

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Der Beweis für die Kontraktilität der Lungengefäße und die Beziehung zwischen Lungendurchblutung und O₂-Resorption.

Von

E. Anderes und **M. Cloetta**.

(Mit 5 Figuren.)

In zwei früheren Mitteilungen in diesem Archiv haben wir¹⁾ den Beweis dafür erbracht, daß die Lungengefäße sich kontrahieren können; ob sie auch einer aktiven Erweiterung fähig sind, mußten wir vorläufig unentschieden lassen. Bei diesen Untersuchungen sind wir zu Resultaten gelangt, die teilweise in direktem Gegensatz stehen zu denen, die E. Weber²⁾ erhalten hat. Wir haben auch an beiden angegebenen Stellen die Gründe erwähnt, weshalb die Webersche Methode, die in der Abklemmung des Bronchus am registrierten Lungenlappen besteht, irreführende Resultate ergeben muß. Die Folge dieser unserer Klarstellung ließ nicht auf sich warten. In einem mehr polemisch als sachlich geschriebenen Artikel verteidigt E. Weber³⁾ seine Methodik und versucht zu beweisen, daß im Gegenteil die von uns angewendete prinzipiell unrichtig sei und daß deshalb auch die Resultate da, wo sie von den seinigen abweichen, auf unserer fehlerhaften Methode beruhen, während er sie da, wo sie mit den seinigen übereinstimmen, zu akzeptieren geneigt ist. E. Weber betont dabei wieder, daß ein genauer Aufschluß über die Zirkulation in der Lunge nur erhalten werden könne durch die Volumregistrierung eines Lungen-

1) Cloetta und Anderes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 125; Bd. 77, S. 251.

2) E. Weber, Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abtlg. II, 1912.

3) E. Weber, Ebenda 1914, S. 533.

lappens, dessen Bronchus abgebunden sei. Der Fehler bei unserer Anordnung bestehe darin, daß der Bronchus offen bleibe und daß deshalb eine allfällige Bronchokonstriktion durch Zusammenpressen des Lungenlufttraums eine Verkleinerung des Plethysmogramms herbeiführe, die dann fälschlich auf Vasokonstriktion bezogen werde. Nun haben wir aber in allen unseren Experimenten auch gleichzeitig den Pulmonaldruck registriert. Eine Verengung oder Erweiterung der Lungengefäße haben wir nur da angenommen, wo der Pulmonaldruck sich entsprechend änderte; also bei der Verkleinerung des Plethysmogramms der Pulmonaldruck stieg. Diese Kontrolle durch die Druckmessung in der Lungenarterie in unseren Versuchen ist aber von E. Weber nicht gewürdigt worden, vielleicht deshalb, weil er sie selber nicht ausgeführt, und so erledigt er sie mit dem Bemerkten, daß die Deutung der Pulmonaliskurven zu großen Schwierigkeiten unterliege (S. 551). Diese technische Unterlassung hat sich aber bei der Deutung, die er seinen Plethysmogrammkurven gab, als irreführend bemerkbar gemacht.

