iger Lösung.
11:29½							Cava-Taschenprobe III. Pupil- lenerweiterung bereits deutlich. Lidspalterweiterung und Exophthalmus auch deutlich, Vordere Pfoten lossgelassen. Unruhe, heftige Bewegungen des Rumpfes u. der Beine. Schweiss an den Fusssohlen.
11:33	19,5	38,8	240	240	+	+	
11:35½							Cava-Taschenproben IV u. V.
11:37	19,5	41,0	72	168	+	+	Aufregung. Bärte richten steif, Tier knurrt u. winselt.
11:45½							Cava-Taschenproben VI u. VII.
11:48	19,5	41,3	72	240	+	+	Grosse Unruhe und Aufregung. Strecken und Beugen in El- lenbogengelenken („trom- melt“). Ab u. zu Zuckun- gen oder Konvulsionen der Beine. Verschiedentliche Be- wegungen des Rumpfes u. der Extremitäten mit Stöhnen.
11:58							Cava-Taschenprobe VIII.
12:10 p.m.	20	41,5	66	240	+	+	Allgemeine Schwäche trat auf, Unruhe u. Aufregung etwas vermindert.
12:14							Cava-Taschenprobe IX.
12:16	20	41,0	48	204	+	+	Atmung unregelmässig, aber Herzschläge ganz kräftig u. regelmässig. Spitzenstoss stark geföhlt.
12:19							Letzte Blutung aus Aorta, dann beide Nebennieren herausgenommen.

Fig. 3. a.* II : Stärker als 0,0001 mg.

Fig. 3. b. II : Fast gleich mit 0,00015 mg.
 III : Stärker als II ; schwächer als 0,0002 mg.

Fig. 3. c. III : Schwächer als 0,0002 mg.
 IV : Viel stärker als III u. etwas stärker als V.
 V : Ein wenig stärker als 0,0005 mg.

Fig. 3. d. V : Stärker als 0,0005 mg ; schwächer als 0,0006 mg.

* Siehe die Fussnote auf S. 374.

Fig. 3. e. IV : Schwächer als 0,0006 mg ; ungefähr gleich mit 0,0005 mg.

Fig. 3. f. VI : Stärker als 0,00045 mg ; fast gleich mit 0,0005 mg.
VII : Stärker als 0,00045 mg.

Fig. 3. g. VII : Stärker als 0,0005 mg ; schwächer als 0,0006 mg.

Fig. 3. h. VIII : Viel stärker als 0,0005 mg ; stärker als 0,0015 mg ; stärker als IX.
IX : Schwächer als VIII ; stärker als 0,0015 mg.

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. β -T. Inj. (Min.)	Blutfluss (ccm)				Epinephrinabgabe (mg)			Symptome	
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 ccm	Abgabe pro Min.			
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg		
3 kg	III*	Nach 0-	1,3	40	1,9	0,66	—	—	—	Augensymptome.	
	IV	3-	1,4	40	2,1	0,70	0,0015	0,00315	0,00106		
	* Sobald nach d. Injektion Stillstand der Atmung; sofort künstliche Atmung, darnach spontome Respiration.										
	V	16-	1,2	40	1,8	0,60	0,006	0,0108	0,00365	Ruhe.	
	VI	57-	1,3	80	1	0,32	0,007	0,007	0,00233		
	VII	61-	1,1	90	0,7	0,24	0,0175	0,0105	0,00431		
	Narkose seicht.										
6. ♂ 16. VI. 1925 2,5 kg	I	Vor 9-	2,4	60	2,4	0,96	0,0003	0,00072	0,00028	Augensymptome. Unruh. Krämpfe („trommelt“) Salivation, Tränenfluss.	
	II	8-	2,3	60	2,3	0,92	0,0003	0,00069	0,00027		
	Intravenöse Injektion des β -T (4,0 mg = etwa 1,6 mg. pro kg).										
	III	Nach 5-	2,9	60	2,9	1,16	0,0003	0,00087	0,00034		
	IV	18-	2,9	60	2,9	1,16	0,0008	0,00232	0,00091		
	V	37-	1,6	60	1,6	0,64	0,00225	0,0036	0,00144		
	Narkose mehr seicht. Nach Aufnahme von V wurde Luft-Öffnung von Woulffschen Flasche total geschlossen.										
	VI	58-	1,8	90	1,2	0,48	0,0015	0,00180	0,00071		Ruhe
	VII	75-	1,3	120	0,6	0,24	0,00175	0,00104	0,00042		
	Narkose tiefer.										
7. ♂ 19. V. 1925 3,8 kg	I	Vor 10-	3,2	30	6,4	1,68	0,0002	0,00128	0,00033	Augensymptome. Krämpfe („trommelt“). Aufregung.	
	II	9½-	3,0	30	6,0	1,58	0,0002	0,00120	0,00031		
	Intravenöse Injektion des β -T (6,0 mg = etwa 1,6 mg pro kg).										
	III	Nach ½-	3,0	30	6,0	1,58	0,00015	0,00090	0,00023		
	IV	1-	2,8	30	5,6	1,46	0,00015	0,00084	0,00022		
	V	12-	1,7	30	3,4	0,89	0,00085	0,00289	0,00076		
	VI	12½-	1,8	30	3,6	0,94	—	—	—		
	VII	26-	2,4	60	2,4	0,63	0,0009	0,00216	0,00057		
	VIII	49-	2,9	60	2,9	0,76	0,002	0,00580	0,00152		
	IX	67-	1,7	60	1,7	0,45	0,005	0,00850	0,00223		
	Narkose seicht.										
	8. ♀ 2. VI. 1925 2,4 kg	I	Vor 10-	2,9	30	5,8	2,41	0,0003	0,00174		0,00072
II		9½-	2,7	30	5,4	2,25	0,0003	0,00162	0,00067		
Intravenöse Injektion des β -T (5,0 mg = 2,0 mg pro kg). Sobald nach der Injektion Atmung beschleunigt u. dyspnoisch.											
III		Nach 3½-	2,4	30	4,8	2,00	0,00035	0,00168	0,00070		

