

241. Über das Verhalten von Adrenalin und Noradrenalin im Blut

von W. A. Hunzinger, G. Ritzel und H. Staub.

(13. X. 56.)

Die kurzfristige Wirkung einer Injektion von Adrenalin oder Noradrenalin auf den Blutdruck lässt daran denken, dass diese Pressoramine rasch eliminiert oder umgesetzt werden. 1952 haben *Weil-Malherbe & Bone*¹⁾ eine chemische Bestimmungsmethode für beide Amine angegeben, die auch die geringen Normalkonzentrationen im Blut zu erfassen erlaubt.

Die im Folgenden mitgeteilten Versuche hatten zum Ziel, den Gang der Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im Blut nach Injektion oder Infusion zu verfolgen.

Adrenalin und Noradrenalin werden im Blutplasma nach säulenchromatographischer Abtrennung als fluoreszierendes Kondensationsprodukt mit Äthylendiamin bestimmt. Die Spezifität der Methode wurde ebenfalls von *Weil-Malherbe & Bone*¹⁾²⁾ papierchromatographisch erwiesen. Eigene Vorversuche ergaben, dass 5-Hydroxytryptamin, obwohl es mit Äthylendiamin ebenfalls ein grün fluoreszierendes Kondensationsprodukt liefert, nicht mit der Analyse von Adrenalin und Noradrenalin interferiert; es wird durch die hier verwendete Chromatographie abgetrennt.

Die Fluoreszenzmessung geschah mit einem *Beckman DU*-Spektrophotometer mit Fluoreszenzzusatz, dessen Wolframlampe durch eine Lochblende ersetzt wurde. Die Lochblende wird über eine Quarzoptik durch eine *Phillips-Hg*-Spektral-Lampe (Typ 93136 E/Hg) beleuchtet und schiebt ein paralleles Strahlenbündel von rund 0,4 cm² ohne Streulicht durch die Küvette. Primärfilter *Schott BG 12*, Sekundärfilter *Schott GG 14* und *Ilford 623*. Das Primärfilter *BG 12* hat eine Durchlässigkeit von 350 bis 470 m μ mit Max. bei 410 m μ .

Wie Messungen an einem Spektrofluorimeter der *Farrand Optical Society*³⁾ ergaben, liegen die Aktivationsmaxima sowohl für Adrenalin wie für Noradrenalin bei 385 m μ . Die Fluoreszenzspektren für Adrenalin- und Noradrenalin-Äthylendiaminkondensate in Isobutanol sind in Fig. 1 für Aktivierungswellenlängen 385 und 435 m μ dargestellt. Diese Fluoreszenzspektren haben abweichende Maxima gegenüber den von *Persky & Roston* publizierten, insbesondere Noradrenalin betreffend⁴⁾. Monochromatische Anregung (Xenon-Lampe des *Farrand*-Spektrofluorimeters) mit 385 m μ liefert ungefähr dieselbe Ausbeute an Fluoreszenzlicht wie Hg-Spektrallampe und BG-12-Filter. Der Einfachheit halber wurde die letztere Versuchsanordnung gewählt.

Als Photozelle fand eine „RCA“ 931-A Verwendung, mit 800 Volt gespeist aus einem elektronisch stabilisierten Hochspannungsgerät. Diese empfindliche Photozelle ist deshalb notwendig, weil die primäre Lichtintensität nicht *ad libitum* gesteigert werden kann; zu hohe Leuchtdichte an Ultraviolett bewirkt photochemischen Zerfall der Kondensationsprodukte, insbesondere desjenigen des Noradrenalins. Verschiedene Einsätze

1) *H. Weil-Malherbe & A. D. Bone*, *Biochem. J.* **51**, 311 (1952).

2) *H. Weil-Malherbe & A. D. Bone*, *Biochem. J.* **55**, 132 (1954).

3) Wir danken der *Hoffmann-La Roche AG.* für die Gelegenheit, diese Spektren aufnehmen zu können.

4) *H. Persky & S. Roston*, *Sci.* **118**, 381 (1953).

in die Lochblende und einstellbare Spannung des Photomultipliers erlauben, die Empfindlichkeit der Messanordnung um einen Faktor 100 zu variieren.

