

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.)

Studien über antagonistische Nerven. VI.

Von

Leon Asher.

I. Über die Abhängigkeit der Gefässnervenwirkung vom Spannungszustand der Gefässwand.

In einer Reihe vorausgegangener Studien ¹⁾ haben ich und meine Mitarbeiter die Wirkungsweise der antagonistischen Nerven unter mehrfach variierten Bedingungen untersucht. Das Hauptinteresse, das sich an die Untersuchung der antagonistischen Nerven knüpft, ist die Erforschung des Problems der Erregung und Hemmung, ein Problem, dessen biologische Tiefen und Weiten die Lehren von Ewald Hering wegleitend erleuchtet haben.

Ein Fall, wo in scheinbar einfachster Form Erregung und Hemmung durch Nervenreizung vorliegt, ist die Erregung der Gefässmuskeln durch die Vasokonstriktoren und die Hemmung derselben durch die Vasodilatoren. Der Fall ist deshalb scheinbar einfach, weil die Gefäße für gewöhnlich keine selbständigen Bewegungen ausführen, die uns nötigten, komplizierte Zentralapparate als Erzeuger der Automatie anzunehmen, und weil auch die morphologische Untersuchung keine Anhaltspunkte bis jetzt dafür ergab, dass ähnlich wie z. B. im Herzen und im Darm strukturelle Gebilde von höherer Art als blosse Nervenfasern vorhanden seien.

In Wahrheit sind wir aber nicht in der Lage anzugeben, weshalb die gleiche Reizung des einen Nerven Kontraktion, des anderen Erschlaffung der Gefässmuskulatur macht. Bei der von vielen Physiologen vertretenen Anschauung, dass in allen Nerven der

1) L. Asher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 47 S. 87. — K. Pretschistsenskaja, Zeitschr. f. Biol. Bd. 47 S. 97. — Ch. Bessmertny, Zeitschr. f. Biol. Bd. 47 S. 400. — L. Asher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 52 S. 298. — W. Glur, Zeitschr. f. Biol. Bd. 52 S. 479.

gleiche Erregungsprozess ablaufe, sind die Schwierigkeiten besonders gross. Man kann sich keine rechte Vorstellung davon machen, wie der nämliche Prozess, wenn er an der kontraktilen Substanz anlangt, das eine Mal sie zur Kontraktion, das andere Mal sie zur Erschlaffung bringt. Es muss dann schon zu der — übrigens unabhängig von diesem Gesichtspunkt aus — berechtigten Annahme gegriffen werden, dass zwischen Nervenendigung und kontraktiler Substanz ein Mechanismus eingeschoben sei, welcher die Umwertung des gleichen Prozesses zu ungleicher Wirkung bewerkstellige. Gewöhnlich denkt man hierbei an einen nervösen Mechanismus; man muss jedoch sich darüber klar sein, dass mit der Angabe einer bestimmten Örtlichkeit als Sitz einer Wirkung noch nichts über die Mittel erkannt wird, die zur Erklärung benötigt werden. E. Hering hat die Vorstellung geschaffen, dass im Nerven nicht nur ein einziger qualitativ ganz gleichartiger Vorgang ablaufe, und dass dem, was wir Erregung und Hemmung nennen, entsprechend zwei entgegengesetzte Prozesse des Stoffwechsels zugrunde liegen. Es ist bekannt, wie fruchtbar dieser Gedanke in der modernen Biologie sich erwiesen hat. Es ist von einigen Autoren der Versuch gemacht worden, die genannte Vorstellung heranzuziehen, um dadurch die Erregungs- und Hemmungsnerven unserem Verständnis näher zu rücken, indem behauptet wurde, dass der eine Nerv dissimilatorische, der andere assimilatorische Vorgänge leite. Es würde hierdurch zwar für den Unterschied der beiden Nerven eine Erklärung gefunden sein, aber leider hat es seine Schwierigkeiten, dieselbe für eine gelungene zu halten. Denn einerseits lässt sich gar kein sicherer experimenteller Anhaltspunkt für diese Art der Verschiedenheit der beiden Nerven aufweisen. Andererseits entspricht, wie ich früher an einer anderen Stelle ausführte¹⁾, Gaskell's Annahme der anabolen und katabolen Nerven nicht der von Hering formulierten Anschauung; „denn nach Hering kann ein und derselbe Nerv Leiter von qualitativ verschiedenen Prozessen sein; irgendeine Spezialisierung für zentrifugale, zu muskulösen Gebilden gehende Nerven hat Hering nicht gemacht“.

Deshalb bleibt die Aufgabe bestehen, weitere Vorstellungen auszubilden, die als Ausgangspunkte der experimentellen Forschung zu dienen vermögen. Ich habe in meiner vierten Studie über ant-

1) l. c.

agonistische Nerven¹⁾ auf Grund der Erscheinungen, die bei gleichzeitiger Reizung erregender und hemmender Nerven beobachtet werden, die Hypothese ausgesprochen, dass durch die Reizung der erregenden und hemmenden Nerven zwei verschiedene Stoffe an der Peripherie frei werden. Die Eigenschaften derselben lassen sich so bestimmen, dass die tatsächlich beobachteten Erscheinungen aus denselben sich ableiten lassen würden. Eine andere, aus höchst sinnreichen Experimenten an Wirbellosen erschlossene Anschauung ist diejenige von v. Uexküll. Auch diese verlegt die Ursache der Erregung und Hemmung in die Peripherie, indem sie den Zustand des Erfolgsorganes bestimmend sein lässt für dasjenige, was sich ereignet. Bekanntlich haben Sherrington und Magnus eine Reihe von Reflexerscheinungen am Säugetier auf die Uexküll'schen Regeln zurückführen können.

