

Weitere Beiträge über die Wirkung des Cholins (Cholinchlorhydrat) auf den Blutdruck.

Von

Emil Abderhalden und Franz Müller.

(Aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule und dem tierphysiologischen Institut der landwirtschaftlichen Hochschule, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 7. August 1911.)

Vor etwas mehr als Jahresfrist hatten wir die Resultate mitgeteilt, die sich bei der Injektion von synthetisch dargestelltem Cholinchlorhydrat ergeben hatten.¹⁾ Das Präparat war von dem einen von uns (Abderhalden) selbst gewonnen worden. Wir fanden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (mehr als 100 Einzelinjektionen) als Effekt: Blutdrucksenkung. Zweimal folgte auf die Senkung eine schnell vorübergehende Steigerung (Fall II und V). Dabei konnten als eventuelle Ursache der Drucksteigerung Unruhe des Tieres oder fibrilläre Muskelzuckungen angesprochen werden. Nur eine wirkliche Ausnahme zeigte sich: bei einem Hund wirkten drei aufeinander folgende Cholininjektionen in gleicher Weise intensiv blutdrucksteigernd (das Rückenmark war zerstört und der Blutdruck stand schon zu Beginn des Versuches ziemlich tief). Diese Steigerung trat sowohl nach Injektion des selbst dargestellten, wie nach der eines von Merck-Darmstadt bezogenen Präparates ein. Stets war das salzsaure Salz injiziert worden. Die eingehende Analyse der Cholinwirkung, welche der eine von uns (Müller) ausführte,²⁾ ergab, daß das Cholin außer einer Schädigung des

¹⁾ Emil Abderhalden und Franz Müller, Die Blutdruckwirkung des reinen Cholins, Diese Zeitschrift, Bd. 65, S. 420, 1910. — Ferner Sitzung der physiol. Ges. Berlin, 6. Mai 1910.

²⁾ Franz Müller, Beiträge zur Analyse der Cholinwirkung, Pflügers Archiv, Bd. 134, S. 289, 1910.

Herzens auch peripher Gefäßerweiterung hervorruft. Dies ließ sich mit Sicherheit bei dem Studium künstlich durchbluteter, überlebend erhaltener Organe feststellen. Aber auch Gefäßverengerung wird durch Cholin hervorgerufen. Sie tritt allein hervor, wenn vorher Atropin injiziert wird. Auch diese Umkehr von Erweiterung der Strombahn in Verengerung ließ sich am überlebenden Organ demonstrieren. Der eine von uns (Müller) äußerte daher die Vermutung, daß das Cholin sowohl erweiternde wie verengernde Elemente in der Gefäßwand errege, daß die Erweiterung bei kleinen, gerade deutlich wirksamen Mengen (etwa 1 mg pro Kilogramm) überwiege, durch Atropin aber beseitigt werde, und daß so der gefäßverengernde Effekt allein zum Vorschein komme.

Da man im allgemeinen als typische Blutdruckwirkung eines Stoffes diejenige bezeichnet, die ohne sonstige Veränderungen der Zirkulationsverhältnisse des Tieres und durch minimal wirksame oder höchstens ein wenig größere Mengen zustande kommt, so sprachen wir davon, daß die typische Cholinwirkung die Blutdrucksenkung sei.

Zur gleichen Zeit mit unserer ersten Mitteilung¹⁾ erschien eine vorläufige Veröffentlichung von Pal,²⁾ der mit von den Höchster Farbwerken hergestelltem Cholinchlorhydrat arbeitete. In seinen Versuchen erzeugte Cholin eine kurze Blutdrucksenkung, an die sich ein Anstieg anschloß. Der Ausfall der Reaktion sei von der Narkose, aber auch von der Dose abhängig, da bei den kleinsten Dosen eine pressorische Wirkung oft garnicht zum Vorschein komme. Die Wirkung auf das Herz, insbesondere auf die peripherischen Vagusenden sei inkonstant. Pal hat also als typische Wirkung in unserem Sinne, d. h. als Wirkung kleiner, deutlich wirksamer Mengen Senkung des Blutdrucks beobachtet.

Auch R. Hunt sah bei seinen überaus zahlreichen Untersuchungen an beinahe 200 verschiedenen Cholinderivaten (auch er benutzte natürlich nur die haltbaren salzsauren Salze) regel-

¹⁾ l. c.

²⁾ J. Pal. Zur Kenntnis der Cholinwirkung, Zentralblatt für Physiologie, 1910, Bd. 24, Nr. 1, S. 1 (10. März).

mäßig nur die Blutdrucksenkung.¹⁾ Etwa im gleichen Sinne fielen Beobachtungen von Mendel und Underhill aus.²⁾

Nun erschien im Dezember 1910 eine Mitteilung von Popielski,³⁾ die sich mit unseren Ergebnissen beschäftigt, sich aber nur auf das Referat im Zentralblatt für Physiologie bezieht. Popielski sagt: «Auf Grund Ihrer Untersuchungen führen die Autoren (sc. wir) Ergebnisse an, die mit den von Modrakowski⁴⁾ für das zersetzte oder verunreinigte Cholin erhaltenen Resultaten übereinstimmen. Da die Autoren jedoch die von Modrakowski für das reine Cholin festgestellte Blutdruckerhöhung (außer den Versuchen an 3 Tieren) nicht erhielten, behaupten sie, daß durch die Arbeit von Dr. Modrakowski «große Verwirrung in das Cholingebiet kam».

Ferner (S. 926): Franz Müller könnte von einer zweifachen Wirkung seines Cholins (die mit der des unreinen

¹⁾ R. Hunt und R. de Taveau, On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of Choline and analogous compounds, The Journal of Pharmacol. and experim. Therap., Bd. 1, S. 303, 1909.