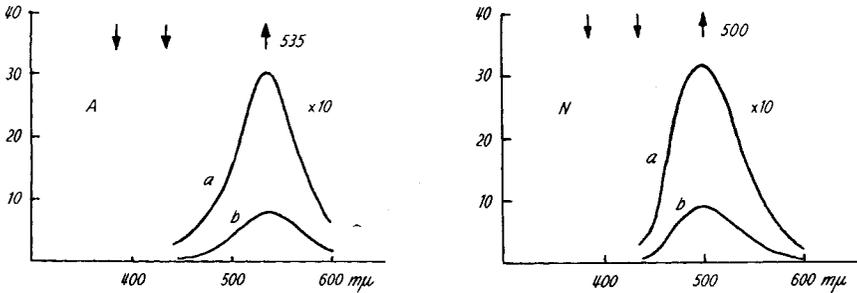


Fig. 1.

Fluoreszenzspektren der Kondensationsprodukte von Adrenalin (A) und Noradrenalin (N) mit Äthylendiamin in iso-Butanol für (a) 385 mμ und (b) 435 mμ Anregung.

Je 2×10^{-7} g/ml. Ordinate: Skalenteile am Farrand-Spektrofluorimeter.

Zur Aufarbeitung gelangten je 3 ml Katzen- oder Rattenblut. Die Genauigkeit einer Einzelmessung, ermittelt durch 12fache Analysen desselben Normalblutes, betrug für Adrenalin 0,5 und für Noradrenalin 2 γ/l. Als Vergleichssubstanzen dienten *d,l*-Adrenalin crist. Siegfried und *d,l*-Noradrenalin-HCl CIBA⁵⁾. Sie lieferten die Faktoren $m = 1,34$, $n = 0,34$, $l = 2,20$ ⁶⁾. Zusätze zu Plasma liessen Adrenalin zu $103\% \pm 3\%$ und Noradrenalin zu $56\% \pm 2\%$ wiederfinden. Der konstante Verlust von Noradrenalin bei der Chromatographie ist ungeklärt und wurde bei den später mitgeteilten Analysenwerten rechnerisch korrigiert.

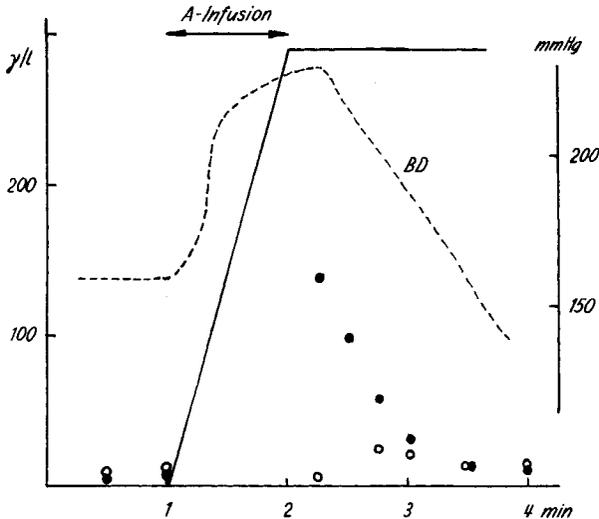


Fig. 2.

Adrenalin-Infusion (Katze Nr. 33) während 1 min bis 290 γ/l. Punkte: gefundene Adrenalin-konzentration im Blut; Kreise: gefundene Noradrenalin-konzentration im Blut; BD: Blutdruckverlauf.

⁵⁾ Wir danken der CIBA AG. für die freundliche Überlassung von Noradrenalin-HCl.

⁶⁾ H. Weil-Malherbe & A. D. Bone, Lancet 1953, 974.

Durch einen Vena-cava-Katheter wurde narkotisierten Katzen auf der Höhe der Nebenniere Adrenalin bzw. Noradrenalin mit Hilfe einer Infusionsmaschine in messbarer Dosis und Geschwindigkeit infundiert. Gleichzeitig wurde der Blutdruck nach *Trendelenburg* gemessen. Vor, während und nach der Infusion wurden aus einer A. femoralis Blutproben zur Analyse mit endständig eingebundener Polyäthylenkanüle entnommen. Einige Versuchstiere wurden vor der Infusion beidseitig adrenaletomiert.

An Ratten war die Versuchsanordnung vereinfacht: Injektion aus *Mantoux*-Spritze in V. femoralis; Blutentnahme aus der Bauchorta 2 Min. später. Die Hälfte der Versuchstiere war vor der Injektion hepatektomiert worden.

