

Untersuchungen über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Blutgefäße von Säugetieren.

Von
Edgar Atzler und Gunther Lehmann.

(Aus der experimentell-physiologischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Institutes für Arbeitsphysiologie, Berlin.)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. August 1922.)

In zwei früheren Arbeiten¹⁾ konnten wir über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Weite der Blutgefäße des Kaltblüters berichten. Die vorliegende Studie bringt die Erfahrungen, die wir bei entsprechenden Untersuchungen an Warmblütern gesammelt haben.

1. Methodik.

Die für die Durchströmungsversuche am Kaltblüter von uns angewandte Methode²⁾ eignete sich für Säugetiere nicht, einmal, weil dieser Apparat an und für sich für ein größeres Stromvolumen ungeeignet ist, und zweitens, weil infolge der notwendigen Erwärmung der Perfusionslösung Störungen in der Luftblasenbildung zu befürchten waren. Wir bedienten uns deshalb zur Durchströmung unserer Versuchstiere einer neuen Methode, die sich für unseren Zweck recht gut bewährte.

Die Aufgabe, die in der Zeiteinheit in das Versuchstier einlaufende Flüssigkeitsmenge zu registrieren, lösten wir in der Weise, daß wir dicht oberhalb der Kanüle, die in das betreffende Gefäß eingebunden wurde, den Seitendruck maßen und graphisch registrierten.

Der Apparat, der in Abb. 1 skizziert ist, setzt sich wie folgt zusammen: etwa 1,50 m über dem Arbeitstisch sind auf einem starken Wandbrett zwei Wasserbäder (*W*) von je 25 Liter Fassungsvermögen aufgestellt. In ihnen sind die Mariotteschen Flaschen (*M*) für die Per-

¹⁾ *E. Atzler und G. Lehmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, 118. 1921; **193**, 463. 1922.

²⁾ *E. Atzler und V. Frank*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 141, 1920.

fusionslösungen untergebracht. Die für den Druck ausschlaggebenden unteren Öffnungen der Mariotteschen Röhren sind auf genau gleiche Höhe eingestellt, was vor jedem Versuch kontrolliert wird. Die Wasserbäder werden durch eine elektrische Heizvorrichtung (*E*)

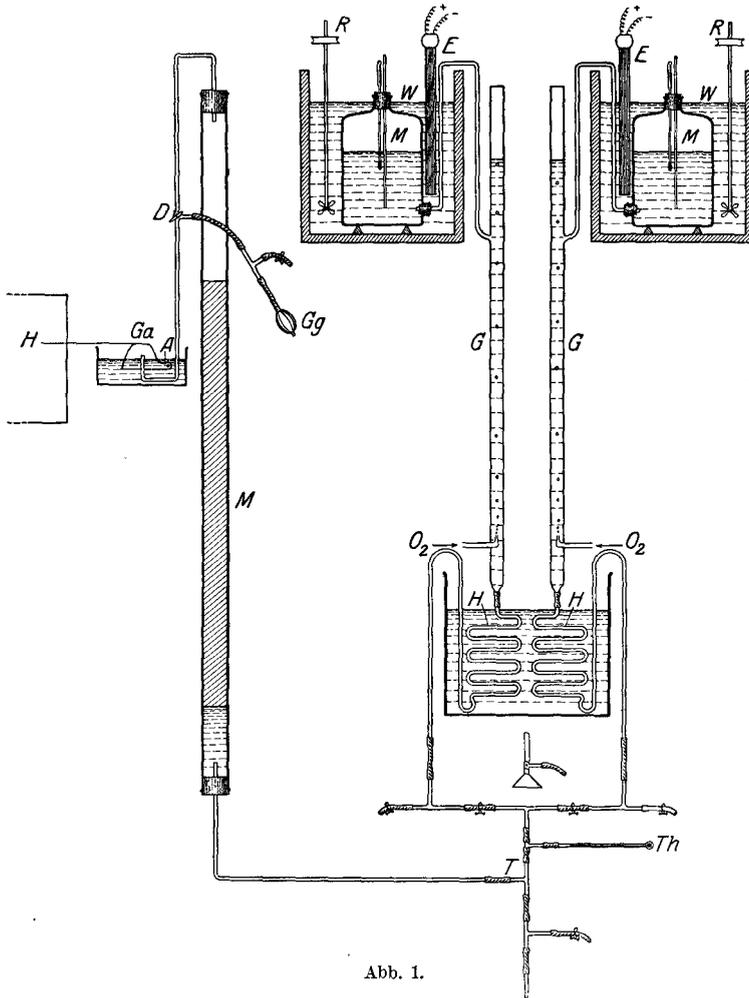


Abb. 1.

auf eine Temperatur von etwa 45° C erwärmt. Ein Rührer (*R*) sorgt für gleichmäßige Verteilung der entwickelten Wärme. Aus jeder der Mariotteschen Flaschen fließt die Perfusionslösung durch eine passend gebogene Glasröhre in ein weiteres Glasrohr (*G*). Diese Röhren sind oben offen und stehen nach unten mit den Heizschlangen (*H*) in Verbindung.