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. β -T. Inj. (Min.)	Blutfluss (cm)			Epinephrinabgabe (mg)				Symptome
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 cm	Abgabe pro Min.		
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg	
9. δ 15. V. 1925 4,5 kg	IV	3 $\frac{1}{2}$ -	2,3	40	3,4	1,43	0,00085	0,00293	0,00122	Unruhe. Gesteigerte Sekretion aus d. oberen Luftwege, Aufregung.
	V*	32-	2,0	60	2,0	0,83	0,0012	0,00240	0,00100	
	VI*	69-	2,1	90	1,4	0,58	0,0016	0,00224	0,00094	
	* Unter künstlicher Atmung. Narkose leicht.									
	Vor									
	I	14-	2,7	45	3,6	0,8	0,0007	0,00252	0,00055	
	II	13 $\frac{1}{2}$ -	3,1	45	4,1	0,91	0,00055	0,00227	0,00050	
	Intravenöse Injektion des β -T (10,0 mg = 2,2 mg pro kg).									
	Nach									
	III	1-	3,1	45	4,1	0,91	0,00075	0,00309	0,00068	
IV	2-	2,7	45	3,6	0,8	0,00072	0,00259	0,00057		
V	14-	3,3	40	4,9	1,1	0,00095	0,0047	0,00104		
VI	20-	3,0	40	4,5	1,0	0,0011	0,00495	0,00110		
VII	30-	2,4	40	3,6	0,8	0,0015	0,00540	0,00120		
VIII	45-	3,7	60	3,7	0,82	0,0015	0,00554	0,00123		
IX	60-	2,5	60	2,5	0,55	0,00275	0,00687	0,00152		
Narkose leicht.										
10. δ 6. VI. 1925 3 kg	Vor									
	I	9-	1,3	30	2,6	0,86	0,0007	0,00182	0,00061	Augensymptome. Lacrimation. Unruhe. Ruhe.
	II	8 $\frac{1}{2}$ -	2,9	60	2,9	0,96	0,00065	0,00188	0,00063	
	Intravenöse Injektion des β -T (7,5 mg = 2,5 mg pro kg). Sobald nach d. Injektion Stillstand der Atmung. Künstliche Atmung, darnach spontane Respiration.									
	Nach									
	III	25-	2,5	60	2,5	0,83	0,00175	0,00437	0,00146	
	IV	37-	1,0	60	1,0	0,33	0,0025	0,0025	0,00083	
	V	49-	1,8	60	1,2	0,40	0,003	0,0036	0,0012	
	VI	62-	2,4	120	1,2	0,40	0,00375	0,0045	0,0015	
	Narkose mittelmässig.									
11. ϕ 17. VI. 1924 2,8 kg	Vor									
	I	16 $\frac{1}{2}$ -	1,3	30	2,6	0,93	0,00075	0,00195	0,00069	Augensymptome. Ruhe. " "
	II	16-	1,3	30	2,6	0,93	0,00075	0,00195	0,00069	
	Intravenöse Injektion der β -T (8,5 mg = etwa 3,0 mg pro kg).									
	Nach									
	III	1-	1,2	40	1,8	0,64	0,0004	0,00072	0,00025	
	IV	2-	1,8	60	1,8	0,64	0,0005	0,00090	0,00032	
	V	8-	1,6	60	1,6	0,57	0,0009	0,00144	0,00052	
	VI	18-	1,2	60	1,2	0,43	0,002	0,00240	0,00086	
	VII	28-	1,2	100	0,7	0,25	0,003	0,0021	0,00075	
VIII	36-	1,0	90	0,7	0,25	0,0035	0,00245	0,00087		
Narkose mittelmässig.										

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. β -T. Inj. (Min.)	Blutfluss (ccm)				Epinephrinabgabe (mg)			Symptome
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 ccm	Abgabe pro Min.		
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg	
12. ♀ 23. VI. 1925 2,3 kg	I	Vor								
	II	8-	3,6	30	7,2	3,13	0,00015	0,00108	0,00047	
		7½-	3,2	30	6,4	2,78	0,00015	0,00096	0,00041	
		Intravenöse Injektion des β -T (9,5 mg = etwa 4,5 mg pro kg).								
		Sobald nach d. Injektion Stillstand der Atmung, aber spontane Atmung fang an ohne künstliche Atmung.								
	III	Nach								
	IV	6-	4,7	40	7,0	3,06	0,00015	0,00105	0,00046	Augensymptome.
		22-	2,9	40	4,4	1,91	0,0001	0,00044	0,00019	Ruhe.
	V	43-	3,0	50	3,6	1,56	0,0001	0,00036	0,00015	"
	VI	63-	2,5	50	3,0	1,30	0,0001	0,0003	0,00013	"
		Narkose mittelmässig.								
13. ♀ (Wochenbett) 19. VI. 1925 2,8 kg	I	Vor								
	II	13-	3,0	30	6,0	2,15	0,0005	0,00300	0,00107	
		12½-	2,1	20	6,3	2,25	0,0004	0,00252	0,00091	
		Intravenöse Injektion des β -T (14 mg = etwa 5,0 mg pro kg).								
	III	Nach								
	IV	0-	2,5	30	5,0	1,78	—	—	—	
		½-	2,1	30	4,2	1,50	0,00025	0,00105	0,00038	Augensymptome.
	V	7-	2,1	30	4,2	1,50	0,00035	0,00147	0,00052	
	VI	15-	1,5	30	3,0	1,08	0,001	0,003	0,00107	
	VII	30-	2,0	40	3,0	1,08	0,001	0,003	0,00107	Unruhe, Katze „trommelt.“
	VIII	43-	1,7	60	1,7	0,61	0,0011	0,00187	0,00067	
	IX	60-	1,3	60	1,3	0,46	0,0012	0,00156	0,00056	
		Narkose leicht.								
14. ♀ 21. VI. 1924 2,3 kg	I	Vor								
	II	14½-	1,9	40	2,8	1,24	0,0018	0,00504	0,00219	
		13½-	1,8	40	2,7	1,17	0,00175	0,00472	0,00205	
		Intravenöse Injektion des β -T (14,0 mg = etwa 6,0 mg pro kg).								
		Sobald nach d. Injektion Stillstand der Atmung; sofort künstliche Atmung.								
	III*	Nach								
	IV*	0-	0,9	30	1,8	0,78	0,001	0,0018	0,00078	Augensymptome.
		18-	1,3	60	1,3	0,56	0,002	0,0026	0,00113	
		* Unter der künstlichen Atmung.								
	V	28-	1,7	100	1,0	0,44	0,0035	0,0035	0,00152	Grosse Unruhe u. Tränenfluss, Schwitzen an den Fuss-ohlen.
	VI	45½-	1,4	60	1,4	0,60	0,003	0,0042	0,00182	
	VII	59-	1,5	120	0,7	0,30	0,005	0,0037	0,00163	
		Unter der sechsten Urethannarkose. Cava-Taschen-Operation mit Hilfe der Äthernarkose; dann Äther entfernt.								