Fig. 2 zeigt ein typisches Beispiel eines Adrenalininfusionsversuches an der Katze. Die ausgezogene Kurve bedeutet die theoretisch zu erwartende Adrenalinkonzentration im Blut unter der Voraussetzung, dass sich der infundierte Stoff ausschliesslich im zirkulierenden Blutvolumen ($\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes) verteilt und während der Versuchsdauer keiner Ausscheidung und keinem Stoffwechsel unterliegt. Die gefundenen Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen sind durch Punkte eingetragen. Eine Noradrenalininfusion verhält sich ähnlich, wenn auch die Adrenalinvermehrung nur in sehr geringem Masse auftritt (Fig. 3).

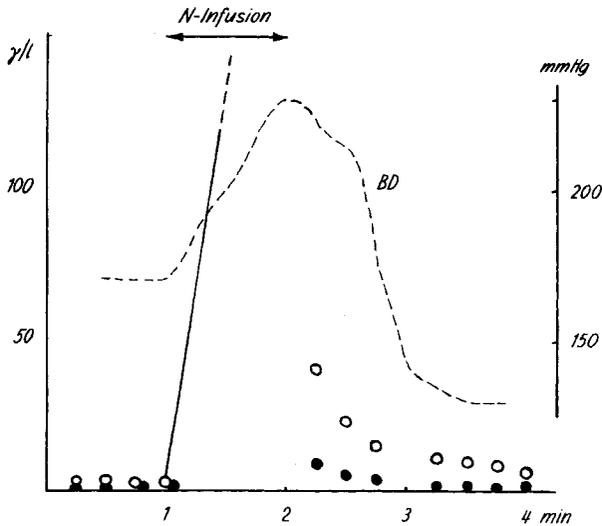


Fig. 3.

Noradrenalin-Infusion (Katze Nr. 32) während 1 min bis 240 γ/l . Punkte: gefundene AdrenalinKonzentration im Blut; Kreise: gefundene NoradrenalinKonzentration im Blut; BD: Blutdruckverlauf.

Das Verhalten der Amine im Blutkreislauf ist durch 3 Tatsachen charakterisiert:

1. Die Konzentration am Ende der Infusion erreicht nie die erwartete Höhe;
2. einige Min. nach Ende der Infusion ist der Ausgangswert wieder erreicht;

3. während die Konzentration des infundierten Amins abfällt, steigt die des anderen Amins vorübergehend an.

Der Abfall der Pressoraminkonzentrationen im Blut nach Infusion verläuft bis in den Bereich physiologischer Konzentrationen annähernd exponentiell. Die Konstanten betragen $\lambda_A = 1,5 \pm 0,3 \text{ min}^{-1}$ (Halbwertszeit $27 \pm 5 \text{ sec}$) für Adrenalin und $\lambda_N = 1,7 \pm 0,4 \text{ min}^{-1}$ (Halbwertszeit $24 \pm 6 \text{ sec}$) für Noradrenalin, bestimmt aus je 5 Versuchen mit 4 oder mehr Messpunkten (Fig. 4).

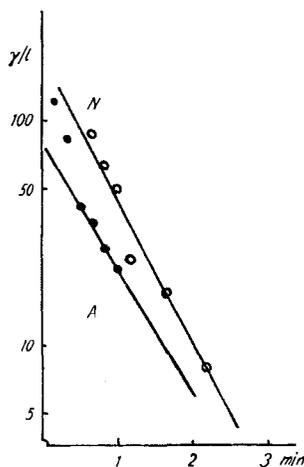


Fig. 4.

Abfall der Konzentration von (A) Adrenalin (Katze Nr. 34) und (N) Noradrenalin (Katze Nr. 36) im Blut nach Ende einer Infusion. Ordinate: log der Konzentration in γ/l .

Theoretisch wäre denkbar, dass der Abfall injizierter Pressoramine durch seine Verteilung zwischen Plasma- und ErythrozytENVOLUMEN bedingt wäre. Dagegen ist einzuwenden, dass die Konzentration dann nur auf den halben Wert sinken würde, weil *Weil-Malherbe*¹⁾ gleiche Konzentrationen in Erythrozyten und Plasma nach Thrombozytolyse festgestellt hat – ganz abgesehen von dem den Abfall begleitenden Anstieg des homologen Amins.

Diffusion kleiner Ionen aus dem Plasmaraum in das Interstitium geschieht mit Halbwertszeiten von 1–3 Min.⁷⁾⁸⁾. Der rasche Abfall der Aminkonzentration im Blut kann deshalb auch nicht ausschliesslich durch Diffusion in extravasale Räume bedingt sein. Die Versuche erlauben nicht zu entscheiden, ob neben einer kurzfristigen chemischen Umsetzung eine langsamere Diffusion aus dem Plasmaraum stattfindet, weil einerseits die beschränkte Anzahl und Genauigkeit der Messpunkte und andererseits die kurze Versuchsdauer keine Zerlegung des gemessenen Konzentrationsverlaufs in mehrere und längere Exponen-

⁷⁾ A. K. Solomon, J. clin. Invest. **28**, 1297 (1949).