Kurz vor dem Übergang in die Heizschlange ist ein winklig gebogenes Glasrohr durch die Wandung der Röhre geführt, durch welches während des Tierversuches dauernd Sauerstoff eintritt und die darin befindliche Perfusionslösung durchperlt. Letztere Anordnung entnahmen wir dem pharmakologischen Praktikum von Magnus¹⁾.

Die doppelte Heizvorrichtung war in diesem Falle notwendig, weil die alleinige Benutzung der Heizschlange nicht genügen würde, um bei Zunahme der Stromgeschwindigkeit eine genügende Erwärmung zu erzielen. So konnten wir in dem großen Wasserbad die Temperatur der Durchströmungslösung in grober Annäherung auf das gewünschte Maß bringen, während das zweite Wasserbad die genaue Einstellung der Temperatur ermöglichte. Ein Thermometer (*Th*) gestattet kurz vor Eintritt der Lösung in das Gefäßsystem des Tieres die Temperatur zu kontrollieren.

Zur Messung des Seitendruckes ist oberhalb der Kanüle ein *T*-Stück (*T*) angebracht, das mit einem Wasser-Öl-Manometer [*Ma*]²⁾ in Verbindung steht. Steigt der Widerstand in dem durchströmten Gefäßbezirk, so steigt auch der Seitendruck an, und der Ölmeniscus in dem weiten Manometerrohr hebt sich. Das obere Ende des Manometerrohres ist mit einem Gummistopfen verschlossen, der von einer gebogenen Glasröhre durchbohrt wird. Diese steht in Verbindung mit einem kleinen Gasometer (*Ga*), das um eine Achse (*A*) drehbar angebracht ist. Dieses kleine Instrument stellten wir aus Celluloid selbst her. Als Abschlußflüssigkeit des Gasometers dient Öl. Hebt sich nun der Meniscus in dem großen Manometer, so führt das Gasometer eine Drehbewegung um seine Achse aus. Diese wird durch einen vergrößernden Hebel (*H*) auf der berußten Schreibfläche eines Kymographions aufgezeichnet.

Die Ölschicht in dem Manometer erwies sich als zweckmäßig, um die beim Umschalten von der einen Mariotteschen Flasche auf die andere in dem weiten Manometerrohr zurückbleibende Flüssigkeit aus der ersten Flasche nach Möglichkeit einzuschränken. Kurz oberhalb des Gasometers ist mittels eines Drei-Weghahnes (*D*) seitlich ein Gummiballgebläse (*Gg*) angebracht. Die Schwankungen des Manometermeniscus sind während eines Versuches so stark, daß ohne diese Vorrichtung der Fall eintreten könnte, daß entweder der bewegliche Gasometerteil auf die Öffnung des Entbindungsrohres herabsinkt, oder daß beim Steigen des Manometers Luft aus dem Gasometer seitlich herausgetrieben wird. Um das zu vermeiden, wurde im ersten Falle neue Luft zugepumpt, während im zweiten Falle durch Ablassen von Luft das Gasometer wieder auf seine Minimalstellung gesenkt wurde.

¹⁾ Magnus, Pharmakologisches Praktikum, Springer 1920.

²⁾ In der Abb. 1 ist das Manometer *Ma* irrtümlich ebenfalls mit *M* bezeichnet.

Die Eichung des Apparates erfolgte in der Weise, daß für steigende Stromgeschwindigkeiten die Ausflußmenge in einem Meßzylinder gemessen und auf die Zeiteinheit umgerechnet wurde. Die erhaltenen Werte wurden zu den Ausschlägen des Gasometerzeigers am Kymographion in Beziehung gesetzt. Mit Hilfe der gewonnenen Eichungskurve (Abb. 2) wurden die bei den Versuchen erhaltenen Resultate auf absolute Werte umgerechnet. In dem in Betracht kommenden Meßbereich waren die Ausschläge praktisch den Durchflußmengen proportional. Daran änderte sich auch nichts, wenn aus den eben angegebenen Gründen neue Luft in den Gasometerraum eingepumpt oder

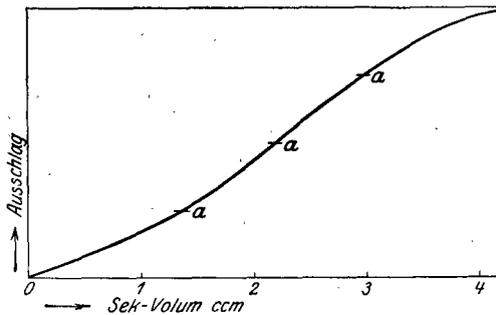


Abb. 2. Eichungskurve.

Luft daraus entfernt werden mußte. Die mit *a* bezeichneten Stellen der Eichungskurve stellen die Punkte dar, wo bei steigender Stromgeschwindigkeit Luft in das Gasometer gepumpt werden muß.