Ganz unabhängig aber von der speziellen Form irgendeiner Hypothese bleibt es eine nicht uninteressante Aufgabe der experimentellen Forschung, die erregenden und hemmenden Nerven auf Erfolgsorgane einwirken zu lassen, deren Zustand experimentell variiert wird. Ich habe in den oben zitierten Arbeiten dieses Prinzip mannigfach angewandt, und die nachstehenden Versuche sollen sich denselben anreihen, indem sie, wie die früheren, Aufschluss darüber geben, wie sich antagonistische Nerven verhalten, wenn ihr Angriffsort in wechselnden Zuständen sich befindet.

Die Gefäße verengern sich infolge Reizung der Vasokonstriktoren und erweitern sich infolge Reizung der Vasodilatatoren. Erweiterung und Verengung lassen sich aber auch rein mechanisch erzielen. Besonders leicht und rein gelingt dies hinsichtlich der Erweiterung, da bei einer arteriellen Blutdrucksteigerung einzelner Gefäßgebiete passiv ausgedehnt werden können. Dadurch wird sofort die Möglichkeit geboten, zu untersuchen, wie die antagonistischen Gefässnerven einmal bei relativ unausgedehnten, das andere Mal bei passiv gedehnten Gefäßwänden wirken, wobei also der Einfluss der Gefässnerven bei einem verschiedenen Ausgangszustand des peripheren Erfolgsorganes geprüft wird. In meiner vierten Studie hatte ich mich der Wärme und Kälte bedient, um die Gefäße in einen anderen Ausgangszustand zu bringen, auf den die stets gleich gereizten Gefäßverengerer und -erweiterer einwirken sollten. Es hatte sich ergeben,

1) l. c.

dass die Erregbarkeit der antagonistischen Nerven unabhängig von dem Zustande des Erfolgsorganes war, eine Tatsache, die nicht dafür sprach, dass die Gefässnerven direkt an der kontraktile Substanz selbst angriffen.

Method e.

Zu den nachfolgenden Versuchen dienten Katzen. Dieselben befanden sich in Äthernarkose. Um rein mechanisch den Blutdruck zu erhöhen, wurde die Aorta hoch oben am Zwerchfell komprimiert, wodurch in allen kopfwärts gelegenen Gefässgebieten die Gefässe passiv gedehnt werden. Chorda tympani und Sympathicus wurden präpariert und auf Elektroden gelegt; um jede Mitreizung des Vagus zu verhüten, wurde eine Strecke weit der Vagus exzidiert. In bekannter Weise isolierte ich den Blutstrom aus der Gland. submax. und liess das Venenblut, nach dem Verfahren von Barcroft, in ein horizontales, mit Teilung versehenes Glasrohr von passendem Durchmesser gelangen. Zur Verhütung der Gerinnung diente Hirudin.

Bei der Katze enthält nun nicht allein die Chorda, sondern auch der Sympathicus Gefässerweiterer. So zahlreich sind manchmal dieselben vertreten, dass bei nicht allzu starken Reizen nur ganz im Anfang eine Verengung erzielt wird und alsbald eine machtvolle Erweiterung zum Vorschein kommt. Wegen dieses Sachverhaltes, und weil die Untersuchung der Gefässerweiterer, der hemmenden Nerven, am meisten Interesse darzubieten schien, beziehen sich die meisten Versuche auf das Verhalten der Dilatatoren.

Der Blutdruck wurde von der Karotis der nicht zur Ausflussmessung dienenden Seite aufgeschrieben.

Ehe ich die bei Beobachtung der Gefässerweiterer erhaltenen Ergebnisse mitteile, zu deren Illustrierung aus meinen Versuchsreihen einige Beispiele gegeben werden, sei nur kurz konstatiert, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Gefässverengung ganz eindeutig waren. Es kamen einzelne Tiere vor, bei denen die Reizung des Sympathicus ausschliesslich Gefässverengung verursachte. Gleichgültig nun, ob der Blutdruck im Gebiete der Speicheldrüse hoch oder niedrig war, stets war die Stromstärke des Reizes, die zur Erzielung einer maximalen Gefässverengung notwendig war, die gleiche. Dieses Resultat steht im Einklang mit der von mir früher gefundenen Tatsache, dass die Erregbarkeit der Vasokonstriktoren der unteren Extremität konstant bleibt, gleichgültig, ob die betreffende Extremität irgendeine Temperatur von $10^{1/2}$ — 40° angenommen hat.

Nun könnte die Unabhängigkeit der Vasokonstriktorenwirkung von dem Spannungszustande der Gefässwände für eine nur scheinbare gehalten werden. Denn angesichts der oft behaupteten grösseren Erregbarkeit der Vasokonstriktoren wäre es möglich, dass die Schwankungen derselben infolge des Spannungszustandes am Erfolgsorgane nicht zum Ausdruck gelangten. Auch aus diesem Grunde war es wesentlich, die entscheidenden Versuche an den Vasodilatoren ausführen zu können.

Reihe I.

Katze. Äthernarkose. Ausfluss aus Speicheldrüsenvene Chorda tymp. und Sympathicus auf Elektroden. Kanäle in Karotis.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Mittlerer Blutdruck
Nr. 1 a.		
Keine	9,5, 7, 5,5,	} 80 mm Hg
Chorda, 2000 Stromst.	13, 19, 32,5, 37,	
Keine	34, 29,5, 19,5,	
Nr. 1 b.		
Keine	14, 12, 13,	} 140 mm Hg
Chorda, 2000 Stromst.	24, 34, 49, 43,5,	
Keine	42, 35,5, 30,5,	

In diesem Versuche steht während der Aortenkompression das Gefässgebiet der Speicheldrüse unter einem 60 mm höheren Blutdruck als vorher ohne Aortenkompression. Demnach erleiden die Gefässe rein mechanisch eine erhebliche Ausdehnung, und die dehnbaren Bestandteile der Gefässwand, wozu in erster Linie die Muskulatur gehört, erleiden eine merkliche Änderung ihres Zustandes. Trotzdem bewirkt eine Chordareizung der nämlichen Stärke wie vorher absolut genommen eine grössere Gefässerweiterung, gemessen an der Ausflussmenge des venösen Blutes. Die tatsächliche Wirkung ist innerhalb der Genauigkeitsgrenzen unserer Methode als gleichgrosz zu bezeichnen, da ja die Ausgangsstellung der Gefässe während der Aortenkompression eine erweiterte ist.