²⁾ L. B. Mendel und F. P. Underhill, The physiological action of Cholin, Zentralbl. f. Physiol., Bd. 24, Nr. 7 (25. Juni 1910), S. 251. Sie sagen auf S. 253: The physiological injections were made intravenously in cats and dogs during ether anaesthesia. The uniform result was a rapid, brief fall in pressure, succeeded by a more gradual return to normal, and not infrequently a subsequent slight rise above the normal level. After atropinisation the fall never took place.

Even with large doses of cholin (sc. salzsaures Salz) the profound depressor effects figured by Modrakowski and others for commercial cholin products could never be obtained. Neither did we fail to get the same picture after each of the frequently repeated injections, although Modrakowsky showed in his experiments that the alleged contaminating substance „ist offenbar nur in ganz geringer Menge gegenwärtig; denn bei rasch hintereinander erfolgenden Injektionen vermag die blutdrucksteigernde Cholinwirkung doch durchzudringen.“ — — —

A prolonged fall of pressure could never be obtained even with large doses of our preparations.

³⁾ L. Popielski, Über die Blutdruckwirkung des Cholins, Zentralblatt f. Physiol., Bd. 24, Nr. 20, S. 925.

⁴⁾ G. Modrakowski, Über die physiolog. Wirkung des Cholins, Pflügers Archiv, Bd. 124, S. 601, 1908.

Merckschen Präparates identisch ist) reden, wenn es nicht Tatsache wäre, daß man aus dem käuflichen Cholin reines Cholin erhalten kann, das den Blutdruck nur erhöht.»

Popielski bezieht die von uns beobachtete Doppelwirkung auf das Vorhandensein zweier vollständig verschiedener Körper in unserem Cholin und verteidigt damit von neuem die Ansicht, die in der in seinem Institut gemachten Arbeit von Modrakowski¹⁾ niedergelegt ist. Er fährt dann fort (S. 927): «Bei der Wiederholung unserer Versuche hätten E. Abderhalden und Fr. Müller für die gleiche Reinheit des Präparates wie andere Forscher sorgen sollen,» und schließt (S. 927): Die Nichteinhaltung dieser Prinzipien ergibt unreines Cholin, was auch E. Abderhalden und Fr. Müller mit ihrer Arbeit feststellten.»

Zu diesen Angaben ist zunächst zu bemerken:

Wir hätten wohl erwarten dürfen, daß Popielski bei seiner Kritik unserer sich auf ein recht ausgedehntes Untersuchungsmaterial stützender Versuche nicht bloß ein gekürztes Referat, sondern die Originalarbeiten berücksichtigt. Er hätte sich dann überzeugt, daß durch Cholin die Erweiterung der Blutgefäße nicht bloß im Stadium der Verlangsamung der Herzschläge beim intakten Tier, sondern auch bei künstlicher Durchblutung, also ohne Beeinflussung des Herzens hervorgerufen wird. Eine derartige Feststellung kann man nicht als «indirekten» Beweis einer Gefäßerweiterung ansehen. Eine Widerlegung unserer Befunde hätte demnach nur durch in gleich exakter Weise ausgeführte Versuche herbeigeführt werden können. Ferner haben wir eine Blutdrucksteigerung nicht in Versuchen an 3 Tieren, sondern, wie auch im Referat gesagt, «nur bei einem Tier mit drei Injektionen im Gegensatz zu im ganzen über 100 Injektionen beobachten können».²⁾ Popielski erwähnt aber nicht, daß diese Steigerung, wie schon oben gesagt, in gleicher Weise durch unser selbst dargestelltes und durch das Mercksche Cholinchlorhydrat herbeigeführt wurde. Mit der freien Cholinbase, mit der Modrakowski im Ex-

¹⁾ l. c.

²⁾ Verhandlungen der physiol. Gesellschaft Berlin, 1910, S. 11.

periment I, II, V und XIII arbeitete, haben wir selbstverständlich nicht gearbeitet, da die freie Base nach allgemeinen Erfahrungen nicht beständig ist.

Was weiter die Beanstandung der Reinheit des von dem einen von uns (Abderhalden) hergestellten Cholinchlorhydrats betrifft, so ist hervorzuheben, daß das Präparat nach der von Modrakowski¹⁾ gegebenen Vorschrift, d. h. über das Platinsalz gereinigt worden ist. Unsere Präparate waren schon von vorneherein so rein, daß wir in keinem Falle bei den eigenen Präparaten verschiedene Krystallformen beobachten konnten. Unsere chemischen Beobachtungen decken sich mit denen Lohmanns (l. c. S. 6 ff.). In unserer ersten Mitteilung ist klar und deutlich zum Ausdruck gebracht, daß wir stets nur die ersten Krystallfraktionen zu unseren Versuchen verwendet haben, obwohl wir aus der Mutterlauge immer noch Krystalle von einheitlichem Aussehen und der Zusammensetzung des Platinsalzes des Cholinchlorhydrats erhalten konnten. Modrakowskis Vorschrift beweist nur, daß er von außerordentlich unreinem Material ausgegangen ist.

Wenn Popielski außerdem die vorläufige Mitteilung von Pal (l. c.) und die kurzen Diskussionsbemerkungen von R. Müller²⁾ (Elberfeld) sowie die Mitteilung Boruttaus²⁾ zu seinen Gunsten verwertet, so hat er dazu kein Recht, da diese Autoren nicht angegeben haben, wie hohe Dosen Cholin sie verwendet haben. Pals Angaben sind überdies keine Stütze der Modrakowskischen Auffassung und von Popielski unrichtig verwertet worden.