Ein Nachteil unserer Apparatur ist darin zu erblicken, daß relativ große Massen von kleinen Kräften bewegt werden müssen. Dadurch erhält das System eine sehr geringe Frequenz der Eigenschwingungen. Diese Frequenz konnten wir nicht bestimmen, weil es nicht möglich war, die Aperiodizität des Systems zu beseitigen; es blieb also nur übrig, Latenzzeit und Einstellungsdauer festzustellen, wobei wir unter letzterer Größe die Zeit verstehen, die vergeht, bis bei plötzlichem Stromverschluß der neue Gleichgewichtszustand erreicht ist. Dies tritt nach 8 Sekunden auf 2% ein. Man ersieht hieraus, daß Änderungen, die sich innerhalb weniger Sekunden abspielen, von dem Apparat entweder verzerrt oder überhaupt nicht wiedergegeben werden.

Wir durchströmten mit jeder unserer Lösungen die Tiere mindestens 10–15 Minuten und es kam uns mehr darauf an, den durch die geänderte $[H^+]$ hergestellten stationären Zustand zu kennen, als rasch eintretende Änderungen zu registrieren. Hierin mag es wohl begründet sein, daß unsere Resultate nicht unwesentlich von denen *Fleischs*¹⁾ abweichen.

¹⁾ *A. Fleisch*, Zeitschr. f. allg. Physiol. **19**, 270. 1921.

Dieser Autor verwendet in seiner Arbeit über die „Wasserstoffionenkonzentration als peripher wirksames Agens der Blutversorgung“ seine elegante Druckdifferentialstromuhr, die offenbar viel schneller anspricht.

Die beigegebene Kurve (Abb. 3) ist eine Originalkurve unserer Apparatur. Eine Hebung der Kurve bedeutet Kontraktion der Gefäße. Wir haben bei diesem Versuch, der an einem Kaninchen ausgeführt wurde, welches in derselben Weise, wie es unten beschrieben werden wird, operiert wurde, jedesmal 1 cem einer Adrenalin-

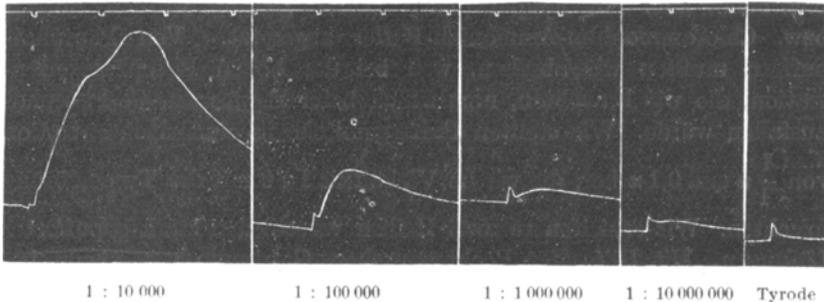


Abb. 3. Adrenalininjektion.

lösung in den Zuführungsschlauch unmittelbar oberhalb der Kanüle injiziert. Die bei allen Injektionen, — auch bei der Kontrolle ohne Adrenalin (letztes Kurvenstück), — gleichmäßig vorhandene kleine, scharf abgeschnittene Erhebung ist auf die Druckerhöhung durch die Injektion selbst zurückzuführen. Daneben sieht man deutlich die Adrenalinwirkung, die mit sinkender Konzentration kleiner wird, aber auch bei einer Verdünnung von 1 : 10 Millionen noch deutlich erkennbar ist. Da kaum anzunehmen ist, daß die Gefäße auf H-Ionenschwankungen wesentlich schneller ansprechen als auf Adrenalin, so kann man annehmen, daß die Empfindlichkeit des Instrumentes für unsere Zwecke genügt.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Sie wurden in Urethannarkose in Rückenlage auf dem Mallassezschenschen Tierbrett befestigt. Nach Eröffnung des Abdomens in der Medianlinie wurde der Dickdarm dicht oberhalb des Rectums nach doppelter Unterbindung durchtrennt. Hierauf wurde das Mesenterium nach Unterbindung seiner Gefäße so weit zurückpräpariert, daß das ganze Darmkonvolut kopfwärts gelegt werden konnte. Auf diese Weise war ein bequemer Zugang zu den großen Gefäßen des Bauches geschaffen. Nunmehr wurde die Vena cava und die Aorta stumpf freipräpariert. Da es uns darauf ankam, sämtliche Gefäßkommunikationen zwischen Vorder- und Hintertier nach Möglichkeit unwegsam zu machen, so legten wir an der rechten und linken Hälfte der Bauchwand Massenligaturen an. Ferner legten wir einen starken Seidenfaden, der unter der Aorta und Vena cava hindurchgezogen wurde, um die gesamte, die Wirbelsäule umgebende Muskulatur

und knüpften ihn möglichst fest. Nunmehr wurde Aorta und Vena cava herzwärts unterbunden, die Kanüle in die Aorta eingeführt, die Vene eröffnet und die Durchströmung in Gang gesetzt.