⁸⁾ G. Burch, P. Reaser & J. Cronwich, J. Lab. & Clin. Med. **32**, 1169 (1947).

tialterme zulässt. Dass ein rascher Stoffwechsel der Amine stattfindet, geht am deutlichsten aus dem beobachteten Anstieg des einenamins nach Injektion des anderen hervor, der nur stattfinden kann, wenn die beiden Amine metabolisch ineinander übergehen. Die Gegenwart von Methylendonatoren und Transmethylasen im Organismus lassen eine Methylierung des Noradrenalins und eine Demethylierung des Adrenalins als Gleichgewicht möglich erscheinen:



1949 zeigten *Baur & Staub*⁹⁾ im biologischen Versuch eine Methylierung von Noradrenalin bei gleichzeitiger Infusion von Cholin.

Im Einklang hiezu stehen Versuche *Du Vigneaud's*¹⁰⁾, welche die Biosynthese des Adrenalins aus Methionin erwiesen haben, wobei allerdings über die Zwischenstufen der Adrenalinsynthese nichts ausgesagt ist.

Da in derselben Probe beide Amine bestimmt werden, wurde in speziellen Zusatzversuchen zu Plasma abgeklärt, dass das eine Pressoramin auch in Gegenwart einer 100fachen Konzentration an anderem Amin noch mit der gewohnten Schwankungsbreite gemessen werden kann. Ein rein methodischer Fehler ist damit ausgeschlossen.

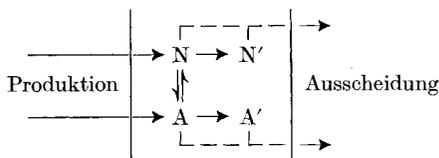
Zu diskutieren ist, ob nicht durch den mit der Pressoramininfusion verbundenen „Stress“ die körpereigene Produktion des anderenamins in ungewöhnlichem Mass angeregt wird. Beidseitig adrenaletomierte Katzen verhielten sich jedoch im Noradrenalinanstieg bei Adrenalininfusion gleich wie intakte Tiere.

Aus den bisherigen experimentellen Daten lässt sich einiges über die Lage des Gleichgewichtes zwischen Adrenalin und Noradrenalin aussagen. Würde im Körper nur das eine der beiden Amine produziert und wäre der erste und ausschliessliche Schritt seines Stoffwechsels der Übergang in das andere Amin, so müssten sich – bei gleich grossen Schwundraten – äquivalente Normalkonzentrationen im Blut einstellen. Die Normalkonzentrationen im Blut der Katze liegen bei $22 \pm 2 \times 10^{-9}$ mol/l Adrenalin und $80 \pm 10 \times 10^{-9}$ mol/l Noradrenalin, bestimmt aus Dreifachanalysen bei 20 Tieren. Das Verhältnis der normalen Konzentration von Noradrenalin zu Adrenalin ist demnach 4:1, woraus sich ableiten lässt, dass entweder nicht nur ein Pressoramin von der Produktionsstätte in den Blutkreislauf gelangt oder dass für beide Amine neben der Methylierung bzw. Demethylierung noch andere metabolische Umsetzungen stattfinden müssen. Schliesslich ist eine Kombination beider Möglichkeiten denkbar. Das Verhalten der

⁹⁾ *H. Baur & H. Staub*, *Helv. physiol. Acta* **7**, C 39 (1949).

¹⁰⁾ *E. Keller, R. Boissonnas & V. Du Vigneaud*, *J. biol. Chemistry* **183**, 627 (1950).

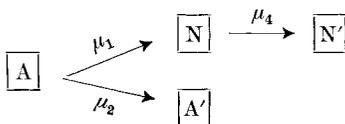
Pressoramine im Stoffwechsel lässt sich somit folgendermassen schematisch darstellen:



In diesem Schema bedeuten A und N Adrenalin bzw. Noradrenalin, A' und N' ihre respektiven vorläufig noch unbekanntes direkten metabolischen Folgeprodukte. Die Ausscheidung der Pressoramine spielt bei diesen Betrachtungen keine Rolle, weil ihre Rate so klein ist, dass sie bei der kurzen Versuchsdauer nicht ins Gewicht fällt. (Die Eliminationsrate von Adrenalin kann nicht grösser sein als diejenige von Na-Ionen oder Kreatinin, welche $8 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ bzw. $0,4 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ beträgt.)