Obwohl wir durch die vorliegenden Arbeiten und genaue Durchsicht der einzelnen Versuche von Modrakowski trotz der Einwände Popielskis eigentlich überzeugt waren, daß die Verschiedenheiten in der Blutdruckwirkung nicht auf Verunreinigungen des verwendeten Cholins, sondern auf Verschiedenheiten in der Versuchsmethodik, der verwandten Dosis und darauf beruhen, daß Cholinbase und salzsaures Salz bei Modrakowski ohne besondere Berücksichtigung der verschiedenen

¹⁾ l. c. S. 619.

²⁾ Zentralbl. f. Physiol., Bd. 23, S. 291—293, 1909.

Haltbarkeit verwendet sind, sahen wir uns durch Popielskis Angriffe doch bewogen, die Frage noch einmal selbst experimentell zu prüfen.

Inzwischen ist dann die eingehende Veröffentlichung von Lohmann über seine ausgedehnten Beobachtungen mit Cholin erschienen.¹⁾ Er unterwirft die Arbeit Modrakowskis einer eingehenden Kritik. Lohmann sagt unter anderem (S. 18): «Dann finden wir noch eine Angabe, die mich sehr bedenklich gestimmt hat: Modrakowski schreibt (S. 627): «In der Tat wiesen meine Lösungen Pilzwucherungen auf, sodaß ich gezwungen war, dieselben von der Injektion zu filtrieren.» «Es gibt wohl nicht viele Physiologen, die mit derartigen Präparaten Versuche anstellen, daraus bindende Schlüsse ziehen und denjenigen, die andere Resultate gefunden haben, vorwerfen, sie hätten mit verunreinigten Substanzen gearbeitet! Auch die Methodik ist unzulänglich. Mit Vorliebe wird zu den Versuchen Curare angewandt, das doch wegen seiner den Ammoniumbasen verwandten Wirkung von vornherein ausscheiden sollte. In Kontrollversuchen wiederum wird Urethan benutzt.»

Lohmann selbst hält die Annahme Modrakowskis, daß «wirklich reines» Cholin den Blutdruck nicht herabsetzt, sondern Steigerung bewirkt, durch die in der letzten Zeit erschienenen Arbeiten, besonders die von uns, für hinreichend widerlegt (S. 4). «Modrakowski behauptet, wirklich reines Chlorinchlorid setze den Blutdruck nicht herab, sondern bewirke eine Steigerung desselben. Wenn auch wohl die Annahme Modrakowskis durch zahlreiche, in der letzten Zeit erschienene Arbeiten, besonders die von Abderhalden und Müller hinreichend widerlegt erscheinen dürfte, so möchte ich doch, da noch einige Punkte der Aufklärung bedürfen, und da ich persönlich angegriffen bin, mich zu der Arbeit Modrakowskis äußern.»

Lohmanns Ergebnis lautet (S. 12): «Meist tritt nach Cholininjektion Blutdrucksenkung ein. In einigen Fällen nach vorausgegangener mehrfacher Injektion auch Steigerung.» Während er die Frage, daß die typische Wirkung kleiner, sicher wirk-

¹⁾ A. Lohmann, Über einige Bestandteile der Nebennieren, Schilddrüsen und Hoden. Zeitschrift f. Biologie. 1911. Bd. 56, Sep.-Abdr.

samer Mengen von Cholin die Blutdrucksenkung sei, somit als gelöst erachtet, glaubt er über die Gründe, welche die Steigerung hervorbringen, bis jetzt eine befriedigende Antwort nicht geben zu können. Auch diese Frage wird, wie wir hoffen, durch die folgenden Auseinandersetzungen geklärt werden.

Unsere neuen Versuche sind in den beiden Texttabellen I und II enthalten. Die Injektionen wurden immer in die Schenkelvene gemacht, das Cholinchloridpräparat befand sich zu 0,1 g in Glasröhrchen eingeschmolzen und wurde in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung erst, nachdem alle Vorbereitungen getroffen waren, während des Versuchs gelöst. Wenn alle Lösungen verwendet sind, so ist dies in den Tabellen ausdrücklich vermerkt. Das von dem einen von uns gereinigte Präparat ist mit A, das von Kahlbaum bezogene mit K bezeichnet. o. W. bedeutet, daß keine Wirkung beobachtet wurde. Die Änderungen des Blutdrucks sind mit — Senkung, + Steigerung¹⁾ bezeichnet. Die Blutdruckwerte sind nur dann in die Tabellen aufgenommen, wenn Änderungen gegenüber der normalen Höhe erfolgten. Jeweils wurde der tiefste resp. höchste Punkt ausgemessen. Wenn von Irregularität des Pulses die Rede ist, so bedeutet das immer nur Ungleichmäßigkeiten in der Pulshöhe, nicht aber in der Frequenz; nur erstere wurde beobachtet. Zwischen den einzelnen Injektionen wurde mindestens 15 Minuten gewartet, nachdem der Druck schon mehrere Minuten zuvor wieder die normale Höhe erreicht hatte. Betrug das Intervall kürzere Zeit, so ist dies besonders vermerkt. Gemessen wurde der Blutdruck in der Carotis mit dem Frank-Petterschen Federmanometer, außer in Versuch E und F, in denen der Gad-Cowlsche Apparat benutzt wurde. Die Eichung fand jedesmal entweder kurz vor oder sofort nach dem Versuch oder auch zweimal statt.

Was die verwendeten Präparate betrifft, so ist, um es nochmals zu wiederholen, bekannt, daß die Cholinbase sich selbstverständlich sowohl unverdünnt, wie in Lösung leicht zersetzt. Man sollte daher immer nur mit dem in fester Form in verschlossenem Glase sicher wochenlang haltbaren Cholin-

1) ++ bedeutet starkes Steigen des Blutdrucks.