Reihe II.

Katze. Versuchsanordnung wie vorher.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Mittlerer Blutdruck
Nr. 2 a.		
Keine	8, 7, 8,	} 98 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 900	6, 5, 16, 25, 27,	
Keine	18,5, 11, 10,	

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Mittlerer Blutdruck
Nr. 2b. Aortenkompression.		
Keine	17,5, 15,5, 12,	} 132 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 900 . . .	7,5, 7, 15, 21, 51, 38,	
Keine	19, 15, 13,5 8,	
Nr. 3a.		
Keine	12, 12, 10,5,	} 104 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 1000 . . .	8,5, 5,5, 18,5, 27, 24,	
Keine	18, 13, 13,	
Nr. 3b. Aortenkompression.		
Keine	24, 20, 18,	} 124 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 1000 . . .	14,5, 6, 27,5, 41,	
Keine	32, 39, 28,	
Nr. 4a.		
Keine	19, 16, 18,	} 108 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 2000 . . .	12, 5, 18,5, 33,5, 28,5, 31, 21,	
Keine	16, 18, 14,5,	
Nr. 4b. Aortenkompression.		
Keine	14, 17, 15,	} 122 mm Hg
Sympathicus, Reizstärke 2000 . . .	11,5, 10, 31, 46, 37, 27,5	
Keine	17,5, 15, 14,	
Nr. 5a.		
Keine	16,5, 15, 16,5,	} 108 mm Hg
Chorda, Reizstärke 2000	30, 103, 98,	
Keine	93, 89, 95,	
Nr. 5b. Aortenkompression.		
Keine	23, 20,5, 18,5,	} 127 mm Hg
Chorda, Reizstärke 2000	36,5, 100, 113,5,	
Keine	117,5, 120, 104,5, 98,	
Nr. 6a.		
Keine	16,5, 14, 14, 14,5,	} 104 mm Hg
Chorda, Reizstärke 2000	22, 72, 101,5, 88,	
Keine	80, 68, 60, 51,	
Nr. 6b. Aortenkompression.		
Keine	23,5, 22,5, 21,5,	} 127 mm Hg
Chorda, Reizstärke 2000	33, 119, 127, 110,	
Keine	110, 85,5, 75, 75,	

In den Versuchen 2 a bis 4 b der Reihe II wird der Sympathicus gereizt. In jedem einzelnen Falle wurde die Wirksamkeit des Nerven gleichzeitig an dem Eintreten einer maximalen Pupillenerweiterung geprüft. Aus allen Versuchszahlen geht hervor, dass die Reizung des Sympathicus bei der angewandten Reizstärke zur

Gefässerweiterung führte. Deshalb fehlte aber die Gefäßverengung nicht. Im allerersten Momente der Reizung trat stets eine Verlangsamung, manchmal sogar eine vollständige Stockung des Ausflusses aus der Vene ein; nur dauerte die ganze Erscheinung nur 1—2 Sek. und wurde dann in den nachfolgenden 3—5 Sek. der ersten Fünfsekundenperiode zum Teil kompensiert. Einige Male, z. B. in Nr. 3a, 3b und 4a erkennt man noch eine deutliche Vasokonstriktion in der zweiten Fünfsekundenperiode. Ich komme auf die Verhältnisse der Vasokonstriktion und Dilatation infolge Sympathicusreizung noch einmal zurück. Für den Augenblick ist es wichtiger, auf das Hauptresultat der Versuchsreihe hinzuweisen, nämlich darauf, dass bei niedrigem und hohem Blutdruck, also bei weniger oder mehr ausgedehnten Gefässen, die Wirkungsstärke der Sympathicusreizung unter sonst gleichen Bedingungen die gleiche bleibt. Nicht minder deutlich ergibt sich die gleiche Tatsache aus den vergleichenden Reizversuchen an der Chorda tympani. Da in der Chorda von Gefässnerven nur Gefässerweiterer sich befinden, wie gegenüber hiervon abweichenden interessanten Beobachtungen von O. Loewi einwandfrei von Bayliss bewiesen wurde, sind die absoluten Zahlen für die Ausflussmengen viel grösser als bei der Sympathicusreizung. In derjenigen Periode aber, wo durch Aortenkompression der Blutdruck gesteigert ist und daher die Gefässwände ausgedehnt sind, sind die Zahlen für die Ausflussmengen noch grösser. Der Unterschied bleibt auch noch in der ersten Zeit nach dem Aufhören der Reizung sehr deutlich ausgeprägt. Da die gleichstarke Chordareizung während der Gefässausdehnung demnach ebenso kräftig — in einzelnen Beispielen sogar noch um ein wenig mehr — gewirkt hat wie bei geringerer Dehnung der Gefässwand, wird man die Erregbarkeit der Gefässerweiterer und die Anspruchsfähigkeit des der aktiven Gefässerweiterung zugrunde liegenden Prozesses für im wesentlichen gleich erklären müssen.