Katzen 1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, u. 13 unter Äthernarkose;

Katzen 4, 5, 7, 8, 10, u. 14 unter Urethannarkose.

Tabelle II.

Einfluss der subkutanen Injektion des β -Tetrahydronaphthylamin-hydrochlorid auf die Epinephrinabgabe bei den normalen Katzen.

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. Inj. d. β -T (Min.)	Blutfluss (ccm)				Epinephrinabgabe (mg)		
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 ccm	Abgabe pro Min.	
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg
15. δ 15. III 1924 3,7 kg	I	Vor 15½-	2,7	45	3,6	0,98	0,00065	0,00234	0,00064
	II	10-	3,2	45	4,3	1,16	0,00055	0,00231	0,00062
		Subkutane Injektion des β -T (50 mg = 13,6 mg pro kg.) Augensymptome, Tränenfluss, Salivation, grosse Unruhe und Aufregung. Katze knurrt u. winselt mit entblösten Zähnen. Temperatursteigerung von 37,5°C bis 39,5°C.							
	III	Nach 10-	3,0	60	3,0	0,81	0,0016	0,0048	0,0013
	IV	20-	2,7	60	2,7	0,73	0,00155	0,00418	0,00114
	V	38-	2,0	60	2,0	0,54	0,00155	0,00310	0,00084
	VI	39-	2,1	60	2,1	0,57	0,0016	0,00336	0,00091
	VII	64-	2,3	100	1,4	0,38	0,0011	0,00154	0,00041
		Narkose mittelmässig.							
16. φ 18. III 1924 1,6 kg	I	Vor 9-	2,7	100	1,6	1,00	0,00070	0,00112	0,00070
		Subkutane Injektion des β -T. (40 mg = 25,2 mg pro kg.)							
	II	Nach 1-	2,9	80	2,2	1,37	0,0009	0,00198	0,00124
	III	2½-	2,6	70	2,2	1,37	0,0010	0,00220	0,00137
	IV	10-	1,9	100	1,1	0,69	0,0035	0,00385	0,00240
	V	25-	1,6	90	1,1	0,69	0,003	0,00330	0,00206
	VI	26½-	1,3	140	0,6	0,37	0,0045	0,0027	0,00169
	VII	45-	1,0	120	0,5	0,31	0,005	0,0025	0,00158
		Narkose leicht. 5 Min. nach der Injektion Augensymptome traten auf; Unruhe, Aufregung deutlich.							
17. δ 7. VII 1924 1,8 kg	I	Vor 11½-	2,4	30	4,8	1,7	0,0003	0,00144	0,00051
	II	11-	2,4	30	4,8	1,7	0,0003	0,00144	0,00051
		Subkutane Injektion des β -T (70 mg = 25 mg pro kg.)							
	III	Nach 1-	2,4	30	4,8	1,7	0,00035	0,00168	0,0006
	IV	7-	1,9	30	3,8	1,2	0,001	0,0038	0,00135
	V	8-	1,7	30	3,4	1,3	0,0011	0,00374	0,00133
	VI	17-	1,5	40	1,9	0,69	0,001	0,00225	0,0008
	VII	18-	1,3	40	1,9	0,69	0,0011	0,00215	0,00076
	VIII	30-	1,6	60	1,6	0,57	0,0055	0,0088	0,00314
	IX	51-	1,5	90	1,0	0,35	0,005	0,005	0,00178
18. φ 20. III 1924 2,2 kg		Augensymptome, Unruhe, dann krampfartige Bewegungen, grosse Aufregung; „trommelt“; Schwitzen an d. Fusssohlen. Narkose mittelmässig.							
	I	Vor 20-	2,7	60	2,7	1,22	0,0011	0,00297	0,00134
	II	11½-	2,5	60	2,5	1,13	0,0015	0,00375	0,00170
		Subkutane Injektion des β -T (60 mg = 27,0 mg pro kg.)							
	III	Nach 1½-	1,6	40	2,4	1,08	0,0012	0,00288	0,0013
	IV	2½- ₁₂	1,6	45	2,1	0,95	—	—	—