Neue Cholinversuche. — I. Katzen.

Cholin Kahlbaum = K.
geremigt von Abderhalden = A.

Cholin- präparat	Dosis mg pro kg	Blutdruck Mini- mum mm Hg	Blutdruck Maxi- mum mm Hg	Puls- frequenz pro Minute	Änderung durch die Injektion Blutdruck	Frequenz	Art der Narkose usw.	Bemerkungen	Ver- suchs- num- mer
A	2	120	140	210	—	—	Äther	Sens. Reiz ohne Wirkung	1.
A	2	70	80	190	—	—	Natürliche Atmung	Pulsus irregularis	2.
A	2	92	110	200	—	—	Vagi durchtrennt	Sens. und Ischiad. Reiz	3.
K	4	42	62	190	—	—	Curare	wirkungslos	4.
K	4	74	96	175	—	—	Künstliche Atmung		5.
K	20	30	50	160	—	—	Äther		6.
K	20	56	80	160	—	—			7.
K	20	20	50	54	—	—			8.
A	4	92	126	205	—	—	Äther, natürl. Atmung	Sens. Reiz ohne Wirkung	9.
A	4	56	88	75	—	—			10.
A	4	30	60	120	—	—	Vagi durchtrennt	Sens. Reiz ohne Wirkung	11.
A	4	20	40	110	—	—	Curare	Puls. irregularis	12.
A	10	10	50	100	—	—	Künstliche Atmung	Sens. Reiz ohne Wirkung	13.
A	10	10	40	85	—	—	Äther	Amplitude wenig größer	14.
A	10	10	54	90	—	—			15.
K	3,4	124	146	180	—	0	Natürliche Atmung	Sens. Reiz ohne Wirkung	16.
K	3,4	80	104	180	—	—	Chloralose	Nach $\frac{3}{4}$ Pulsfrequenz — 22	17.
K	7	116	146	158	—	+	0,8 g pro kg	Sens. Reiz o. W. Dann Dyspnoe, Zuckungen! Frequenz — 46	18.
K	7	86	118	165	—	+			19.
K	3,4	104	140	128	—	0		Injektion schon 4 Minuten nach der vorigen	20.
K	3,4	94	124	128	—	—			21.
K	5,1	106	142	158	—	—		Sens. Reiz ohne Wirkung	22.
Lösung 14 Tage alt	5,1	82	110	165	—	+		Steigerung ganz kurz, dabei Zuckungen!	23.
K	5,1	112	152	142	—	+	Künstliche Atmung		24.
K	5,1	100	124	142	—	—		Sens. Reiz ohne Wirkung	25.
Lösung 14 Tage alt	5,1	80	100	150	—	—		Injektion schon 5 Min. nach der vorigen Zuckungen!	26.
K	5,1	120	160	128	—	—			27.

Cholin- präparat	Dosis mg pro kg	Blutdruck Minim. Maxim. mm Hg	Puls- frequenz pro Minute	Aenderung durch die Injektion Blutdruck Frequenz	Art der Narkose usw.	Bemerkungen	Ver- suchs- nummer	
K	5	95	180	—	Äther	Sens. Reiz ohne Wirkung	B 13.	
		38	190					
	10	58	190	—	Natürliche Atmung	Sens. Reiz o. W. Injektion 5 Min. nach der ersten. Atemstillstand, künstliche Atmung	14.	
		38	190					
	K	7	56	180	—	Künstl. Atm., Chloral- hydrat 0,1 g pro kg	Sens. Reiz ohne Wirkung	15.
			38	170				
A	5	54	170	—	Noch 0,03 g pro kg Chloralhydrat	» » » »	16.	
		36	170					
A	10	42	170	—	Andauernd künstliche Atmung	Injektion schon 3 Minuten nach der vorigen	17.	
		30	170					
		66	160					
A	15	40	135	—	Noch 0,07 g pro kg Chloralhydrat	Sens. Reiz ohne Wirkung	18.	
		22	120					
		52	120					
K	10	90	210	—	Äther	Sens. Reiz ohne Wirkung	A 19.	
		36	96					
A	10	106	180	—	Natürliche Atmung	Pulsus irregularis	20.	
		68	120					
A	10	90	180	—	Künstl. Atmung, Alkohol, Chloroform, Äther	Sens. Reiz ohne Wirkung	21.	
		62	126					
K	10	62	126	—			22.	
		56	110					
		80	110					
K	10	66	95	—	Künstliche Atmung	Injektion schon 2 Minuten nach der vorigen	23.	
		56	90					
		66	90					
A	10	56	90	—	ohne Narkose	Sens. Reiz ohne Wirkung	24.	
		70	90					
		84	80					
A	20	48	80	0		Injektion schon 4 Minuten nach voriger	25.	
		48	66					
		58	80					

Neue Cholinversuche. II. Hunde.
Cholin Kahlbaum = K.

gereinigt von Abderhalden — A.