Es hat wegen einer bestimmten, im zweiten Teile dieser Arbeit näher besprochenen Fragestellung ein gewisses Interesse, gleichzeitig mit der Prüfung der Erregbarkeit der im Sympathicus der Katze verlaufenden Dilatatoren auch auf die etwaige Absonderung von Speichel zu achten. Dies ist in der nachfolgenden III. Versuchsreihe geschehen.

Reihe III.

Katze. Präparation wie vorher. Äther-Alkohol-Chloroform-Narkose. Kanüle im Speichelgang.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Arterieller Mittel-druck mm Hg	Bemerkungen
Nr. 7 a.			
Keine	17, 16, 16,	} 100	Während der ersten 2 Sek. Stillstand des venösen Ausflusses. Speichelausfluss.
Sympathicus, Reizst. 500	10, 10, 47, 62, 61,		
Keine	37, 28, 14,		
Nr. 7 b. Aortenkompression.			
Keine	39, 34,	} 145	Während der ersten 2 Sek. Stockung. Speichelfluss.
Sympathicus, Reizst. 500	24, 51, 60, 87, 99,		
Keine	85, 47,		
Nr. 8 a.			
Keine	35, 34, 31,	} 76	In den ersten 2 Sek. vollständige Stockung. Starker Speichelfluss.
Sympathicus, Reizst. 2000	13, 20, 35, 44,		
Keine	53, 50, 32, 20,		
Nr. 9 b. Aortenkompression.			
Keine	19, 18 $\frac{1}{2}$, 22,	} 116	Stockung in den ersten 2 Sek. Kräftiger Speichelfluss.
Sympathicus, Reizst. 2000	12 $\frac{1}{2}$, 21, 59 $\frac{1}{2}$, 73,		
Keine	82, 71, 31,		

Hiernach Injektion von 2%iger NaFl-Lösung, zweimal 2 ccm. Danach ganz langsamer Ausfluss aus der Vene, der sich durch Sympathicusreizung in keiner Weise beeinflussen lässt. Kein Speichelfluss. Bei der Sektion erweist sich die Drüse im Vergleich zu derjenigen der anderen Seite als vergrößert, prall und hart.

In dieser Versuchsreihe ist, im Unterschied zur vorausgehenden, der primäre vasokonstriktorische Effekt des Sympathicus schärfer ausgesprochen als in der II. Versuchsreihe. Ferner ist der durch die Aortenkompression erzielte Druckunterschied besonders in den Versuchsbeispielen 7 a und 7 b erheblicher als in der früheren Reihe. Im übrigen sind die Versuchsergebnisse mit den in den früheren Versuchen erhaltenen übereinstimmend. Die Zahlenwerte des Ausflusses bei Aortenkompression sind während der Sympathicusreizung, absolut genommen, grösser gegenüber der reizlosen Periode als in den früheren Versuchsreihen. Das bedeutet nun nicht etwa, dass der Effekt der Reizung der Erweiterer während der Aortenkompression grösser sei. Denn infolge der letzteren wird der Durchmesser der Gefässe im untersuchten Gefässgebiet von vornherein erweitert, und

dementsprechend muss bei nachherigem gleich grossen Effekt der Vasodilatatorenerregung die Ausflussmenge, die ja gemessen wird, grösser sein. Die Methode erlaubt keine grössere Genauigkeit als angenäherte Werte zu erhalten, die aber hinreichen, um das Wesentliche zu erkennen.

Behufs Analyse der Bedeutung, welche den vorstehenden Beobachtungen innewohnt, gehen wir am einfachsten von einer Vorstellung aus, welche sehr häufig vertreten wird, nämlich derjenigen, dass die Gefässnerven unmittelbar, wie gewöhnliche Muskelnerven, an die Gefässmuskulatur angreifen. Die Dilatatoren würden dieser Vorstellung gemäss einen autonom bestehenden Tonus auf noch unbekannt Weise mindern. Wenn wir passiv dehnen, dem Zustande demnach uns nähern, der durch die Vasodilatatorenerregung herbeigeführt wird, könnte erwartet werden, dass die gleiche Reizung weniger effektiv wäre. Das ist aber, wie die Versuche gelehrt haben, nicht der Fall. Daraus folgt zunächst, dass eine passiv herbeigeführte Dehnung der Gefässmuskulatur keinen modifizierenden Einfluss auf den Vorgang der Gefässerweiterung besitzt, woraus sich weiter ergibt, dass es nicht die Länge des Muskelementes ist, die für die Wirksamkeit des hemmenden Mechanismus bestimmend ist.

Nun ist aber das, was sich bei der Dehnung ereignet, kein rein passiver Vorgang. Bayliss¹⁾ hat nachgewiesen, dass der arterielle Druck selbst eine kontinuierliche tonische Kontraktion der Gefässmuskeln durch seine dehnende Kraft hervorruft; denn nach einer Drucksteigerung verengern sich die Gefässe eines Gebietes, dessen Gefässnerven durchschnitten wurden, weit über ihren ursprünglichen Wert und kehren dann erst langsam zu ihm zurück. Die von Bayliss entdeckte Tatsache, welche Analogien bei anderen glatten Muskeln nach den Untersuchungen von Straub und Winkler besitzt, lehrt, dass während der Dehnung die Tendenz zur Kontraktion entsteht. Die Versuche, wo bei gedehnter Gefässmuskulatur die Dilatatoren gereizt werden, sind demnach als eine Art von Versuchen zu betrachten, wo eine Summation antagonistischer Vorgänge geprüft wird, ähnlich wie bei der gleichzeitigen Reizung von Vasokonstriktoren und Dilatatoren. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet stellen die obigen Versuche einen Fall dar, wo die Hemmung trotz verstärkter Tendenz zur Kontraktion obsiegt. Wiederum ergibt

1) W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. vol. 28 p. 220. 1902.

sich hieraus die Unabhängigkeit des durch die Vasodilatatorenerregung geweckten Vorganges von den Zuständen und Prozessen in der kontraktile Substanz, und es erwächst durch die obigen Versuche der Vorstellung, dass Hemmung und Erregung primär an zwei getrennten Orten zur Ausbildung gelangen, eine neue Stütze. Diese Behauptung schliesst natürlich in sich, dass die Vasodilatoren und Konstriktoren nicht direkt die kontraktile Substanz beeinflussen, sondern an einem von der Muskulatur funktionell getrennten Zwischengliede angreifen.