Die Operation war bis auf die kleinsten Handgriffe normiert, so daß es uns nach kurzer Übung möglich war, bereits 5 Minuten nach dem Bauchschnitt mit der Durchströmung zu beginnen. Bei einigen Versuchen wandten wir künstliche Atmung an. Wir bedienten uns hierzu der vorzüglichen Methode von *Ganter*¹⁾. Arbeiteten wir an decerebrierten Tieren, so führten wir diese Operation nach *Sherrington*²⁾ aus.

Unsere Durchströmungslösungen waren wie folgt zusammengesetzt: Die Grundlage bildete die Tyrodesche Lösung, jedoch ohne Natriumbicarbonat und Natriumphosphat. Dieser Lösung wurden Acetat- bzw. Chlorammonium-Ammoniak-Puffer zugesetzt. Von Phosphatpuffern mußten wir absehen, weil bei der hohen Phosphatkonzentration, die wir brauchten, namentlich beim Erwärmen, Ca-Phosphat ausfallen würde. Wir stellten Puffergemische in einer Konzentration von $\frac{1}{1}n$ und $0,1n$ her, die wir im Verhältnis 1 : 9 mit der Tyrodelösung mischten. Wir erhielten so zwei Reihen verschieden stark gepufferter Lösungen. Mit Hilfe der Beckmannschen Gefrierpunktmethode bestimmten wir den osmotischen Druck dieser Lösungen und verdünnten die Tyrodesche Lösung so stark, bis wir bei der Mischung mit dem Puffer im Verhältnis 1 : 9 eine dem Kaninchen isotonische Lösung ($A = 0,595$) erhielten.

Die *Ph*-Messungen wurden teils elektrometrisch, teils nach der von *Michaelis* und *Gyemant*³⁾ angegebenen Methode ausgeführt. Auf letzteres Verfahren waren wir vor allem bei den Chlorammonium-Ammoniak-Puffern angewiesen, weil erfahrungsgemäß Ammoniak die Platinelektrode vergiftet⁴⁾.

II. Experimenteller Teil.

a) Variation der *Ph*-Werte im Bereich der physiologischen Laugencontractur.

Wir berichten zunächst über solche Versuche, bei denen die beiden zum Vergleich kommenden Durchströmungslösungen eine Wasserstoffionenkonzentration hatten, die sich zwischen *Ph* 7,87 und *Ph* 5,52 bewegt. Die *Ph*-Differenzen schwankten dabei zwischen 2,08 und 0,21. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

1) *Ganter* und *Zahn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 335. 1912.

2) Siehe *R. Magnus*. Pharmakologisches Prakticum. Springer 1920.

3) *L. Michaelis* und *V. Gyemant*, Biochem. Zeitschr. **109**, 165. 1920.

4) *L. Michaelis*, Wasserstoffionenkonzentration. 1. Aufl. Springer 1914. S. 163.

Tabelle I.

Nr.	Ph_1	Ph_2	Ph -Diff.	Ergebnis
1	7,60	5,52	2,08	++
2	7,87	6,11	1,76	+++
3	6,55	5,57	0,98	++
4	7,07	6,11	0,96	+
5	7,76	6,88	0,88	++
6	7,50	6,87	0,63	++
7	7,20	6,64	0,56	++
8	7,53	7,01	0,52	+
9	7,63	7,16	0,47	+
10	7,25	7,00	0,25	+

Ph_1 , Ph_2 geben Auskunft über die Wasserstoffionenkonzentration der beiden Perfusionslösungen. Jede der Lösungen durchströmte das Tier 10–20 Minuten. Die Umschaltung von einer Lösung zur andern wurde bei jedem Versuchstier mehrmals vorgenommen. Ein +-Zeichen

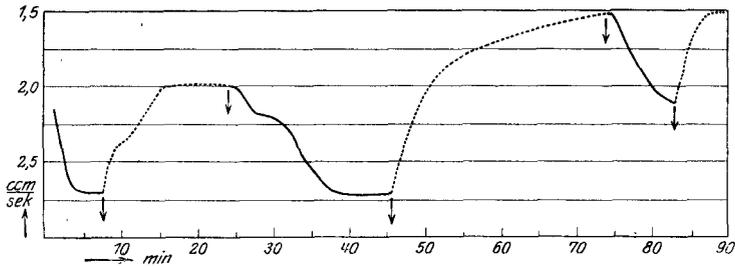


Abb. 4. Kleines ♀ Kaninchen. Urethannarkose. — Ph 6,11 Acetatpuffer niedriger Konzentration. ····· Ph 7,87 Chlorammoniumpuffer niedriger Konzentration.