Cholin- präparat	Dosis mg pro kg	Blutdruck Mini- Maxi- mum mm Hg	Puls- frequenz pro Minute	Änderung durch Injektion Blutdruck Puls- frequenz	Art der Narkose usw.	Bemerkungen	Ver- suchs- num- mer
A	1.0	136 162 96**)	140	—	Äther Natürliche Atmung	Eine Minute nach Injektion **) Mitteldruck	1.
—	— *)	148 178 170 200	220 240	+ —	— Curare	15 Min. nach Curaresierung *) Sensible Reizung	2.
A	1	160 182 110 140 164 186	220 180 220	—	Künstliche Atmung ohne Äther	Eine Minute nach Injektion	3.
A	1	Mitteldruck 172 122 178	?	—	?	» » » »	4.
A	1	156 180 104 130 156 176	220 200 210	—	Künstliche Atmung	Sensibler Reiz ohne Wirkung eine Minute nach Injektion	5.
A	1	156 174 116 138 164 184	200 190 180	+ —	mit Äther	Sensibler Reiz ohne Wirkung	6.
K	1	162 184 120 140	180 170	—	dauernd.	» » » »	7.
4 Wochen alte Lösung	5	148 180 136 168 180 220	170 70 140	— + —	Vagi durchtrennt	Injektion schon 2 Minuten nach der vorigen	8.
A	5	130 154 120 144 176 204	135 135 120	— + —	?	Injektion schon 2 Minuten nach der vorigen Sensibler Reiz ohne Wirkung	9.

chlorhydrat arbeiten und dieses zur Vorsicht nochmals über das Platinsalz reinigen, falls das Präparat irgendwie Verdacht auf eingetretene Zersetzung erweckt. Das von uns früher synthetisch dargestellte Cholinchlorhydrat wies auch nach 6 Monaten (im Dunkeln verschlossen aufbewahrt) keinen Geruch nach Trimethylamin auf. Eine Reihe Kahlbaumscher Präparate, als «reines» Cholinchlorhydrat abgegeben, zeigte bald Trimethylamingeruch, bald nicht. Es ist schwer festzustellen, ob hier Verunreinigungen vorlagen, die den Präparaten von vorneherein beigemischt waren, oder aber, ob sekundäre Zersetzung vorliegt. Wir möchten uns aus diesen Gründen vorläufig nicht darüber äußern, ob ganz reines Cholinchlorhydrat, unter geeigneten Bedingungen (verschlossen, unbelichtet) aufbewahrt, unbegrenzt haltbar ist.

Wenden wir uns zur Besprechung der Versuche, so müssen mit Rücksicht auf die Arbeiten aus Popielskis Institut zunächst einige Worte über die Technik bei Blutdruckbestimmungen gesagt werden. Es wurde in unseren Versuchen jedesmal kurz vor der Injektion des Cholinchlorids geprüft, ob die sensible Reizung, sei es elektrische Reizung eines Nervenstammes oder Kneifen der Haut, Pressen der Pfoten usw., noch Einfluß auf den Blutdruck hatte. War dies der Fall, so wurde die Narkose vertieft. Modrakowski hat nun seine Versuche oft an curareisierten Tieren, ohne Einblasung von Ätherdämpfen oder andere Narkose, einmal nach Halsmarkdurchschneidung ohne Narkose vorgenommen.¹⁾ U. E. ist dieses Vorgehen, wenn man die Wirkung einer den Blutdruck beeinflussenden Substanz prüfen will, durchaus unbrauchbar. So sahen wir selbst im Falle A 22, Tab. I auf die anfängliche Senkung ein leichtes Steigen des Druckes folgen, als die künstliche Atmung ohne Zuführung von Narkotikum ausgeführt wurde.²⁾ Es ist dies allerdings nicht

¹⁾ Von 9 Versuchen war 5 mal Curare, 1 mal Halsmarkdurchschneidung ohne Narkose, 1 mal Chloralhydrat, 1 mal dies mit Urethan, 1 mal Urethan allein benutzt. In 4 von den 9 Versuchen (I, II, V, XIII) ist Cholinbase, in den anderen Chlorid injiziert worden.

²⁾ Das entspricht dem Resultat in Modrakowskis Versuchen V. Kurve 8 (Cholinbase, sicher trimethylaminhaltig!), VI, erste Injektion, vielleicht auch VI. Kurve 13, und sogar u. E. VI. Kurve 14, da die Steigung ⁸¹/₁₁₈ auf ¹⁵²/₁₅₄ sehr steil, nicht wie sonst nach Cholin in großem Bogen verläuft.

immer der Fall. Aber gerade Hunde sind in dieser Beziehung recht empfindlich. So rief in einem Versuch (Tab. II, G 2, 3) die sensible Reizung beim curaresierten Hund ohne Äthereinblasung eine deutliche Drucksteigerung hervor, die darauf folgende Cholininjektion allerdings nur eine Senkung. Das sind ja eigentlich bekannte Dinge, sie mußten aber mit Rücksicht auf die Versuchsmethodik Popielskis hier besonders hervorgehoben werden.

Was dann weiter die Verwendung von Curare und Narkose bei Blutdruckversuchen und besonders in unserem Fall bei Cholin betrifft, so müssen wir Lohmann (l. c.) durchaus darin beistimmen, daß man jedenfalls, wenn man eine den Ammoniumbasen verwandte Substanz untersucht, Curare nicht benutzen sollte. Trotzdem wird man gewiß auch bei curaresierten Tieren bei genügender Vorsicht und Kritik die gleichen Resultate wie bei anderen Arten der Immobilisierung beobachten. Das zeigen die Mitteilungen von Busquet und Pachon.¹⁾²⁾

Wir hatten schon in der früheren Mitteilung (l. c.) gesagt, daß Störungen der Atmung, wie sie besonders bei Kaninchen nach Cholin beobachtet werden, eine Blutdrucksteigerung vortäuschen können und ebenso die nach Cholin auftretenden Zuckungen. Das letzte sieht man wieder in unserem Versuch Tab. I, E 11, in dem der sensible Reiz zwar den Blutdruck nicht veränderte, dagegen während der Muskelzuckungen eine kurzdauernde geringe Blutdrucksteigerung nach Cholininjektion eintrat.