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. Inj. d. β -T (Min.)	Blutfluss (ccm)				Epinephrinabgabe (mg)		
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 ccm	Abgabe pro Min.	
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg
19. ♀ (Schwangerschaft) 22. III 1924 2,6 kg	V	Nach 10-	1,8	60	1,8	0,81	0,0035	0,0063	0,00285
	VI	11-	1,9	90	1,3	0,58	0,0045	0,00585	0,00266
	VII	35-	1,2	60	1,2	0,54	0,0011	0,00132	0,00059
	VIII	55-	1,3	60	1,3	0,59	0,001	0,0013	0,00059
	IX	69-	1,2	90	0,8	0,36	0,003	0,0024	0,00108
	X	82-	1,3	120	0,6	0,27	0,00375	0,00225	0,00102
	Augensymptome. Aufregung und Unruhe, klonische Krämpfe, die Katze knurrt u. winselt; Bäre richten sich steif auf. Nach 10 Min. Ruhe.								
	Unter der seichten Urethannarkose. Cava-Taschen-Operation mit Hilfe der Äthernarkose, dann Äther entfernt.								
	I	Vor 15-	1,7	45	2,3	0,88	0,0025	0,00575	0,0022
	II	5-	1,3	40	1,9	0,73	0,003	0,0057	0,00219
	Subkutane Injektion des β -T (80 mg = 31. mg pro kg.)								
	III	Nach 2-	1,6	60	1,6	0,61	0,006	0,0096	0,00369
	IV	3-	1,2	60	1,2	0,46	0,007	0,0084	0,00323
	V	7½-	1,2	70	1,0	0,39	0,006	0,0061	0,00234
	VI	8½-	1,2	90	0,8	0,31	0,008	0,0064	0,00247
	VII	9-	1,2	120	0,6	0,23	0,015	0,0090	0,00346
	VIII	32-	0,5	120	0,5	0,19	0,01	0,005	0,00192
	Augensymptome. Unruhe, Aufregungen. Narkose seicht.								

Katzen 15 bis 19 unter Urethannarkose.

Aus den oben gegebenen Tabellen geht hervor, dass durch die β -T-Vergiftung die Ausflussgeschwindigkeit des Cava-Taschenblutes meistens eine unverkennbare Erhöhung erfuhr. Jedoch war die Vermehrung nicht in allen Fällen dieselbe, und zwar blieb sie in solchen, wo viel grössere Dose des Giftes gegeben war, aus.

Weiter geht aus der unten gegebenen Tabelle III in klarer Weise hervor, dass die Einwirkung des Giftes auf die Ausflussgeschwindigkeit durch die Cava-Tasche von der beiderseitigen Splanchnicusdurchschneidung nicht beeinträchtigt ist.

Die Erhöhung dauert freilich nur kurze Zeit, das heisst zehn bis fünfzehn Minuten oder etwas mehr, dann macht sich die Verminderung geltend.

Es würde nicht fernliegen, die Vermehrung der Durchströmungsgeschwindigkeit durch die Nebennieren durch die von dem Gifte gleichzeitig hervorgerufene enorme Blutdrucksteigerung und das baldige Ausbleiben der ersten mit Heranziehung der Verengung der

Gefässe im Splanchnicusgebiete,¹³⁾ zu erklären, möge es sich um eine zentrale Einwirkung des Giftes, eine periphere oder beide gleichzeitig handeln.

In Bezug auf den Epinephringehalt des Taschenblutes sei Folgendes in Erwähnung getan: In der Mehrzahl der Fälle der intravenösen Darreichung kam eine unverkennbare, aber ganz vorübergehende Verringerung des Epinephringehaltes im direkten Anschluss der Injektion zur Geltung. Subkutane Injektion von β -T wurde nie mit der baldigen Verminderung des Epinephringehaltes beantwortet, wenngleich die Zeitspanne zwischen der Injektion und demfolgenden Probeaufnahme nur eine oder zwei Minuten betrug.

Alsdann nahm der Epinephringehalt immer mehr zu, mit der einzigen Ausnahme von Katze 12.

Die präformierte Epinephrinabgabe pro Zeiteinheit bei der Katze in Tabellen I u. II entsprach demselben oder ein wenig grösseren Werte, der in unseren früheren Mitteilungen angegebenen ist; dafür soll die Seichtigkeit der Narkose in den vorliegenden Experimenten verantwortlich sein. Sie betrug freilich 0,0006 mg pro kg Körpergewicht und pro Minute, ohne Rücksicht auf die Art der Narkotika.

In der Mehrzahl der Fälle hat die Darreichung des β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorids eine Vermehrung der Epinephrinabgabe zu Folge. Mit den mittleren Gaben des Giftes, d. h. etwa 1 bis 1,5 mg β -T. pro kg Körpergewicht war die Vermehrung einschlägig, während grössere Dosen über 2 mg pro kg eine nicht so bedeutende Beschleunigung der Epinephrinabgabe verursachen konnten. Mit noch grösseren Dosen wie 4,5 mg pro kg oder mehr wurde nicht nur keine Beförderung der Sekretion beobachtet, sondern eher eine ausgesprochene Verminderung derselben mit Sicherheit herausgestellt. Für das letzte Ereignis möge die aussergewöhnliche Verringerung der Ausflussgeschwindigkeit aus der Cava-Tasche, im Vergleich mit den mit einer mässigen Dose des β -T vergifteten Fällen, schuldig sein.

Mit einer passenden Dose setzte die Vermehrung der Epinephrinabgabe bald nach der intravenösen Injektion oder mit einer Latenz von einigen Minuten ein, und schritt mit der Zeit schleichend weiter, um endlich ziemlich hohe Werte zu erreichen. Die Beobachtungsdauer von einer Stunde war gar nicht hinreichend um zu sehen, wann die Vermehrung einem Absinken Platz machen würde. Abgesehen von den Fällen mit verminderter

13) Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, **60**, 347; A. Fröhlich u. S. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, **78**, 291ff.; C. Amsler u. E. P. Pick, Ebenda, 1920, **85**, 70 f.

Epinephrinsekretion, betrug die höchste Epinephrinabgabe nach der Giftinjektion etwa zwei bis sieben Hundert Prozent der präformierten Geschwindigkeit.

Die Katzen, die das Gift unter die Haut erhielten, zeigten auch eine Beschleunigung der Epinephrinsekretion; indessen sei es doch bemerkt, dass die subkutane Applikation des Giftes der intravenösen gegenüber etwas Sonderbares lieferte. Die Sekretion des Epinephrins aus den Nebennieren erreichte ihre Akme etwa in zehn Minuten nach der Injektion, und klang alsdann ab, um in zwei Fällen unter fünf schon nach Ablauf von etwa einer Stunde ihrem präformierten Wert zurückzukommen.