Von den verbleibenden Möglichkeiten – gemeinsame Produktion und verschiedene Abbauewege – lässt sich die letztere unter vereinfachenden Voraussetzungen rechnerisch erfassen und durch geeignete Experimente prüfen.

Zu diesem Zweck betrachten wir ein vereinfachtes Modell, in welchem sich Adrenalin auf zwei verschiedenen Wegen in Reaktionen erster Ordnung umsetzen kann, erstens die Demethylierung zu Noradrenalin unabhängig von der Konzentration des Methylrezeptors, und zweitens eine Umsetzung zu einem Produkt A', welches hier nicht weiter interessiert.



Die beiden Reaktionsgeschwindigkeiten seien μ_1 und μ_2 . Die Zerfallskonstante für Adrenalin sei demnach $\lambda_A = \mu_1 + \mu_2$. Das mit μ_1 entstehende Noradrenalin setze sich mit einer Geschwindigkeit μ_4 in einer Reaktion erster Ordnung in ein Produkt N' um. μ_4 sei gleich der gemessenen Zerfallskonstanten für Noradrenalin λ_N . Die Rückbildung von Adrenalin aus Noradrenalin durch Methylierung kann man in erster Näherung vernachlässigen. Wie auf S. 2098 erwähnt, verläuft die Methylierung von Noradrenalin im Blutkreislauf weniger prompt als die Umkehrreaktion. Zudem ergeben sich bei Einschluss der Rückmethylierung sowohl für den Abbau von Adrenalin als auch von Noradrenalin keine einfachen Exponentialfunktionen mehr, deren Verifizierung die experimentelle Genauigkeit nicht mehr zulassen würde.

Mit diesem vereinfachten Modell lassen sich die Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen für folgende drei Fälle angeben:

1. Unendlich rasche Injektion von Adrenalin; sie erhöhe die Adrenalinkonzentration im Blut von 0 auf A_0 . Die Ausgangskonzentration für N sei 0.

2. Adrenalin werde als Dauerinfusion über sehr lange Zeit mit der konstanten Geschwindigkeit k (Dimension: Konzentration/Zeit) zugeführt; zur Zeit 0 seien $A = N = 0$.

3. Eine Dauerinfusion von Adrenalin werde an einem beliebigen Zeitpunkt t^* unterbrochen.

Die Formeln vereinfachen sich dadurch, dass wir $\mu_1 + \mu_2 = \mu_4$ setzen können, wie es dem experimentellen Befund entspricht.

1. Fall. Die Adrenalinkonzentration ist

$$A = A_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2)t}. \quad (1)$$

Folgender Ansatz liefert N als Funktion der Zeit:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= \mu_1 A - \mu_4 N = \mu_1 A_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2)t} - \mu_4 N, \\ N &= \frac{\mu_1 A_0}{\mu_4 - (\mu_1 + \mu_2)} (e^{-(\mu_1 + \mu_2)t} - e^{-\mu_4 t}). \end{aligned}$$

Bei $\mu_1 + \mu_2 = \mu_4$ reduziert sich N auf

$$N = A_0 \mu_1 t e^{-\mu_4 t}. \quad (2)$$

N durchläuft dabei ein Maximum bei

$$t_{\max} = 1/\mu_4 = 1/(\mu_1 + \mu_2) \text{ und beträgt } N_{\max} = A_0/2,7 \quad (3)$$

2. Fall. Die Adrenalinkonzentration ergibt sich aus dem Ansatz

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= k - (\mu_1 + \mu_2)A \text{ und wird} \\ A &= \frac{k}{\mu_1 + \mu_2} (1 - e^{-(\mu_1 + \mu_2)t}) \text{ mit } A = \frac{k}{\mu_1 + \mu_2} \text{ bei } t = \infty \end{aligned} \quad (4)$$

Für N ist der Ansatz derselbe wie im ersten Fall und liefert mit dem A nach Formel (4) und $\mu_1 + \mu_2 = \mu_4$

$$N = \frac{\mu_1}{\mu_4} \left[\frac{k}{\mu_4} (1 - e^{-\mu_4 t}) - k t e^{-\mu_4 t} \right] \text{ mit } N = \mu_1 k / \mu_4^2 \text{ für } t = \infty. \quad (5)$$