Weiter muß man selbstverständlich den von Lohmann geäußerten Bedenken über die Bewertung der Kurven, wie sie von Modrakowski ausgeführt ist, beipflichten. Es wurde der untere und obere Blutdruck bestimmt und als arithmetisches Mittel der mittlere Blutdruck angegeben. Dabei kann man unter

¹⁾ Sur l'action vaso-constrictive de la Choline. C. R. de la Soc. Biol., Bd. 67, Nr. 26, S. 218, 1909.

²⁾ Auch Modrakowski hat bei curaresierten Tieren Senkungen z. B. infolge Herzschildigung beobachtet und sie ohne Rücksicht auf die verschiedene Höhe der Dosen usw. auf «Verunreinigungen» bezogen. Die Trimethylaminabspaltung war allerdings sicher bei den längere Zeit aufbewahrten Lösungen der Base vorhanden.

Umständen bei Vagusreizung eine Steigerung des Blutdrucks herausrechnen, so z. B. in unseren Versuchen Tab. I, D 7 und Tab. II, F 10 und 11. In F 10 änderte sich der Blutdruck von 104 X 156 auf 40 X 180, die Frequenz von 175 auf 70 und in F 11 von 108 X 150 auf 52 X 160 bei geringer Frequenzabnahme. In solchen Fällen wird man natürlich nicht von einer Blutdrucksteigerung reden können.¹⁾

Trotzdem zeigen aber unsere neuen Versuche wiederum eine Ungleichheit in dem Effekt der Cholininjektion auf den Blutdruck. Der Grund des verschiedenen Verhaltens kann aber sicher nicht die Art bzw. Unreinheit des verwendeten Cholinpräparates sein. Versuch E 12 der Tab. I könnte uns fast dazu verführen, der Ansicht Popielskis nunmehr beizupflichten, denn es wurde eine Lösung des Kahlbaumschen Cholinchlorhydrats verwendet, welche 14 Tage lang gestanden hatte. Unmöglich ist diese Erklärung aber im Falle A 24 und 25, sowie F 14 und 15, und beweisend dafür, daß keine Zersetzungsprodukte die Ursache der verschiedenen Wirkungsart sind, ist Versuch G 8 und 9 (Tab. II): Die gleichen Mengen des Kahlbaumschen Cholinchlorhydrats und noch dazu einer 4 Wochen lang ohne Vorsichtsmaßregeln aufgehobenen Lösung und des gereinigten Abderhaldenschen Cholinchlorhydrats, dessen Lösung ganz frisch bereitet war, riefen in genau gleicher Weise nach anfänglicher Senkung eine außerordentlich deutliche Steigerung des Blutdrucks genau in der von Modrakowski bei Versuch XII, Kurve 24 beschriebenen Form hervor.

Sieht man außerdem die Versuche Modrakowskis im einzelnen durch und scheidet die im vorstehenden erwähnten Fehler in der Versuchsanordnung sowie in der Bewertung der sogenannten Drucksteigerung aus, so ist das Resultat ganz anders, als Popielski es ansieht. Nur in den Curareversuchen (Hunde) fand wirkliche Blutdrucksteigerung statt und dann auch ohne Vagusdurchschneidung nur ein einziges Mal nach Dosen von 0,6 mg pro Kilogramm Cholinchlorid, nach Trimethylamin riechend (Exp. XII, ¹⁰² 126 auf ¹⁵⁶ 194, nach vorheriger Senkung).

¹⁾ Das gilt für Modrakowskis Versuche: II. Kurve 5 (Base); IX. vierte Injektion: IX. Kurve 21 (Chlorid).

sonst nur nach Vagusdurchschneidung (Exp. XII: Dosis 0,6, Kurve 23, und 1,2 mg), oder nach höherer Dosis (Exp. XII: 7,2 mg, Kurve 22, und Exp. V: 7,0 mg, Kurve 9, Cholinbase unrein.) Es fehlt aber erstaunlicherweise der entscheidende Vergleich, in dem bei dem gleichen Tier *ceteris paribus* die gleichen Dosen des sogenannten reinen und unreinen Cholinchlorhydrats verglichen sind und einige Zeit zwischen beiden Injektionen abgewartet wurde. Daß so oft, ohne es später zu berücksichtigen, schon nach 1½–2' eine neue Injektion vorgenommen wurde, ist ein weiterer schwacher Punkt in Modrakowskis Versuchsmethodik.

Zusammen mit den Beobachtungen von Lohmann ist somit zweifellos, selbst aus den wenigen brauchbaren Versuchen Modrakowskis, erwiesen, daß etwaige Verunreinigungen von Cholin die Tendenz der Blutdruckänderung nicht beeinflussen.

Unsere Versuche zeigen aber, daß, wie Busquet und Pachon (l. c.) schon sahen und Pal erwähnt, die Dose von erheblichem Einfluß ist: Bei mit Äther oder Urethan betäubten Katzen und Hunden bewirken Mengen von oder unter 1 mg pro Kilogramm reine Senkung ohne anschließende Steigerung. Dafür bieten Tabellen I und II zahlreiche Beispiele. Über etwa 5 mg kann sich bisweilen, wie Busquet und Pachon für Hunde angeben (Curare- oder Chloralosenarkose!) an die Senkung eine kleine Steigerung anschließen. Wir beobachteten dies nicht regelmäßig. Dagegen ist bei Durchsicht unserer Tabellen auffallend, daß die durch keinerlei Nebenumstände etwa erklärbare deutliche Steigerung des Blutdrucks immer nur am Schluß einer Versuchsserie, d. h. nach mehrfach wiederholten Injektionen, eintrat. Addiert man die einzeln injizierten Mengen, ohne nunmehr Rücksicht auf die Art des Präparats zu nehmen, so erzeugten bei Katzen Mengen unterhalb etwa 20 mg pro Kilogramm nur Senkung, über 20 bis an 30 mg bisweilen schon Steigerung, über 35 sichere Steigerung, die sich noch an eine Senkung anschließt, über 40 mg Steigerung ohne anfängliche Senkung. Im Prinzip genau das gleiche hat Lohmann gefunden (auch Modrakowski: Exp. III).