bedeutet, daß eine Gefäßreaktion zu beobachten war. Mehrere Zeichen bringen zum Ausdruck, daß die Reaktion besonders stark war. In dieser Versuchsreihe ergab sich ausnahmslos, daß eine Erhöhung der Ph -Werte eine Kontraktion, eine Verminderung derselben eine Di-

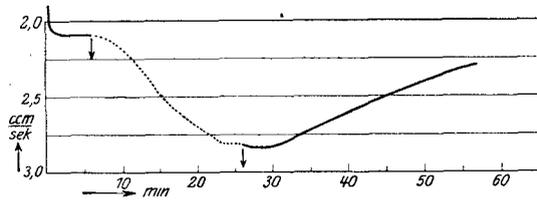


Abb. 5. ♂ Kaninchen 1360 g. Urethannarkose. — Ph 6,55 Acetatpuffer niedriger Konzentration. ····· Ph 5,57 Acetatpuffer niedriger Konzentration.

latation herbeiführt. Wurde beispielsweise im Versuch 2 von Ph 7,87 auf Ph 6,11 umgeschaltet, so erweiterte sich die Strombahn, während bei Rückschaltung auf 7,87 eine Verminderung des Stromvolums erfolgte. Abb. 4 ist die auf absolute Werte umgezeichnete Kurve dieses Versuchs. Abb. 5 die des Versuches 3.

Dieser Befund steht mit der Theorie der physiologischen Laugencontractur im Einklang, die wir seinerzeit für den Frosch aufgestellt haben¹⁾. Wir konnten für den Frosch in Übereinstimmung mit *Fleisch*²⁾ und anderen Autoren zeigen, daß H- wie OH-Ionen eine kontrahierende Wirkung auf die Blutgefäße ausüben, wenn ihre molare Konzentration einen gewissen Grenzwert überschreitet. Wir fanden, daß das Optimum der Strombahn dann besteht, wenn die Perfusionslösung ein *Ph* hat, das etwa dem isoelektrischen Punkt des Eiweißes entspricht. Weicht aber das *Ph* der Lösung nach der sauren oder alkalischen Seite von diesem Punkte ab, so tritt eine Kontraktion der Gefäße ein. Dies trifft aber bereits für die normale Wasserstoffionenkonzentration des Blutes zu. Die Blutgefäße befinden sich also unter physiologischen Bedingungen in einem nicht unbeträchtlichen Kontraktionszustande, der beseitigt oder vermindert werden kann, wenn durch Hineindiffundieren saurer Stoffwechselprodukte eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes erfolgt. Diese Beobachtungen stimmen mit der alltäglichen Erfahrung überein, wonach sich die Gefäße in arbeitenden Organen erweitern.

Kaninchenblut hat eine *Ph* von etwa 7,5—7,6. Diese Wasserstoffzahl würde demnach den Grad der physiologischen Laugencontractur des Kaninchens bestimmen. Gelten die für den Frosch abgeleiteten Beziehungen auch für den Warmblüter, so müßte beim Vergleich einer Lösung von *Ph* 7,6 mit einer anderen von höherer Wasserstoffionenkonzentration (also niedrigerer *Ph*) eine Gefäßerweiterung eintreten.

Die Tabelle zeigt, daß das tatsächlich der Fall ist. Weiter gestattet uns diese Versuchsreihe einen Einblick in die Empfindlichkeit der Gefäße gegen Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration. Abb. 6 zeigt die Reaktion der Gefäße auf eine *Ph*-Änderung von 0,27. Die geringste *Ph*-Differenz, die in unseren Versuchen noch deutlich erkennbare Ausschläge gibt, beträgt $Ph \cong 0,21$. (Vgl. Tab. III, Seite 233.) *Fleisch* hat gefunden: „daß eine Verdoppelung der Wasserstoffzahl der Durchströmungsflüssigkeit von $0,35 \cdot 10^{-7}$ auf $0,7 \cdot 10^{-7}$ die kleinste

¹⁾ Atzler und Lehmann, l. c.

²⁾ In dieser Arbeit haben wir uns hinsichtlich der gefäßerweiternden Wirkung der H- resp. OH-Ionen vielleicht nicht deutlich genug ausgedrückt, so daß *Fleisch* (Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 23, Jahrg. 52, 8. VI. 1922) den Eindruck gewonnen hat, wir gehörten zu den Autoren, die bei Säuredurchleitung „entweder keine Veränderung der Gefäßweite oder aber eine Gefäßverengung erhielten“. Wenn wir zuerst mit einer Perfusionslösung *A* von $Ph = 6$ durchströmen und dann auf eine Lösung *B* von höherem oder niederem *Ph* umschalten, so beobachten wir beim Kaltblüter allerdings eine Gefäßverengung. Kehren wir aber die Reihenfolge um und gehen von *B* aus, so erhalten wir, wie wir in der Arbeit erwähnt haben, natürlich genau so wie *Fleisch*, Heymann, Ishikawa, R. G. Pearce eine Gefäßerweiterung.