3. Fall. Für die Zeit vor dem Infusionsunterbruch ($t \leq t^*$) gelten für A und N die Gleichungen (4) und (5), nach Ende der Infusion ($t > t^*$) für Adrenalin Gleichung (1) mit A^* an Stelle von A_0 .

$$\begin{aligned} A^* &= \frac{k}{\mu_4} (1 - e^{-\mu_4 t^*}), \\ A &= \frac{k}{\mu_4} (1 - e^{-\mu_4 t}) \quad \text{für } t \leq t^*; \\ A &= \frac{k}{\mu_4} (1 - e^{-\mu_4 t^*}) e^{-\mu_4 t} \quad \text{für } t > t^*. \end{aligned} \quad (6)$$

Für $t > t^*$ setzt sich N zusammen aus dem während der Infusion aus A gebildeten (das sich nun umsetzt wie Gleichung (1) angibt) und einem Anteil analog einer Injektion von A (Gleichung (2)) mit A^* an Stelle von A_0 .

$$\begin{aligned} N &= N^* e^{-\mu_4 t} + A^* \mu_1 t e^{-\mu_4 t} \\ N &= [t + 1/\mu_4 - (t + t^* + 1/\mu_4) e^{-\mu_4 t^*}] \frac{k \mu_1}{\mu_4} e^{-\mu_4 t} \text{ für } t > t^*. \end{aligned} \quad (7)$$

Die Schlussformeln der drei getrennt behandelten Fälle – unendlich rasche Injektion, Dauerinfusion und endliche Infusion – sind in Fig. 5 eingezeichnet, wobei gesetzt wurde:

$$\begin{aligned} \mu_1 + \mu_2 = \mu_4 = 1,6 \text{ min}^{-1}, k = 1, \\ A_0 = 1 \text{ und } \mu_1/(\mu_1 + \mu_2) = 0,5 \text{ und } 1. \end{aligned}$$

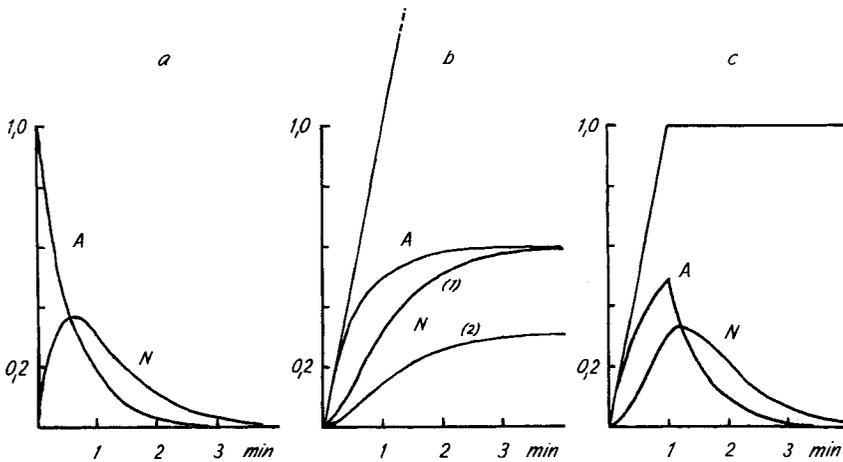


Fig. 5.

Theoretischer Verlauf der Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration: a) nach unendlich rascher Injektion (Gleichungen 1 und 2); b) bei Dauerinfusion (Gl. 4 und 5) mit $\mu_1/(\mu_1 + \mu_2) = 1,0$ (1) und $0,5$ (2); c) bei endlicher Infusion (Dauer 1 min) (Gl. 6 und 7). Die übrigen Parameter sind in allen Fällen $A_0 = 1$; $k = 1$; $\mu_1 + \mu_2 = \mu_4 = 1,6 \text{ min}^{-1}$. Ordinaten: A bzw. N/A_0 in Konzentrationseinheiten.

Der Kurvenverlauf zu einem Plateau im Falle der Dauerinfusion ist besonders einfach. Die Versuchsanordnung einer konstanten Dauerinfusion stellt ein vorzügliches Mittel dar, die Zerfallsgeschwindigkeiten kurzlebiger, injizierbarer Substanzen zu bestimmen. Sie besitzt mehrere Vorteile gegenüber der Bestimmung aus den Abklingkurven. Das Verhältnis von Infusionsgeschwindigkeit zur Endkonzentration ergibt direkt die Zerfallsgeschwindigkeit. Durch mehrfache Messungen im Plateaubereich lässt sich die Genauigkeit beliebig steigern. Durchmischungseffekte fallen dahin. Auch müssen nicht mehrere Blutentnahmen innerhalb etwa der doppelten Halbwertszeit erfolgen. Im Prinzip kann eine Blutentnahme genügen, um die Zerfallsgeschwindigkeit zu bestimmen, sofern sie nur im Plateaubereich stattfindet.