Bald nach der intravenösen Giftdarreichung geben sich die Vergiftungssymptome kund. Es nämlich scheint als ob die klinischen Vergiftungssymptome etwas der Vermehrung der Epinephrinabgabe vorangehen. Kurz darauf hat man den Eindruck gewonnen, als ob die Mehrabgabe des Epinephrins mit den Aufregungen einhergeht, aber nur in vorübergehender Weise. Trotz des Ausbleibens der Aufregungen und Wiederherstellung der ruhigen Atmung nach mehreren Minuten, wurde die Mehrsekretion des Epinephrins weiter fortdauernd bestehend gefunden.

Dass beim Gebrauch einer übermässigen Dose des β -T die hyperthermische¹⁴⁾ sowie blutdrucksteigernde¹⁵⁾ Wirkung des Giftes nicht zur Erscheinung, wie üblich, kommt, ist eine bekannte Tatsache.¹⁴⁾ Etwas Ähnliches ist von der zuckertreibenden Wirkung des Giftes aus der Froschleber¹⁶⁾ und von dem Einfluss auf den isolierten Kaninchendarm und -uterus gesprochen.¹⁷⁾

Da es mit Sicherheit bewiesen ist, dass β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid die Mehrausgabe des Epinephrins verursachen kann, scheint es mir angebracht, bei der Beurteilung der mannigfaltigen peripherischen Wirkungen des Giftes in vivo auf diese Wirkungsweise Rücksicht zu nehmen. Solange aber an der Wirklichkeit der peripherischen Reizungen gar kein Zweifel vorhanden ist, lässt sich auch nicht ausschliessen, dass Epinephrin, das durch die Giftdarreichung in gewissermassen vergrösserten Mengen herausfliesst, bei der Entfaltung der peripherischen Wirkungen des Giftes irgend eine Rolle spielen würde.

Re-injektion des β -T: Hinsichtlich eines sonderbaren Verhaltens des Giftes, nämlich der völligen oder fast kompletten Unwirksamkeit der zweiten

14) R. Stern, Virchows Arch., 1889, 115, 25.

15) Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, 60, 352.

16) Suke. Morita, Ebenda, 1915, 78, 255 f u. 257 f.

17) Hisa. Tanaka, Okayama Igakkwai Zasshi, 1925, 451.

Injektion desselben, was von den blutdrucksteigernden¹⁸⁾ sowie hyperthermischen¹⁹⁾ Wirkungen vielfach gearbeitet worden ist, nahm ich einen Versuch vor, dessen Ausfall also der Vermutung entsprach. Bei Katze 4 (Tabelle I) wurde eine zweite Injektion von der gleichen Gabe wie die erste, welche eine unverkennbare Hypersekretion hervorrief, ausprobiert, etwa fünfzig Minuten nach der erstmaligen Injektion. Diesmal blieb die Hypersekretion des Epinephrins aus. Die Epinephrinkonzentration des Taschenblutes blieb ganz unverändert, während die Ausflussgeschwindigkeit eine Verminderung erfuhr; infolgedessen nahm die Epinephrinabgabe pro Zeiteinheit eher ab. Die Frage, ob diese Verminderung mit der Blutdrucksenkung, die durch Cloetta und Waser bei der zweiten Gabe des β -T zur Beobachtung kamen,²⁰⁾ gleichgestellt werden soll, lasse ich vorläufig offen bleiben.

Einfluss der Narkose auf die epinephrintreibende Wirkung des β -T: Dass β -T das mehr oder weniger tief narkotisierte Tier in grosse Aufregungen versetzen kann, ist schon eingangs erwähnt worden. Dass die Narkose die körpertemperatursteigernde Wirkung unterdrücken kann, ist auch sicher festgestellt.²¹⁾

Andererseits ist der hemmende Effekt der Narkose auf die reflektorische Epinephrinsekretion von Kodama in klarer Weise demonstriert.²²⁾ Daher ist es nicht ohne Bedeutung, eine diesbezügliche Erfahrung hier vorzustellen. Bei Katze 6 (Tabelle 1), die auf die Giftdarreichung mit einer Hypersekretion des Epinephrins reagierte, wurde Äther in sehr konzentrierter Form gegeben, durch Schliessung der Luftöffnung der Woulffschen Flasche. Diese Manipulation wurde mit einer Verminderung der Epinephrinabgabe beantwortet. Es sei übrigens doch bemerkt, dass die Narkose selbst für die Unwirksamkeit der grösseren Gabe des Giftes nicht schuldig war. Es geht aus den Experimenten an Katzen 13 u. 14 (Tabelle I) hervor, bei welchen die Narkose absichtlich nach der Vollendung der Cava-Tasche viel seichter ausgewählt wurde, und dessenungeachtet keine nennenswerte Vermehrung der Epinephrinsekretion durch β -T hervorgerufen wurde.

18) F. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, **42**, 431; Jonescu, Ebenda, 1909, **60**, 354.

19) H. Schut, Beitr. Klin. Tuberk., 1915, **35**, 75.

20) M. Cloett u. E. Waser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, **73**, 398.

21) M. Mutch u. M. S. Pembrey, J. Physiol., 1911(-12), **43**, 119f.

22) Sakuji Kodama, Tohoku J. Exp. Med., 1924, **4**, 601; J. Biophysics, 192(3), 4(-6), 1, 79; Tohoku J. Exp. Med., 1924, **4**, 149 u. 157.

B. Einfluss des β -Tetrahydronaphthylamins auf die Epinephrinabgabe bei den beiderseitig splanchnektomierten Katzen.

Die befördernde Einwirkung des β -Tetrahydronaphthylaminhydrochlorids auf die Epinephrinabgabe wurde oben einer eingehenderen Besprechung unterzogen. Es drängt sich nun die Frage auf, ob das Gift den zentralen Mechanismus oder die peripherische Einrichtung oder alle beide angreift, zumal es als wohl sicher festgestellt ist, dass β -T recht verschiedene Einwirkung unabhängig vom Zentralnervensystem entfalten kann.²³⁾

Die Angaben dass dem Kaninchen, dessen zentraler Mechanismus für die Körpertemperaturregulation operativ ausgeschaltet war, die Fähigkeit der Verabfolgung des β -T mit der Körpertemperatursteigerung zu reagieren vollständig verloren gegangen ist,²⁴⁾ wurden von Isenschmid nachträglich in Abrede gestellt.²⁵⁾ Ferner scheint es mir, wenn auch einige Beobachter in den Wärmezentren selbst den Angriffspunkt des β -T gefunden zu haben meinen,²⁶⁾ dass den Angaben doch nicht allzuviel Beweiskraft zugesprochen werden dürfte.