Änderung ist, die noch wirksam ist. Sie ist ein Beleg für die hohe Empfindlichkeit der Gefäße.“ Rechnet man diese von *Fleisch* gefundenen Zahlen in *Ph*-Werte um, so kommt man zu einer Differenz von 0,3.

Wir haben in vorhergehenden Arbeiten wiederholt auf die Wichtigkeit der Berücksichtigung der Pufferung einer Perfusionslösung hingewiesen und konnten zeigen, daß dem Gewebe in hohem Maße die

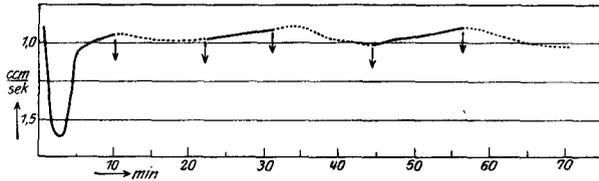


Abb. 6. ♀ Kaninchen 1270 g ohne Zentralnervensystem. — *Ph* 7,42 Chlorammoniumpuffer hohe Konzentration. ······ *Ph* 7,15 Chlorammoniumpuffer hohe Konzentration.

Fähigkeit zukommt, eine abweichende Wasserstoffionenkonzentration der Perfusionslösung der Reaktion des Gewebes anzunähern. Aus diesem Grunde ist es verständlich, daß kleine *Ph*-Differenzen dann eine viel leichtere Reaktion der Gefäße hervorrufen, wenn die benutzten Lösungen stark gepuffert sind.

Die hohe Empfindlichkeit, wie sie in Tab. I zum Ausdruck kommt, läßt sich nur mit stark gepufferten Lösungen erreichen. Benutzt man Chlorammonium-Ammoniak in schwacher Konzentration, so ist die Pufferwirkung sehr schwach. Dementsprechend fanden wir bei derartigen Lösungen:

Tabelle 11.

Ph_1	Ph_2	Ph -Diff.	Ergebnis
7,53	7,01	0,52	schwach +
7,49	7,11	0,38	0
7,15	6,85	0,30	0
7,25	7,00	0,25	ganz schwach +

Gelegentlich beobachteten wir, daß kleine *Ph*-Differenzen zu Beginn des Versuches keine Einwirkung auslösten, daß jedoch, nachdem die Durchströmung bereits etwa eine Stunde im Gange war, ein Unterschied zwischen den beiden Lösungen bemerkbar wurde. Auch dieser Befund läßt sich an Hand dessen, was wir über die Pufferungspotenz eines Tieres kennen, leicht erklären. Zu Beginn des Versuches verfügt das Tier noch über so große Vorräte an Puffersalzen, daß demgegenüber die kleine *Ph*-Differenz in den beiden Lösungen kaum zur Geltung kommt. Gegen Ende des Versuches ist jedoch der Einfluß

des Tieres auf die Lösung wesentlich kleiner geworden, so daß der Einfluß der kleinen *Ph*-Differenz, die zuerst unwirksam war, jetzt manifest wird.

b) *Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration außerhalb des Bereiches der physiologischen Laugencontractur.*

In diesem Abschnitt wollen wir diejenigen Wasserstoffionenkonzentrationen betrachten, die zum Teil weit außerhalb der in vivo vorkommenden Schwankungen liegen. Steigt die Konzentration der Hydroxylionen über die des Blutes, so reagiert das Gefäßsystem mit einer deutlichen Kontraktion. Bei einem *Ph* von 8—9 der Durchströmungslösungen kann bereits ein vollkommener Verschluß der Strombahn eintreten. Schaltet man dann aber zu einer Durchströmungslösung von niedrigerer *Ph* um, so erweitern sich die Gefäße prompt wieder. Die Abb. 7 ist ein Beispiel dafür.

Um im alkalischen Gebiet arbeiten zu können, verwandten wir Chlorammonium-Ammoniakpuffer. Wollten wir mit diesen Puffer-

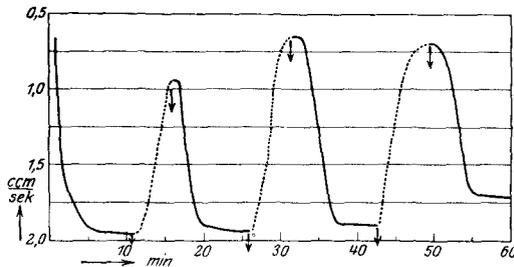


Abb. 7. ♂ Kaninchen. 1360 g ohne Zentralnervensystem. — *Ph* 7,15 Chlorammoniumpuffer niedriger Konzentration. . . . *Ph* 9,20 Chlorammoniumpuffer niedriger Konzentration.

salzen einen hohen Pufferungsgrad erzielen, so war es nötig, eine hohe Ammoniumchloridkonzentration anzuwenden. Bei Durchströmungsversuchen mit derartigen Lösungen zeigte es sich, daß dieses Salz allein, d. h. also unabhängig von seiner H-Ionenkonzentration, bereits einen stark kontrahierenden Einfluß auf die Gefäße ausübt. Trotzdem kann man aber auch bei solchen Kurven die Wirkung der Wasserstoffionen erkennen, die nach den uns bereits bekannten Gesetzen verläuft. Die beiden Vorgänge superponieren sich auf der Kurve, ohne sich zu stören. Ein Beispiel hierfür bildet der in Abb. 6 dargestellte Versuch.