Nachdem durch das Experiment die Unabhängigkeit der Erregbarkeit der Gefässnerven von dem Zustande der Gefässmuskulatur erwiesen worden ist, möchte ich daran erinnern, dass Bayliss aus biologischen Gründen diese Unabhängigkeit postulierte. Er schrieb¹⁾: „Eine naheliegende Überlegung wird zeigen, dass die Reaktion auf Dehnung eine vasomotorische Kontrolle durch das Zentralnervensystem erfordert. Wir wollen annehmen, dass aus irgendeinem Grunde der arterielle Druck so hoch steigt, so dass ein ungebührlicher Druck auf das Herz ausgeübt wird. Sich selbst überlassen, werden sich die Arteriolen als Reaktion auf diese besondere dehnende Kraft zusammenziehen und den Blutdruck noch höher treiben; wenn ihnen nicht von vasodilatatorischen Nerven entgegengearbeitet wird, würde ein *Circulus vitiosus* entstehen.“

Die Erregbarkeit der Gefässnerven bei wechselnder Spannung der Gefässmuskulatur verhält sich genau so, wie ich dieselbe früher bei sehr verschiedenen Temperaturen gefunden habe. Man bemerkt die durchgängige Analogie der beiden Erscheinungsreihen und wird auch hieraus den Schluss für berechtigt halten, dass die Ursache für die Gleichheit in beiden Fällen die nämliche sei, — die Unabhängigkeit des hemmenden und erregenden Prozesses, wenn er einmal durch Reizung der betreffenden Nerven ausgelöst wird, von der eigentlichen Muskulatur. Diese Unabhängigkeit würde sich erklären lassen, erstens allgemein durch die Annahme eines eigenen nervösen Apparates, spezieller zweitens durch meine Hypothese von der Bildung zweier verschiedener Substanzen, welche die Erregung beziehentlich die Hemmung veranlassen, drittens durch Langley's Hypothese der rezeptiven Substanzen. Eine Entscheidung über diese drei Annahmen ist zurzeit noch nicht möglich.

1) W. M. Bayliss, *Ergebn. d. Physiol.* V. Jahrg. S. 326. 1906.

II. Über die Unabhängigkeit der Gefässerweiterung von spezifischen Stoffwechselprodukten nebst Bemerkungen über die Lymphbildung.

Unter den Hemmungsnerven haben besonders die Vasodilatoren Veranlassung zu dem Versuche gegeben, ihrem Wirkungsmechanismus durch eine Erklärung beizukommen. Bei den zu ausgesprochener Automatie befähigten Organen begnügt man sich meist damit, dass man die hemmenden Nerven auf eine unbekannte Weise auf die automatischen Zentren wirken lässt. Für die Gefäße genügte offenbar dieses Auskunftsmittel nicht. Da man nun bei der Tätigkeit aller Drüsen eine markante Gefässerweiterung konstatieren kann, auch dann, wenn das betreffende Organ entnervt ist, z. B. bei der Niere, war es naheliegend, daran zu denken, ob nicht die Gefässerweiterung mittelbar oder unmittelbar durch die Stoffwechselprodukte der Drüsentätigkeit zustande komme. In sehr ansprechender Weise hat namentlich Barcroft¹⁾ diese Idee ausgeführt. Bayliss²⁾ sowohl wie ich³⁾ haben allerdings diese Idee auf Grund unserer Entdeckung, dass die Depressorreizung reflektorisch die Gefässerweiterer in der Chorda tympani erregt, kritisiert und sie nicht akzeptieren können. Immerhin verlohnt es sich, dieselbe auf eine neue Weise experimentell zu prüfen.

Eine neue Methode, um bei Ausschluss der spezifischen Organ-tätigkeit das Verhalten der Vasodilatoren zu untersuchen, ergab sich durch die Anwendung von Fluornatrium, welches von Bottazzi⁴⁾ und seinen Schülern als sehr geeignet zur Zerstörung der spezifischen Epithelien eingeführt und zu mannigfachen Versuchszwecken benutzt wurde.

Das Prinzip des von mir angewandten Verfahrens bestand darin, dass nach voraufgegangener Feststellung der Wirksamkeit der Reizung der Chorda tympani auf Sekretion und Gefässerweiterung Fluornatrium in den Ductus Whartonianus injiziert und hierauf von neuem der Erfolg der Chordareizung untersucht wurde. Fluornatrium zer-

1) J. Barcroft, Proc. Physiol. Society. Journ. of Physiol. vol. 35 p. XXX. 1907, and vol. 36 p. III. 1907—1908.

2) W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. vol. 37 p. 264. 1908.

3) Asher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 52 S. 298.

4) F. Bottazzi, Archivia di Fisiologia t. I p. 413. 1904, und d'Errico und Ranalli, Giorn. Intern. delle Scienze mediche, anno XXVII, 1905, p. 1.

stört auf diese Weise das Drüsenepithel, und es konnte so festgestellt werden, ob nach vollständiger Aufhebung der spezifischen sekretorischen Tätigkeit, die man auch aus dem Ausbleiben der Speichelabsonderung erkennen kann, Gefässerweiterung noch möglich ist.