Durchschneidung der Vagi war bei Katzen ohne sicheren Einfluß auf das Resultat. Bei Hunden dagegen ist es etwas anders. Versuch G 6, Tabelle II, zeigt deutlich, daß hier schon bei kleinen Mengen Cholin (1 mg) nach Durchtrennung der Vagi sich an die anfängliche Senkung eine Steigerung anschließt, die bei Erhaltung der Vagi nicht beobachtet war (G 5), ein Ergebnis, das wiederum mit den Angaben von Busquet und Pachon in erfreulicher Weise übereinstimmt. Sie sagen, daß doppelseitige Vagotomie die Neigung zum Steigen des Blutdrucks begünstigt. Wenn sie aber durch Feststellung einer Volumenabnahme der Niere glauben die Ursache der Steigerung in einer Vasokonstriktion sehen zu können, so dürfte dies wohl erst mit Sicherheit dann bewiesen sein, wenn die passive Blutverarmung und Volumenverminderung der Niere ausgeschaltet wird, welche die gleichzeitig eintretende, von dem einen von uns (Müller) immer beobachtete, starke Gefäß-erweiterung im Darmgebiet hervorruft. Erst wenn auch nach Entfernen des Magendarm-Tractus die vermeintliche Gefäßverengung in der Niere noch hervortritt, wäre die Vasokonstriktion bei so kleinen Cholindosen erwiesen. Die von den Autoren mitgeteilte Kurve spricht eher dafür, daß die Volumenabnahme der Niere passiv bedingt ist, und wir möchten im Hinblick auf die von dem einen von uns beim überlebenden Organ beobachtete Erweiterung der Strombahn vorerst noch weiterhin meinen, daß kleine Dosen Cholin (1 mg pro Kilogramm) eine reine Erweiterung der peripheren Strombahn zur Folge haben.

Was weiter die Bedeutung der Narkose betrifft, so haben ja die bisherigen Auseinandersetzungen gezeigt, wie Curaresierung nur bei gleichzeitiger Ätherisierung oder sonstiger Aufhebung der Sensibilität (Chloralose) im allgemeinen als berechnete Technik bei Blutdruckversuchen angesehen werden kann. Wie bekannt, muß man aber auch dann noch einige Zeit nach Einleiten der Curaresierung warten, das zeigt z. B. unser Versuch F 5. Bei ihm wurde Cholinchlorid schon 4 Minuten nach der intravenösen Injektion vom Curare verwendet.

Dabei stieg, entgegen unseren sonstigen Beobachtungen, die Pulsfrequenz deutlich an, während sie z. B. im Versuch G 9 trotz gleichartiger Stärke des Blutdrucks und bei Verwendung des gleichen Präparats, sowie etwa der gleichen Dose ein wenig abnahm. Die Chloralosenarkose, wie sie in Frankreich üblich ist (Mengen von 0,08—0,1 g pro Kilogramm) bewirkt zwar eine gute Aufhebung der Sensibilität, führt aber, wie es scheint, eine Neigung zum Auftreten von fibrillären Muskelzuckungen beim Cholin mit sich; es dürfte vielleicht die Erregbarkeit des Rückenmarks durch Chloralose eher gesteigert als herabgesetzt sein.¹⁾

Wenn nun noch einige wenige Worte über die Änderung der Pulsfrequenz nach der Cholininjektion gesagt werden dürfen, so haben wir, nicht ganz im Einklang mit der früheren Angabe in der ersten Veröffentlichung, jetzt auch, ohne daß Dyspnoe als Grund verantwortlich gemacht werden kann, Abnahme der Frequenz bei Katzen und Hunden gesehen und zwar sowohl bei dem ganz reinen wie bei dem nicht reinen Cholinchlorhydratpräparat. Die Frequenzverminderung ist aber beim gereinigten Präparat erheblich geringer als bei dem unreinen. Das zeigt z. B. der Hundeversuch G 8 und 9: bei der 4 Wochen alten Lösung des Kahlbaumschen Cholinchlorids Abnahme von 170 auf 70, bei der gleichen Menge des gereinigten Cholinchlorids keine Frequenzänderung. Ebenso der Katzenversuch A 19 und 20: bei Kahlbaumschem Cholin (10 mg^a pro Kilogramm) Abnahme um 114, beim gereinigten (10 mg) nur 60. Allerdings war diese starke Frequenzverminderung nicht immer zu beobachten (Versuch B 13/14). Der Unterschied ist zwar vorhanden, aber doch nicht so konstant und so hochgradig, daß man darin etwa einen Reinheitsbeweis erblicken kann. Die Abnahme ist sicher von der Dosis abhängig und dann muß man, wie früher erwähnt, sorgfältig auch nur Andeutungen von Atemstörung vermeiden. Das zeigt Versuch E 9, bei dem während nur geringer Dyspnoe die Frequenz erheblich (um 46) sank.

¹⁾ Bemerkenswert ist, daß Modrakowski in seinen 3 Versuchen, in denen er Urethan oder Chloralhydrat verwandte, auch keine eindeutige starke Blutdrucksteigerung nach Cholinchlorid gesehen hat (Exp. XIII, VII und IX).

Es sei noch betont, daß sowohl reines, wie nach Trimethylamin riechendes, unreines Cholinchlorid Speichelfluß erzeugt, dessen Intensität je nach Höhe der Dosis und sonstigen Umständen wechselte.