Der in Rede stehenden Frage näher zu treten, stellte ich die in der beiliegenden Tabelle II zusammengefassten Experimente an, die nur insofern von den oben zitierten abweichen, dass die beiderseitigen Splanchnici vor der Herstellung der Cava-Tasche durchschnitten wurden.

Bei den doppelseitig splanchnektomierten Katzen kamen die Vergiftungserscheinungen des β -T in etwas beschränktem Masse zur Geltung, im Vergleich mit den nicht denervierten. Die Augensymptome wurden jedoch bei jedem Tier hervorgerufen gefunden.

Was die Ausflussgeschwindigkeit aus der Cava-Tasche betrifft, so bieten die Resultate nirgends Abweichungen von den bei normalen Katzen. Mit den mässigen Dosen von β -T vermehrte sich die Ausflussgeschwindigkeit aus der Cava-Tasche oder blieb unverändert, während sie durch Applikation von grösseren Mengen des Giftes stark vermindert gefunden war.

23) R. Stern, Virchows Arch., 1889, **115**, 14; Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, **60**, 345; Isenschmid, Münch. m. W., 1914, **61**, 1756; C. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, **85**, 70 f.; R. Isenschmid, Ebenda, 1920, **85**, 271.

24) I. Ott u. J. S. Scott, J. Exp. Med., 1907, **9**, 671; J. Citron u. E. Leschke, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther., 1913, **14**, 388 f.

25) R. Isenschmid, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, **85**, 282.

26) G. P. Sacharoff, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther., 1910, **7**, 225; H. G. Barbour u. E. S. Wing, J. Pharm. Exp. Ther., 1913, **5**, 105; M. Cloetta u. E. Waser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, **73**, 436; Masa. Hashimoto, Ebenda, 1915, **78**, 405 f.

Die Cava-Taschenproben, welche aus den doppelseitig splanchnektomierten Katzen und zwar vor der Giftverabfolgung aufgenommen wurden, enthielten keine messbare Menge von Epinephrin, was auch mit den früheren Beobachtungen von uns in Einklang steht.²⁷⁾

Beispiel IV.

28. VII. 1925. Katze Nr. 22. ♂ . 3,11 Kg.

Zeit	Zimmer- temperatur (°C)	Körper- temperatur (°C)	Atmungszahl pro Min.	Herzschlagzahl pro Min.	Kornealreflex	Ohrmuschel- reflex	Bemerkungen
1:15 p.m.	25,0		72	204	+	+	Unter der Äthernarkose auf- gebunden.
1:17							Kanülen in r. Jugularvene und Trachea, dann Äther mit- telst Woulff'schen Fläche.
1:33							Beiderseitige Splanchnektomie, dann Cava-Tasche mit Un- terbindung von A. coeliaca u. A. mes. sup.
2:00	25,0	38,0	120	240	+	+	Thermometer unter der Brust- haut.
2:12							Cava-Taschenprobe I.
2:20							Intravenöse Injektion von 1 ccm 0,5%iger β -T-Lösung (= 5 mg = etwa 1,6 mg pro kg.) Sobald nach d. Injektion Stillstand der Atmung, künstliche Atmung. Nach 3 Minuten spontane At- mung. Spitzenstoss kräftig u. regelmässig. Mydriasis, Exophthalmus. Erweite- rung der Lidspalte, Kontrak- tion der Blinzhaut deutlich.
2:26							Cava-Taschenprobe II.
2:28	25,0	38,0	60	252	+	+	
2:36							Cava-Taschenprobe III.
2:41	25,0	37,5	54	264	—	+	Augensymptome deutlich.
2:51							Cava-Taschenprobe IV.
2:57	26,0	38,0	78	276	—	+	Tier ruhig, etwas schwach.
2:58							Äther entfernt.
3:12							Cava-Taschenprobe V.
3:15	26,0	37,5	120	276	+	+	Narkose leicht.
3:18							Nebennieren herausgenommen.
3:22							Letzte Blutaufnahme aus Aorta.

27) Tadashi Sugawara, Tohoku J. Exp. Med., 1925, 6, 447 ff.

Fig. 4. a. * II=III=indifferentes Blut.

Fig. 4. b. IV=V=indifferentes Blut. $V > 0,00005$ mg.

Fig. 4. c. I=II=indifferentes Blut.

Fig. 4. d. III=IV=II=I $< 0,00005$ mg.

Blutfluss, Epinephrinkonzentration und Epinephrinabgabe pro Minute pro Tier und pro kg. Körpergewicht sind in Tabelle III und residueller Epinephringehalt der Nebennieren in Tabelle IV, B aufgetragen.

*) Siehe die Fussnote auf S. 374.