Da wir im Atropin ein Mittel besitzen, um die Wirkung der Chorda auf die Sekretion aufzuheben, unter Erhaltung ihrer vasodilatatorischen Funktion, könnte es als überflüssig erscheinen, ein neues Mittel anzuwenden. Die Frage ist aber durch Atropin nicht gelöst, da wir nicht absolut sicher wissen, ob wirklich jede Art von Stoffwechsellätigkeit der Epithelzelle bei Reizung der Chorda nach Atropinisierung aufgehoben ist. Ich selbst neige mich zwar auf Grund meiner früheren Untersuchungen¹⁾ dieser Ansicht zu, glaube aber trotzdem, dass durch Anwendung eines neuen Mittels, das man direkt auf die Epithelzelle wirken lassen kann, und dessen destruktive Wirkung auf dieselben bekannt ist, die Frage noch mehr geklärt werden kann.

Die spezielle Methodik war dieselbe wie in dem ersten Abschnitt dieser Arbeit. Da ich Katzen verwandte, konnte gleichzeitig der Sympathicus mit untersucht werden. Es ergab sich nun eine eigentümliche Schwierigkeit bei der Injektion der 2%igen NaFl-Lösung in den Ductus Whartonianus, die darin bestand, dass nach derselben ausserordentlich leicht nicht allein der sekretorische, sondern auch der vasomotorische Effekt der Nervenreizung fortgefallen war. Demnach dringt das Gift sehr leicht bis zu den Gefässen vor. Ich musste erst lernen, das Gift zu dosieren. Bei vorsichtiger Dosierung ist nun das Ergebnis ein sehr klares, und ich will die nachfolgende Versuchsreihe mitteilen, die genügen wird, um das, worauf es ankommt, darzulegen.

Reihe I.

Katze, Äthernarkose. Duct. Wharton. mit Kanüle. Chorda und Sympathicus auf Elektroden. Ausfluss aus der Speicheldrüsenvene nach Barcroft's Methode. Später Injektion von 2%iger NaFl-Lösung.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 1. 10 Uhr 24 Min.		
Keine	17, 15, 19,	Starker Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 150 . .	55 ¹ / ₂ , 87 ¹ / ₂ , 148,	
Keine	131, 133 ¹ / ₂ , 100,	

1) L. Asher, Biochem. Zeitschr. Bd. 14 S. 1. 1905.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 2. 10 Uhr 32 Min.		
Keine	23, 25,	Starker Speichelfluss. Pupille maximal er- weitert.
Sympathicus, Stromstärke 100	11, 7 ¹ / ₂ , 32, 31,	
Keine	22 ¹ / ₂ , 25 ¹ / ₂ , 19,	
10 Uhr 35 Min. Injektion von 0,5 ccm 2% iger NaFl-Lösung in den Duct. Wharton.		
Nr. 3. 10 Uhr 37 Min.		
Keine	107, 105,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 200 . .	100, 93, 99, 88,	
Keine	90, 91, 104 ¹ / ₂ ,	
Nr. 4. 10 Uhr 52 Min.		
Keine	32, 44,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 200 . .	97, 87 ¹ / ₂ , 95,	
Keine	59, 57 ¹ / ₂ , 43 ¹ / ₂ , 39, 44, 37,	
Nr. 5. 11 Uhr 03 Min.		
Keine	29, 25, 31 ¹ / ₂ ,	Kein Speichelfluss. Pupillen minimal er- weitert.
Sympathicus, Stromstärke 150	12 ¹ / ₂ , 7, 20 ¹ / ₂ , 22, 22 ¹ / ₂ ,	
Keine	20, 15, 15, 15 ¹ / ₂ ,	
Nr. 6. 11 Uhr 08 Min.		
Keine	31, 27, 30,	Keine Spur Speichel.
Chorda, Stromstärke 250 . .	44 ¹ / ₂ , 82, 114,	
Keine	122, 58, 50,	
Nr. 7. 11 Uhr 13 Min. 0,6 ccm 2% iger NaFl-Lösung in den Duct. Wharton.		
11 Uhr 15 Min.		
Keine	10, 7, 7 ¹ / ₂ ,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 250 . .	7, 8, 7 ¹ / ₂ , 7 ¹ / ₂ ,	
Keine	7, 7, 7,	
Nr. 8. Ausfluss in 10 Sek. in Millimetern. 11 Uhr 23 Min.		
Keine	5, 4, 6 ¹ / ₂ ,	Pupille maximal er- weitert.
Sympathicus, Stromstärke 200	3 ¹ / ₂ , 3, 3, 3, 3,	
Keine	3, 2 ¹ / ₂ , 2 ¹ / ₂ , 3, 2 ¹ / ₂ ,	
Nr. 9. Ausfluss in 15 Sek. in Millimetern.		
Keine	7, 8,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 500 . .	6, 6, 6, 5,	
Keine	6, 7, 6,	

Nr. 1 der vorstehenden Versuchsreihe zeigt die Wirksamkeit der Chordareizung vor der Injektion von Fluornatrium; Nr. 2 dieselbe für Sympathicusreizung. Die letztere erzeugt in der zweiten Fünfsekundenperiode eine Verlangsamung und dann trotz guten Speichelflusses nur eine geringe Zunahme des Blutaussflusses. Vielleicht handelt es sich um die Summation aus erweiternden und verengernden Antrieben. Nr. 4 und Nr. 6 zeigen nun, trotzdem keine

Spur von Speichel zutage trat, die wohlerhaltene Wirkung der Chorda auf die Gefäße. Besonders in Nr. 6 ist die Vasodilatation ausserordentlich stark, und trotzdem es sich schon um eine spätere Periode des Versuches handelt, ist die Gefässerweiterung nicht zum mindesten geringer als bei Beginn des Versuches während ergiebiger Speichelabsonderung. Hiermit ist mit Hilfe der unmittelbaren Vergiftung der spezifischen Zellen durch Fluornatrium der Nachweis geliefert, dass die Vasodilatation ohne Vermittlung von Stoffwechselprodukten allein durch die direkte Einwirkung der Nerven auf die Gefäße zustande kommt. Was schon aus den Erfahrungen am atropinisierten Tiere erschlossen werden konnte, ist durch diese neue Tatsache bekräftigt worden.