An je 2 Katzen wurde die Zerfallsgeschwindigkeit von Adrenalin und Noradrenalin auch nach dieser Methode bestimmt und folgende Mittelwerte gefunden: $1,3 \text{ min}^{-1}$ für Adrenalin und $1,0 \text{ min}^{-1}$ für Noradrenalin, welche mit denjenigen aus den Abklingkurven (siehe S. 2099) befriedigend übereinstimmen. In einem Einzelfall am Menschen ergab sich eine Zerfallskonstante von $0,8 \text{ min}^{-1}$ (Halbwertszeit

50 sec), errechnet aus Werten, die vor und während einer Dauerinfusion von 6,3 γ Adr./min erhalten wurden.

Tabelle 1.

Katze Nr.		Noradrenalin		Adrenalin		λ_A bzw. λ_N	$\frac{\mu_1}{\mu_1 + \mu_2}$
		vor Inf.	Plateau	vor Inf.	Plateau		
38	Adr. Infus. 44 γ/l . min	3	20	5	37	1,4	0,5
43	Adr. Infus. 34 γ/l . min nach Adrenal- ektomie	7	35	7	35	1,2	1,0
39	Noradr. Inf. 64 γ/l . min	10	57	9	—	1,4	—
45	Noradr. Inf. 66 γ/l . min nach Adrenal- ektomie	10	120	3	22	0,6	0,2

Ein Beispiel einer Adrenalin-Dauerinfusion zeigt Fig. 6. Die darin eingezeichneten Punkte stellen Messwerte und die Kurven den theoretischen Verlauf dar nach den Gleichungen (4)–(7), wobei sich $\mu_1/(\mu_1 + \mu_2)$ aus dem Plateau der Noradrenalinmessungen zu 0,5 ergibt.

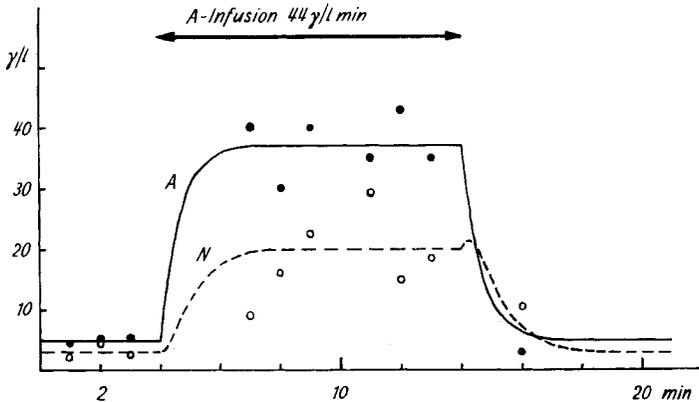


Fig. 6.

Adrenalin-Dauerinfusion (Katze Nr. 42): Punkte: gefundene Adrenalinkonzentrationen; Kreise: gef. Noradrenalinkonzentrationen im Blut. Kurven: theoretischer Verlauf von A und N mit $\mu_1 + \mu_2 = \mu_3 = 1,6 \text{ min}^{-1}$, $k = 44 \gamma/l \text{ min}$, $\mu_1/(\mu_1 + \mu_2) = 0,5$.

Aus Tab. 1, welche alle Dauerinfusionen zusammenfasst, geht hervor, dass $\mu_1/(\mu_1 + \mu_2)$, d. h. der Anteil der Transmethylierung an sämtlichen Abbaumöglichkeiten beider Pressoramine, zwischen 0,2 und 1,0 beträgt. Am Abbau von Adrenalin und Noradrenalin ist also die Transmethylierung mit 20–100% beteiligt; die Adrenalektomie spielt keine Rolle.

Über die Produktionsrate der beiden Pressoramine lässt sich vorläufig in Ermangelung der genaueren Kenntnis des Anteils der Transmethylierung nichts aussagen. Nur eine negative Schlussfolgerung ist aus dem Noradrenalin/Adrenalin-Verhältnis von 4:1 und den gleich grossen Zerfallsgeschwindigkeiten abzuleiten: Nicht allein Adrenalin wird aus irgend welchen Organen ins Blut ausgeschüttet, und das vorhandene Noradrenalin wird nicht ausschliesslich durch Demethylierung von Adrenalin gebildet.