Nr. der Katze	Nr. der C. T. Probe	Zeit v. u. n. d. Inj. d. β -T (Min.)	Blutfluss (ccm)				Epinephrinabgabe (mg)		
			Menge	Dauer d. Sammlung (Sek.)	Menge pro Min.		Menge in 1 ccm	Abgabe pro Min.	
					pro Tier	pro kg		pro Tier	pro kg
3,8 kg (Äther)	II	Nach							
	III	4-	3,2	60	3,2	0,84	fast 0		
	IV	26-	3,8	60	3,8	1,00	fast 0		
	V	48-	2,8	60	2,8	0,74	fast 0		
	V	68-	1,7	60	1,7	0,45	<0,0001		
Augensymptome deutlich; sonstige Erscheinungen —. Narkose tief.									
24. 5 22. V. 1924 3 kg (Urethan)	I	Vor							
	II	13-	1,3	30	2,6	0,87	<0,0001		
	II	10-	2,4	60	2,4	0,8	<0,0001		
	Intravenöse Injektion des β -T (10,0 mg = 3,2 mg pro kg). Atemstillstand, künstliche Atmung; bald spontane Atmung.								
	III	Nach							
	IV	1-	0,5	90	0,3	0,1	$\approx$ 0,00015	$\approx$ 0,00005	$\approx$ 0,000015
	V	11½-	1,1	90	0,7	0,24	<0,00010		
	V	21-	0,6	60	0,6	0,2	$\approx$ 0,00010	$\approx$ 0,00006	$\approx$ 0,000020
	Narkose seicht. Augensymptome, leichte Unruhe u. leichte klonische Krämpfe positiv.								
	I	Vor							
25. 8 20. V. 1924 3,9 kg (Urethan)	II	15-	1,1	30	2,2	0,56	unmessbar		
	II	14½-	2,9	60	2,9	0,74	"		
	Intravenöse Injektion des β -T (15,0 mg = 3,81 mg pro kg). Atemstillstand, künstliche Atmung; bald spontane Atmung.								
	III	Nach							
	IV	1-	1,2	180	0,3	0,08	unmessbar		
	V	4-	1,0	150	0,4	0,1	"		
	V	15-	1,0	120	0,5	0,13	"		
	VI	28-	1,8	200	0,5	0,13	"		
	VII	43-	1,0	180	0,3	0,08	"		
	Narkose seicht. Augensymptome deutlich, Unruhe +, sonstige Erscheinungen —.								

Die Vergiftung übte nun in der Tat gar keinen bemerkbaren Einfluss auf die Epinephrinabgabe aus. Die Cava-Taschenproben nach der Giftdarreichung verhielten sich dem Kaninchendarmstück gegenüber wie die Proben vor der Vergiftung oder so gut wie das indifferente Blut; nämlich Epinephrin war in dem Nebennierenblute der mit β -T vergifteten Katze nicht nachweisbar.

Während die Cava-Taschenproben von Katze 24, die vor der Giftinjektion aufgefangen wurden, nur Spur von Epinephrin enthielten schienen die Proben, die nach der Vergiftung entnommen wurden, ein wenig mehr davon zu zeigen; doch war bei ihr, dank der Verminderung der Ausflusgeschwindigkeit aus der Cava-Tasche, auch keine Vermehrung der Epinephrinabgabe nachweisbar.

Demnach wäre also die Splanchnicusdurchschneidung imstande, die Vermehrung der Epinephrinabgabe durch β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid vollständig zu beseitigen.

C. Einfluss des β -Tetrahydronaphtylamins auf den Epinephringehalt der Nebennieren.

Nach Abschluss der eigentlichen Cava-Taschenexperimente wurden die beiden Nebennieren sofort herausgenommen, abpräpariert und gewogen. Die Bestimmung des Epinephrins erfolgte auf colorimetrischem Wege und zwar durch Anwendung von der Kodamaschen Modifikation der Methode von Folin, Cannon und Denis.

Tabelle IV.

Einfluss der Injektion des β -T auf den Epinephringehalt der Nebennieren.

(A)

Nr. der Katze	Datum des Versuches	Geschlecht u. Narkose	Körpergewicht (kg)	Nebennieren	Gewicht der Nebennieren (g)	Nebennierengewicht pro kg d. Körpergewichtes (g)	Epinephringehalt der Nebenniere (mg)	Epinephringehalt der Nebenniere pro g des Neben- nierengewichtes (mg)	Epinephringehalt der Nebennieren pro kg d. Körpergewichtes (mg)
1.	12. V. 1925	♀ Ä§	2,77	l. r.	0,225 0,240	0,081 0,087	0,215* 0,172	0,95 0,77	0,077 0,062
2.	16. V. 1925	♂ Ä§	2,68	l. r.	0,265 0,255	0,099 0,095	0,250* 0,227	0,94 0,89	0,093 0,084
3.	14. VI. 1924	♀ Ä	2,75	l. r.	0,284 0,304	0,103 0,110	0,282 0,322	0,99 1,05	0,103 0,120
4.	13. V. 1924	♂ U	2,67	l. r.	0,289 0,294	0,108 0,110	0,152 0,149	0,52 0,51	0,056 0,055
5.	26. VI. 1924	♀ U	2,96	l. r.	0,225 0,225	0,075 0,075	0,158 0,150	0,70 0,66	0,053 0,050
6.	16. VI. 1925	♂ Ä	2,54	l. r.	0,265 0,275	0,104 0,108	0,12 0,14	0,45 0,50	0,047 0,055
7.	19. V. 1925	♂ U§	3,80	l. r.	0,33 0,37	0,086 0,097	0,185 0,156	0,56 0,42	0,048 0,041
8.	2. VI. 1925	♀ U§	2,40	l. r.	0,23 0,21	0,095 0,087	0,128 0,128	0,56 0,60	0,053 0,053
9.	15. V. 1924	♂ Ä	4,50	l. r.	0,404 0,414	0,089 0,092	0,238 0,212	0,58 0,51	0,052 0,047
10.	6. VI. 1925	♂ U	3,00	l. r.	0,190 0,195	0,053 0,065	0,110 0,100	0,57 0,51	0,036 0,033
11.	17. VI. 1924	♀ Ä	2,83	l. r.	0,274 0,299	0,096 0,105	0,275 0,250	1,00 0,86	0,097 0,089
15.	15. III. 1924	♂ U	3,66	l. r.	0,295 0,300	0,080 0,081	0,185 0,192	0,62 0,64	0,050 0,052
16.	18. III. 1924	♀ U	1,58	l. r.	0,130 0,130	0,082 0,082	0,071 0,075	0,54 0,57	0,044 0,047