Der Vergleich zwischen Nr. 2 und Nr. 5 zeigt ferner, dass auch die Wirkung des Sympathicus durch die Vergiftung nicht beeinflusst wurde. Insofern man in den Zahlen der Nr. 5 Erweiterungswerte erblicken darf, die durch die gleichzeitig konkurrierende Vaso-
konstriktion in ihrem absoluten Werte herabgemindert werden, ist auch der Beweis geliefert, dass auch die sympathische Gefässerweiterung ohne Mithilfe der aus spezifischen Zellen stammenden Stoffwechselprodukte zustande kommt. Ich möchte noch einmal auf die Erfolge der Sympathicusreizung in den Versuchen des ersten Teiles der Arbeit zurückkommen. Bei der Katze gibt Reizung des Sympathicus, wie gesagt, Erweiterung. Diese Erweiterung tritt nach meinen Erfahrungen viel früher ein, als Barcroft dieselbe beobachtet hat; es sei z. B. auf Nr. 7b und 9b der III. Versuchsreihe hingewiesen. Vermutlich rühren diese Variationen von individuellen Unterschieden her. Ich habe auch eine Anzahl von Fällen beobachtet, wo die Reizung des Sympathicus bei der Katze gar keine Erweiterung verursachte. Die genannten Momente sprechen durchaus dafür, dass die erweiternde Wirkung des Sympathicus beruhe auf dem Vorhandensein von echten Dilatatoren und nicht etwa von Stoffwechselprodukten aus den Zellen stamme.

Die Vergiftung der Drüse mit NaFl gab noch Veranlassung, eine Reihe von Beobachtungen zu machen, welche keinen eigentlichen Zusammenhang mit dem Problem der antagonistischen Nerven haben, aber nach einer anderen Richtung hin interessant sind.

Da ist erstens die Tatsache, dass schon eine geringe Verstärkung der Fluornatriumdosis jede Wirkung der Gefässnerven aufhebt. Ein Beispiel fand sich zum Schlusse des obigen Versuches,

von Nr. 7 an, wo die kurz vorher sehr mächtige Chordawirkung durch Injektion von 0,6 ccm NaFl-Lösung beseitigt wurde. Demnach vergiftet Fluornatrium sehr bald die Nervenendigungen in den Gefässen.

Zweitens aber tritt vor der schweren Form der Vergiftung, die dazu führt, dass die Gefässe ausserdem noch ganz eng werden, ja dass der Blutstrom fast ganz zu stocken droht, eine andere, wichtigere Erscheinung ein, nämlich eine Phase, wo die Gefässe stark erweitert sind. Man sieht diese Erweiterung aus den Zahlen von Nr. 3 des obigen Versuches, wo sofort nach der Injektion von 0,5 cmm der Fluornatriumlösung die Ausflusswerte 107 und 105 betragen. So gross ist der Ausfluss, dass eine schwache, aber wirksame Chordareizung dieselbe nicht zu vergrössern vermag. Erst, wenn sich diese Erweiterung gelegt hat und die Giftdosis nicht zu stark war, kommt der Effekt der Chordareizung wieder zum Ausdruck. Diese Tatsache der anfänglichen Erweiterung, deren Bedeutung ich sodann besprechen werde, sei durch einige weitere Versuchsprotokolle belegt.

Reihe II.

Katze. Präparation wie vorher.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 10 a.		
Keine	11, 8, 11,	
Chorda, Stromstärke 1000	18, 41, 61 ¹ / ₂ ,	
Keine	85, 57, 35, 21,	
Nr. 10 b. Injektion von 0,6 ccm 2%iger NaFl-Lösung in den Duct. Wharton.		
Keine	55, 75, 51,	Starke Gefässerweiterung unbeeinflusst d. d. Chordareizung.
Chorda, Stromstärke 1200	61, 58, 60, 44,	
Keine	49, 44, 43,	
Nr. 10 c.		
Keine	2, 2, 2,	Starke Verengung der Gefässe.
Chorda, Stromstärke 1500	2, 2, 2, 2, 2, 2,	
Keine	2, 2, 2,	

Reihe III.

Katze. Präparation wie vorher.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 11 a.		
Keine	24, 23, 24, 26,	
Chorda, Stromstärke 2000	68, 79, 70, 58,	
Keine	38 ¹ / ₂ , 31,	

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 11b.		
Keine	11, 7, 7,	Maximale Pupillen- erweiterung.
Sympathicus, Stromstärke 200	1, 1, 1,	
Keine	7 ¹ / ₂ , 11, 9 ¹ / ₂ ,	

Nr. 11c. Injektion von 0,6 ccm 2%iger NaFl-Lösung; 4 Min. später.

Keine	62, 79,	Starke Gefässerwei- terung, unbeeinflusst d. die Chordareizung.
Chorda, Stromstärke 2000	74, 70, 61 ¹ / ₂ ,	
Keine	55, 55,	

Nr. 11d. 6 Min. später.

Keine	55, 48,	Abklingen der vor- herigen Wirkung.
Chorda, Stromstärke 2000	38, 51, 41, 32, 30, 25,	
Keine	22, 22, 22,	

Reihe IV.

Mittelgrosse Katze. Präparation wie vorher.