Hingegen vermögen folgende Versuche an Ratten zu zeigen, dass eine Umsetzung des Adrenalins innerhalb der ersten Min. nach Injektion stattfinden muss. Zwei Min. nach intravenöser Adrenalinzufuhr (300 γ /l) war die Adrenalinkonzentration im Blut noch 12 γ /l, bei hepatektomierten Tieren hingegen 33 γ /l (Tab. 2). Dieser Unterschied erweist sich als statistisch gesichert ($P < 0,01$). Die Leber spielt also eine Rolle im Abbau des Adrenalins; ob Transmethylierung, oxydativer Abbau oder sonstige Prozesse überwiegen, kann aus diesen Versuchen nicht geschlossen werden.

Tabelle 2.

Adrenalin im Aortenblut von Ratten 2 Min. nach intravenöser Zufuhr.

Ratte Nr.	Intaktes Tier	Hepatektomiertes Tier
1	6,4 γ /l	
2		18 γ /l
3		23
4		35
5		51
6		20
7	11	
8	5,7	
9		31
10		63
11	26	
12	19	
13		25
14		31
15	8,4	
16	8,0	
Mittel	12 γ /l	33 γ /l

Massive Injektionen eines Stoffes können die physiologisch-chemischen Gleichgewichte im Organismus stören. Trotzdem glauben wir, einige mögliche Reaktionsmechanismen von Adrenalin und Noradrenalin folgern zu können. Vielfach hilft zur Abklärung biologischer Reaktionen im physiologischen Konzentrationsbereich nur die Anwendung mit Isotopen markierter Substanzen. Eine Überschlagsrech-

nung in diesem konkreten Falle für ^{14}C -markiertes Adrenalin ergibt, dass, in physiologischen Konzentrationen verabreicht, daraus gebildetes markiertes Noradrenalin nur an der Grenze der Nachweisbarkeit zu erfassen wäre. Diese letzte Grenze der Untersuchung biologischer Gleichgewichte ist gegeben einerseits durch die geringen physiologischen Konzentrationen an Pressoraminen, andererseits durch die kleinen Aktivitätsausbeuten an ^{14}C -markierten Substanzen.

Für zeitweise technische Hilfe möchten wir Frau *Gertrud Hildenbrand*, Fräulein *Marlis Moser* und Fräulein *Elisabeth Ehrat* unseren Dank aussprechen.

SUMMARY

After infusion of Adrenaline or Noradrenaline on cats these two amines have been determined chemically in the blood. Both of them decrease rapidly with half lives of about 25 seconds. The decrease is partly attributed to transmethylation.

The liver is associated with the metabolism of Adrenaline.

Medizinische Universitätsklinik Basel

242. Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen III

von **H. Rey-Bellet** und **H. Erlenmeyer**.

(13. X. 56.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ wurde gezeigt, dass in der von *E. Hertel*²⁾ beschriebenen Komplexverbindung des $\text{Ni}(\text{CN})_2$ mit β -Phenyläthylamin sich das letztere durch β -(2-Thienyl)-äthylamin, β -(2-Furyl)-äthylamin, β -(2-Pyrryl)-äthylamin und Histamin sowie auch durch α -Methyl- β -phenyläthylamin und γ -Phenylpropylamin ersetzen lässt.

Um die Spezifität dieser Komplexverbindungsreaktion, die zu Verbindungen des Typus $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot \text{R}-\text{NH}_2$ führt, weiter abzugrenzen, überprüften wir das Verhalten einer Reihe von ähnlichen Aminen gegenüber Nickelcyanid. Es zeigte sich, dass auch δ -Phenylbutylamin, ε -Phenylamylamin und ζ -Phenylhexylamin mit $\text{Ni}(\text{CN})_2$ Komplexe des gleichen Typus ergeben. Hingegen erhielt man bei entsprechender Arbeitsweise, d. h. beim Zusammengeben wässriger Lösungen von ammoniakalischem Nickelcyanid und Aminsalz, mit *m*-Phenylen- β, β' -diäthylamin keinen Niederschlag.

¹⁾ *H. Erlenmeyer & H. Rey-Bellet*, *Helv.* **37**, 234 (1954); **38**, 533 (1955).

²⁾ *Z. anorg. allg. Chem.* **178**, 202 (1929).