Lassen wir die Wasserstoffionenkonzentration unserer Durchströmungslösung bis weit über das physiologische Maß ansteigen (etwa bis 4,5), so finden wir noch immer eine erweiternde Wirkung. Doch

ist die Erweiterung nicht mehr wesentlich stärker, als bei Verwendung einer Perfusionslösung von etwa 5,5. Unter der Voraussetzung, daß unsere Hypothese, die die beobachteten Gefäßreaktionen auf Quellungserscheinungen zurückführt, richtig ist, sollte man annehmen, daß sich bei einer Perfusionslösung von derartig niedrigem *Ph* bereits eine Säurekontraktion ausbildet. Der Versuch zeigt, daß das nicht der Fall ist. Der Grund hierfür ist wohl darin zu erblicken, daß eine Lösung, wenn sie auch mit dem *Ph* 4,5 in die Gefäßbahn des Tieres eintritt, von dem Tier derartig verändert wird, daß die wirksame Wasserstoffionenkonzentration, d. h. diejenige, die sich durch Wechselwirkung mit dem tierischen Gewebe ausbildet, immer noch oberhalb des isoelektrischen Punktes des Eiweißes liegt. Werden die *Ph*-Werte der untersuchten Lösungen noch kleiner als 4,5, so hätten wir von einem Punkte ab, der durch den Pufferungsgrad der Lösung einerseits, die Pufferungspotenz des Tieres andererseits bestimmt wird, das Eintreten einer Säurecontractur zu erwarten. Wir konnten einen derartigen Befund aber nur in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle beobachten. Ebenso oft reagierten die Gefäße der Warmblüter nicht auf die Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration.

Wir fassen diese Beobachtungen kurz zusammen: Steigerung der *OH*-Ionenkonzentration über den Wert der Blutalkalität bewirkt regelmäßig eine Kontraktion der Gefäße. Diese ist um so stärker, je höher die Hydroxylionenkonzentration gewählt ist. Steigt die Wasserstoffionenkonzentration der Perfusionslösung, so tritt eine Gefäßerweiterung ein, in der Art, daß das Optimum der Strombahn etwa bei 5,7 erreicht ist. Eine weitere Steigerung bis 4,5 ändert daran wenig. Wird die Wasserstoffionenkonzentration noch weiter erhöht, so tritt häufig eine Vasokonstriktion ein.

Wir sehen hieraus, daß die Hydroxylionenwirkung durchaus mit unseren am Frosch beobachteten Versuchsergebnissen übereinstimmt. Auch da konnten wir zeigen, daß eine Perfusionslösung eine um so stärkere Vasokonstriktion herbeiführte, je mehr die Wasserstoffionenkonzentration abnimmt. Während aber beim Kaltblüter auch im sauren Bereich von etwa *Ph* 5 ab eine mit steigender Wasserstoffionenkonzentration zunehmende Vasokonstriktion eintrat, scheinen die Verhältnisse beim Warmblüter komplizierter zu liegen. Der Grund hierfür kann darin zu suchen sein, daß die Quellungsgesetze der in Frage kommenden Organkolloide beim Warmblüter nicht die gleichen sind wie beim Kaltblüter. Es kann aber auch daran liegen, daß unsere Lösungen für den Warmblüterorganismus zu schwach gepuffert sind. Wie wir an anderer Stelle ausführen, ist die Pufferungspotenz des Warmblüters wesentlich höher als die des Kaltblüters. Dadurch kann bewirkt werden, daß eine Lösung mit sehr hoher Wasserstoffionenkon-

zentration bei der Tierpassage so verändert wird, daß ihr *Ph* oberhalb des isoelektrischen Punktes liegt.

Die Herstellung noch stärker gepufferter Lösungen scheidet an der Forderung, die Lösungen dem Gewebe isotonisch zu halten. Physiologisch interessant und praktisch wichtig ist ja aber vor allem der *Ph*-Bereich von 6--8. In diesem Bezirk decken sich die Befunde am Kaltblüter und Warmblüter vollkommen.

c) Die Bedeutung des Gefäßtonus.