Das Ergebnis unserer neuen Versuchsserie ist also, daß die Höhe der Dosis, die Art der Narkose, begleitende Nebenumstände von erheblichem Einfluß auf die Art der Blutdruckwirkung des Cholins sind. Dosen von etwa 1 mg pro Kilogramm wirken auch bei sicher nicht reinem Cholinchlorid nur blutdrucksenkend. Das Vorhandensein von Verunreinigungen ist aus dem Verlauf der Blutdruckkurve allein nicht zu erschließen. Wir müssen daher bei unserer früher geäußerten Ansicht bleiben, daß die typische Wirkung des Cholins, d. h. kleiner, gut wirksamer Mengen, die Blutdrucksenkung ist, und daß viel charakteristischer als die Wirkung des Cholins allein, die Umkehr der Wirkung aus Senkung in Steigerung ist, wie sie die Atropininjektion hervorbringt. In diesem Sinne wird man auch Busquet und Pachon¹⁾ recht geben können, wenn sie bei Fehlen dieser Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung des Cholins, also bei Bestehenbleiben einer Blutdrucksenkung nach Atropin annehmen, daß in bestimmten Organextrakten ein mit dem Cholin nicht identisches, blutdrucksenkendes Prinzip vorhanden ist. Eine derartige Feststellung, ohne Isolierung der betreffenden Substanz, bezieht sich aber nur auf das von uns untersuchte «Äthylcholin». Denn andere Choline wirken durchaus nicht immer genau in der gleichen Weise.²⁾

Unsere Feststellung, wonach nicht verschieden reine Präparate die Ursache der verschiedenen Resultate sind, hat die beste Stütze durch Popielski gefunden. Es schien uns schließlich der Wissenschaft wenig dienlich zu sein, durch immer wieder aufgenommene Versuche Befunde zu erheben, denen von Popielski und seiner Schule doch widersprochen werden konnte. Der ein-

¹⁾ Busquet und Pachon, Choline et Glandes hypotensives, und Choline et ovaire. C. R. Soc. de Biol., Bd. 68. S. 156 u. 223.

²⁾ Zentralbl. f. Physiologie, Bd. 24. S. 16. Hinweis auf ältere Arbeiten von Hans Meyer.

fachste Weg, eine vollständige Klärung der ganzen Fragestellung nach der Blutdruckwirkung des Cholins herbeizuführen, war durch einen wechselseitigen Austausch der Cholinpräparate gegeben. Wir wandten uns mit der Bitte an Herrn Popielski, uns von seinen reinen, den Blutdruck steigernden Präparaten etwas zu übersenden, und wir erklärten uns bereit, unsere Präparate einzusenden. Es sollten dann gleichzeitig in Berlin und Lemberg die einzelnen Präparate geprüft und die erhaltenen Resultate verglichen werden. Es mußte dann ein leichtes sein, etwaige Differenzen aufzuklären. Herr Popielski konnte unserem Wunsche leider nur teilweise entsprechen. Er hat von uns übersandte Präparate geprüft. Sie stammten von Kahlbaum. Wir hielten sie bei der Absendung irrtümlich für ganz frisch dargestellt. Um jeder Verunreinigung vorzubeugen, hatten wir das Cholinchlorhydrat in der Fabrik in Dosen von 0,1 g in Röhren einschmelzen lassen. Kahlbaum weigerte sich, Röhren aus braunem Glas zu benützen, weil dieses Zersetzungen bewirken soll. Sofort nach dem Eingang der Röhren ging ein Teil, ohne vorher auf Reinheit geprüft zu sein, nach Lemberg ab, ein Teil wurde hier untersucht. Beim Öffnen einzelner Röhren ergab es sich nun, daß, wie erwähnt, einzelne Präparate sehr deutlich nach Trimethylamin rochen, andere waren frei von diesem Geruch. Auch Popielski hat festgestellt, daß die ihm übersandten Präparate in verschieden starkem Maße nach Trimethylamin rochen. Wir hatten somit beiderseits unreine Präparate in Händen. Uns ergaben sie Blutdrucksenkung, Popielski erhielt mit diesen unreinen Präparaten Blutdruckerhöhung. Popielski erhält somit nach Injektion von «reinstem» Cholin und nach Verwendung von sicher unreinem Cholinchlorhydrat (Unreinheit festgestellt durch Geruchsprobe von Popielski und von uns) das gleiche Resultat, nämlich Blutdrucksteigerung. Wir finden, gleichgültig ob wir mit peinlichster Sorgfalt gereinigtes Cholinchlorhydrat benützen oder aber ein sicher unreines Präparat (Kahlbaum) verwenden, auch ein gleichartiges Resultat, nämlich Blutdrucksenkung. Aus dieser Feststellung ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß nicht die angewandten Präparate die Ursache der ver-

schiedenartigen Resultate sind, sondern daß die verwendete Dosis und die Art der Versuchsanordnung das Entscheidende ist. Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei noch betont, daß das unreine Cholinpräparat von Kahlbaum, wie aus der Darstellung des Platinsalzes hervorging, nur geringe Verunreinigungen enthielt. Selbstverständlich wird man stets darauf zu achten haben, daß Versuchen mit Cholin nur ganz reine Präparate zugrunde liegen dürfen. In unserem Falle hatte uns das unbedingte Vertrauen zu den Präparaten Kahlbaums einen Streich gespielt, der jedoch insofern von Nutzen geworden ist, als die mit ihm erhaltenen Resultate mit voller Deutlichkeit gezeigt haben, wo die Differenzen zwischen den Befunden Popielskis und den unseren zu suchen sind.