Reizung	Ausfluss in Millimetern in 5 Sek.	Bemerkungen
Nr. 12a. 10 Uhr 25 Min.		
Keine	25, 27,	Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 150	30, 67, 99 ¹ / ₂ ,	
Keine	83 ¹ / ₂ , 69, 49,	
Nr. 12b. 10 Uhr 30 Min.		
Keine	23, 25,	Pupillenerweiterung, Speichelfluss.
Sympathicus, Stromstärke 150	30, 34, 41, 26, 13 ¹ / ₂ ,	
Keine	12, 13, 11, 11, 11, 11 ¹ / ₂ ,	
Nr. 12c. 10 Uhr 35 Min. Injektion von 0,4 ccm 2%iger NaFl-Lösung in Duct. Wharton. 10 Uhr 38 Min.		
Keine	54, 56,	Starke Gefässerwei- terung unbeeinflusst durch Chordareizung, kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 150	45 ¹ / ₂ , 38, 41 ¹ / ₂ , 35,	
Keine	41, 43 ¹ / ₂ , 37,	
Nr. 12d. 10 Uhr 44 Min.		
Keine	9, 5,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 200	6, 5, 5, 5,	
Keine	4, 4 ¹ / ₂ , 4, 4, 5,	
Nr. 12e. 10 Uhr 52 Min.		
Keine	5 ¹ / ₂ , 5, 5,	Kein Speichelfluss.
Chorda, Stromstärke 400	4, 4 ¹ / ₂ , 4,	
Keine	5, 4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 5,	
Keine	4, 4, 4, 4,	

In allen Fällen zeigt sich bei der Sektion die Drüse gross und prall gefüllt.

In allen diesen Beispielen ist das erste Symptom der Gefässe eine starke Erweiterung. Daraus geht hervor, dass Fluornatrium, selbst in sehr geringfügigen Dosen, schon die Gefässwände vergiftet. Die Konstatierung dieser Tatsache ist wichtig, weil sie ein Licht wirft auf die Ergebnisse von d'Errico und Ranalli¹⁾, welche fanden, dass nach Vergiftung der Speicheldrüse mit Fluornatrium auf Chordareizung, und auch von selbst, ein vermehrter Lymphabfluss aus den Lymphgefässen stattfand. Sie zogen hieraus den Schluss, dass die vermehrte Lymphbildung zustande kommen könne, ohne durch die spezifische Tätigkeit der Drüsenzellen ausgelöst zu werden. Aber dieser Schluss war nicht richtig; denn das Fluornatrium vergiftet eben sehr rasch die Gefässe und, wie es eine abnorme Erweiterung macht, so ruft es auch eine abnorme Permeabilität der Gefässe hervor. Hierdurch kommt es zur Entstehung einer pathologischen Transsudation, ähnlich wie beim Arsen²⁾, keineswegs aber zu einer normalen Lymphbildung. Solange die Chorda noch nicht ausgeschaltet ist, wird die pathologische Transsudation unter ihrem Einflusse noch verstärkt werden. Die vermehrte Transsudation geht auch aus der prallen Schwellung der Drüse nach Fluornatriumvergiftung hervor. Die Versuche von d'Errico und Ranalli liefern also keinen Beweis dafür, dass nach alleiniger Ausschaltung der spezifischen Drüsenzellen noch eine physiologische Lymphbildung existiert, und sind daher kein Einwand gegen die zellularphysiologische Theorie der Lymphbildung.

Die Erklärung, wonach die Versuche von d'Errico und Ranalli für den Mechanismus der normalen Lymphbildung aus methodischen Gründen nicht verwertbar sind, steht schliesslich in Übereinstimmung mit der von mir in den oben zitierten „Untersuchungen über die physiologische Permeabilität“ nachgewiesenen Tatsache, dass unter physiologischen Bedingungen ausschliesslich die Organtätigkeit jene unmittelbar am Blute beobachtbaren Veränderungen verursacht, welche die Begleiterscheinungen der physiologischen Lymphbildung sind.

Zusammengefasst sind die wesentlichen Resultate dieser Arbeit die folgenden:

1. Die Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der Gefässnerven, insbesondere der Vasodilatoren, ändert sich nicht, wenn die Gefäss-

1) l. c.

2) L. Asher und W. Gies, Zeitschr. f. Biol. Bd. 40 S. 180. 1900.

wände einmal unter der Spannung eines niedrigen, das andere Mal unter derjenigen eines hohen, rein mechanisch erzeugten Druckes stehen. Die Analyse dieser Erscheinung führt zu dem Schlusse, dass der Effekt der Reizung von Vasokonstriktoren und Vasodilatoren unabhängig von dem Zustande der kontraktile Substanz ist, und liefert weitere Anhaltspunkte für die Annahme, dass die antagonistischen Gefässnerven primär an zwei getrennten Mechanismen oder Substanzen angreifen, die zwischen Nerv und Muskulatur eingeschaltet sind.

2. Es wird der Nachweis geliefert, dass die Vasodilatation noch zustande kommt, wenn durch vorsichtige Vergiftung mit Fluornatrium die Bildung von Stoffwechselprodukten aus den Drüsenzellen aufgehoben wurde. Die Vasodilatoren wirken also direkt, ohne Vermittlung von Stoffwechselprodukten, auf die in der Gefässwand gelegenen Gebilde ein.

3. Das Fluornatrium vergiftet auch schon bei sehr geringfügigen Dosen die Gefässwand. Die erste Phase dieser Vergiftung besteht in einer erhöhten Permeabilität der Gefässwand, wodurch es zu einer pathologischen Transsudation durch die Gefässe kommt. Mit der physiologischen Lymphbildung hat dieser Vorgang nichts zu tun.