Nr. der Katze	Datum des Versuches	Geschlecht u. Narkose	Körpergewicht (kg)	Nebennieren	Gewicht der Nebenniere (g)	Nebennierengewicht pro kg d. Körpergewichtes (g)	Epinephringehalt der Nebenniere (mg)	Epinephringehalt der Nebenniere pro g des Neben- nierengewichtes (mg)	Epinephringehalt der Nebennieren pro kg d. Körpergewichtes (mg)
17.	7. VI. 1924	♂ U	2,80	l.	0,16	0,057	0,175	1,09	0,062
				r.	0,165	0,058	0,175	1,06	0,062
18.	20. III. 1924	♀ U	2,21	l.	0,14	0,063	0,116	0,82	0,052
				r.	0,15	0,067	0,100	0,66	0,044
19.	22. III. 1924	♀ U	2,57	l.	0,20	0,078	0,113	0,56	0,043
				r.	0,21	0,081	0,089	0,42	0,034
Durchschnitt :			2,857	l.	0,244	0,0835	0,165	0,68	0,057
				r.	0,252	0,087	0,160	0,64	0,056
				l.+r.	0,496	0,1705	0,325	0,66	0,113

(B)

Nr. der Katze	Datum der Versuches	Geschlecht u. Narkose	Körpergewicht (kg)	Nebennieren	Gewicht der Nebenniere (g)	Nebennierengewicht pro kg d. Körpergewichtes (g)	Epinephringehalt der Nebenniere (mg)	Epinephringehalt pro g des Neben- nierengewichtes (mg)	Epinephringehalt pro kg des Körpergewichtes (mg)
12.	23. VI. 1925	♀ A	2,3	l.	0,17	0,073	—	—	—
				r.	0,18	0,078	—	—	—
13.	19. VI. 1924	♀ A	2,78	l.	0,240	0,086	0,200	0,83	0,071
				r.	0,245	0,088	0,233	0,95	0,083
14.	21. VI. 1924	♀ U	2,30	l.	0,23	0,10	0,232	1,00	0,100
				r.	0,225	0,098	0,238	1,05	0,103
20.	24. V. 1924	♂ U	3,47	l.	0,354	0,102	0,222*	0,62	0,064
				r.	0,324	0,093	0,212*	0,65	0,061
21.	3. VII. 1924	♀ Ä	2,52	l.	0,274	0,109	0,250*	0,85	0,099
				r.	0,304	0,120	0,250*	0,82	0,099
22.	28. VII. 1925	♂ Ä§	3,11	l.	0,24	0,077	0,242*	1,08	0,077
				r.	0,28	0,090	0,255*	0,91	0,082
23.	28. VII. 1925	♂ Ä§	3,80	l.	0,38	0,100	0,357*	0,94	0,094
				r.	0,39	0,102	0,332*	0,85	0,087
24.	22. V. 1924	♂ U	3,04	l.	0,244	0,082	0,232*	0,95	0,076
				r.	0,284	0,093	0,222*	0,79	0,073
25.	20. V. 1924	♂ U	3,93	l.	0,209	0,053	0,25*	1,19	0,063
				r.	0,204	0,056	0,25*	1,22	0,063
Durchschnitt :			3,027	l.	0,271	0,088	0,248	0,93	0,080
				r.	0,281	0,092	0,249	0,905	0,081
				l.+r.	0,552	0,180	0,497	0,92	0,161

§ Die Nebennieren vor der letzten Blutaufnahme aus der Aorta herausgenommen.

* Splanchnektomiert. Ä: Unter Äthernarkose. U: Unter Urethannarkose.

Die Resultate wurden in der oben gegebenen Tabelle aufgetragen; davon besteht A aus den Fällen, in denen die Mehrabgabe des Epinephrins durch die Giftwirkung nachgewiesen war, während bei den übrigen Katzen (B) die Epinephrinsekretion keine Vermehrung erlitt. Bei Katzen 1 u. 2 war der linksseitige Splanchnicus vor der Herstellung der Cava-Tasche durchschnitten und bei letzteren sechs Katzen (20–25) wurde beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung im Anschluss der Laparotomie ausgeführt. Die Nebennieren von vier Tieren (1, 2, 7 u. 8) wurden vor der letzten Blutaufnahme aus der Aorta herausgenommen.

Die Zahlen betreffs des Epinephrins auf der Tabelle IV A stimmen mit denen bei den Katzen in den früheren Mitteilungen von uns,²⁸⁾ welche mit der Einwirkung der sensorischen Reizung oder mit der Nikotininjektion behandelt wurden, so gut wie vollständig überein. Bei ihnen fanden dieselben Arten der Narkose, dieselben Operationen und dieselbe Bestimmungsmethode (Kodamasche Modifikation) ihre Anwendung.

Aus einem Vergleich der Daten der beiden Tabellen (A u. B) geht ohne Schwierigkeit hervor, dass die Nebennieren der Katzen, bei welchen entweder durch die beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung oder durch Anwendung von viel grösseren Dosen des Giftes gar keine Vermehrung der Sekretion zu Tage kam, eine grössere Menge des residualen Epinephrins enthielten.

Bei der Sachlage, das heisst, bei der grossen Kompliziertheit der Versuchsbedingungen will ich mir eine einschlägige Folgerung über die Einwirkung des Giftes auf die Nebenniere *in vivo* zu machen vorbehalten; jedoch liegt die Annahme nicht so fern dass β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid auf den Epinephringehalt der Nebenniere der Katze auf dem nervösen Wege vermindern wirke, was ja eine Bestätigung der Beobachtungen bei der Katze von Elliott, und von Stewart und Rogoff bedeutet.

IV. Zusammenfassung.

Bei den vorliegenden Experimenten wurde das Nebennierenblut aus der „Cava-Tasche“, welche bei der mit Äther oder Urethan narkotisierten Katze hergestellt ist, herausgenommen. Der Epinephringehalt des Nebennierenblutes wurde mittelst der Kaninchendarmmethode bestimmt.

(1) Alizyklisches β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid ruft bei der so narkotisierten Katze eine Mehrabgabe des Epinephrins hervor.

(2) Die Splanchnicusdurchschneidung hebt die Epinephrinabgabe durch β -Tetrahydronaphtylaminhydrochlorid vollständig auf.

28) Sakuji Kodama, Tohoku J. Exp. Med., 1923, 4, 235 f; Tadashi Sugawara, Ebenda, 1925, 6, 457.