Fleisch steht auf Grund seiner Versuchsergebnisse auf dem Standpunkte, daß ein guter Gefäßtonus die Grundbedingung für das Zustandekommen der Säuredilatation ist. Beim Umschalten einer Perfusionslösung von Blutalkalität auf eine solche mit niedrigerem *Ph* erhielt er bei Katzen und Meerschweinchen fast immer, bei Kaninchen dagegen äußerst selten die sogenannte Säuredilatation der Gefäße. Bekanntlich besitzen die Kaninchen einen sehr labilen Gefäßtonus. Das führt *Fleisch* auf die Vermutung, daß das Eintreten der Säuredilatation ausbleibt, weil die Gefäße bereits maximal weit sind. Die Richtigkeit dieser Überlegungen konnte er unter anderem durch folgenden Versuch nachweisen. Durchströmung einer Extremität des Meerschweinchens, das im übrigen einen normalen Kreislauf hatte. Es trat auf Säureinjektion eine starke Gefäßerweiterung ein. Wird nach Amputation des Kopfes und Zerstörung der Medulla der Versuch wiederholt, so erfolgt eine wesentlich geringere Vasodilatation.

Wir berichteten in dieser Arbeit über Versuche an Kaninchen, haben aber analoge Resultate auch mit Meerschweinchen und Katzen erzielt. Die Ergebnisse stehen in Widerspruch mit den *Fleisch*schen Beobachtungen. Denn wir haben regelmäßig auch an Kaninchen das Phänomen der Gefäßerweiterung bei Zunahme der $[H^+]$ beobachten können, wie es aus den oben gegebenen Tabellen hervorgeht. Es ist nun kaum anzunehmen, daß unsere Kaninchen regelmäßig einen ausgezeichneten Gefäßtonus hatten. Um aber diese Möglichkeit auszuschalten, haben wir auch Versuche an Tieren mit zerstörtem Zentralnervensystem vorgenommen. Wir gingen in der Weise vor, daß wir die Tiere teils vor der Durchströmung, teils während des Versuches nach *Sherington* decerebrierten und das Rückenmark ausbohrten. In der folgenden Tabelle III sind die Ergebnisse einiger derartiger Versuche niedergelegt.

Man sieht, daß sich die Ergebnisse nicht von den früher gegebenen unterscheiden. Entsprechend gab auch die Durchströmung von Kaninchenleichen analoge Resultate.

Tabelle III.

Nr.	Ph_1	Ph_2	Ph -Diff.	Ergebnis
1	9,20	7,15	2,05	++++ (Abb. 7)
2	8,11	7,11	1,00	+++
3	7,78	7,10	0,68	+
4	7,20	6,80	0,40	++
5	7,49	7,11	0,38	+
6	7,58	7,23	0,35	+
7	7,42	7,15	0,27	+
8	7,45	7,24	0,21	+

Wir glauben, daß dieser von *Fleisch* abweichende Befund darin seine einfache Erklärung findet, daß zwei verschiedene Vorgänge registriert worden sind. Die *Fleisch*sche Differentialstromuhr gibt Auskunft über rasch verlaufende Vorgänge am Gefäßsystem, die von unserer trägeren Apparatur verzerrt oder vielleicht sogar unterdrückt werden. Andererseits ließ aber *Fleisch* die Säure immer nur relativ kurze Zeit einwirken, so daß ihm die von uns beobachtete langsam eintretende Wirkung verborgen blieb. Die Beobachtungen von *Fleisch* stellen schnell verlaufende vasomotorische Reflexe dar, während die unsrigen eine langsam verlaufende, vom Nervensystem unabhängige Veränderung des Gefäßsystems betreffen.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Apparat beschrieben, der es gestattet, die in der Zeiteinheit in das Gefäßsystem eines Warmblüters eintretende Flüssigkeitsmenge zu registrieren. Die Registrierung beruht im Prinzip auf einer Schreibung des Seitendruckes dicht oberhalb des Eintritts der Flüssigkeit in das Tier.

2. Mit dieser Apparatur wird festgestellt:

a) Die Gefäße befinden sich in einem von der $[H]$ der sie durchströmenden Flüssigkeit bedingten Kontraktionszustand. (Physiologische Laugencontractur.)

b) Verminderung der $[H]$ bedingt Gefäßkontraktion, Erhöhung Gefäßweiterung.

c) Steigt die $[H]$ über ein gewisses Maß, so tritt eine weitere Dilatation nicht mehr ein, dagegen erfolgt bei $Ph < 4,5$ oft eine Verengung.

d) Die kleinste Ph -Differenz, bei der eine Gefäßreaktion beobachtet wurde, war 0,21. Sind die Perfusionslösungen stark gepuffert, so sind die Gefäße gegen Ph -Änderungen empfindlicher als bei schwacher Pufferung.

e) Chlorammonium in hoher Konzentration bewirkt unabhängig von der [H] eine Verengung der Strombahn.

f) Alle genannten Erscheinungen sind auch an Tieren, deren Zentralnervensystem entfernt ist, zu beobachten.

3. Die Erscheinungen stehen in Einklang mit der von den Verfassern früher bei Untersuchungen an Fröschen ausgesprochenen Ansicht, daß der Einfluß der [H] auf die Gefäßweite als Quellungs- resp. Entquellungserscheinung aufzufassen ist.