Es hat keinen Zweck weiter auf die Vor- und Nachteile der beidseitig angewendeten Methoden zurückzukommen. Was zu sagen war, wurde vorgebracht. Weiterhin aneinander vorbeizureden fördert die Sache nicht. Viel ersprießlicher im Interesse der Erforschung der Wahrheit dürfte es sein, mit einer neuen Methode zu entscheiden, wer recht hat. Diese Methode muß alle Einwände, welche E. Weber gegen die von uns bisher benutzte erhob, berücksichtigen und zugleich die Fehler, welche der seinigen anhaften, vermeiden. Diese Postulate waren nicht leicht zu verwirklichen. Wie uns das technisch doch gelungen, ist in der vorausgehenden Arbeit dargelegt. Von unserem bisherigen Verfahren hat die neue Methode übernommen die Druckmessung der Carotis und der Pulmonalis, sowie die Registrierung des Volumens der gesamten, mit Sauerstoff versorgten Lunge. Um mit dieser absolut notwendigen und erprobten Anordnung auch noch den Vorteil der Weber'schen Bronchusunterbindung zu vereinigen, wurde die O₂-Versorgung der Lunge durch ein geschlossenes System besorgt, dessen Druckschwankungen genau registriert werden können. Vor der Weber'schen Bronchusunterbindung hat dieses Verfahren den Vorteil, daß die Lunge normal mit O₂ versorgt wird, was durchaus nicht unwichtig ist, wenn schon Weber dies negiert. Noch viel wertvoller aber ist, daß mit dieser Methode auch gleichzeitig die Funktionsleistung der Lunge gemessen wird: nämlich die Aufnahme von Sauerstoff. Da aber diese letztere bei gleichbleibenden Gewebeverhältnissen des Körpers ausschließlich abhängig ist von der

Menge des durchfließenden Blutstromes, so ist damit eine weitere Kontrolle über die Durchblutungsgröße des Organs gegeben. Wir messen also den Druck in der in das Organ eintretenden Arterie, die Veränderung im Gesamtvolumen des normal funktionierenden Organs, sowie die von der Durchströmung abhängige Funktionsleistung desselben. Dabei ist das Blut- und Gassystem absolut geschlossen. Mehr Sicherheit kann für die Gewinnung richtiger Versuchsergebnisse wohl nicht geboten werden. Wie empfindlich das so präparierte System ist, geht aus den beiden mitgeteilten Kurven der vorstehenden Arbeit hervor. Eine geringfügige mechanische Verbesserung der Zirkulation (Injektion von Ringerlösung) macht sich sofort geltend, sowohl an der hydrostatischen Registrierung wie an der Änderung der Leistung des Organs selber. Ebenso bewirkt eine leichte Herabsetzung der Durchblutungsgröße durch Verlangsamung des Herzschlages (Vagusreizung) sehr deutliche Veränderungen an den beiden Systemen. Wir haben also zwei in der Registrierung voneinander ganz unabhängige Kontrollstellen, und das macht unseres Erachtens den Vorteil der Methode aus. Wir haben deshalb mit derselben nun vertrauensvoll und unvoreingenommen die Lösung der Streitfrage zwischen E. Weber und uns aufgenommen.

Im Vordergrund des Interesses steht die Wirkung von Imido (β -Imidazolyläthylamin). Dies geht wohl daraus hervor, daß wir diese Substanz als Beweismittel ansahen für die Kontraktionsfähigkeit der Lungengefäße, während Weber sie als den mächtigsten Vasodilatator der Lunge bezeichnet. Um diese direkten Gegensätze zu erklären, haben wir dann gezeigt¹⁾, daß bei der Weberschen Versuchsanordnung der von der O₂-Zufuhr abgeschnittene Lungenlappen tatsächlich mit Erweiterung der Gefäße auf Imido reagiert, wie E. Weber dies beschreibt, während der normal ernährte Verengung aufweist. Da aber E. Weber in seiner neuesten Arbeit²⁾ seine Angaben aufrecht erhält und die von uns beobachtete Verkleinerung der Lunge unter Imido auf Bronchokonstriktion zurückführt (die Pulmonaldrucksteigerung ignoriert er ja), so mußte sich die Differenz in der Auffassung durch die neue Versuchsanordnung lösen. Wenn bei Anwendung derselben eine Bronchokonstriktion durch Imido ausgelöst würde, so müßte bei dem geschlossenen Gassystem sich dies ja sofort äußern in einer Druckerhöhung auf den Gasinhalt der Lunge, bzw. Auspressen desselben. Es bestand somit der große Vorteil, daß man nach der neuen Methode sicher bestimmen konnte, ob die

1) a. a. O. Bd. 77, S. 254.

2) a. a. O. 1914.

Verkleinerung des Plethysmogramms auf Gefäß- oder Bronchokonstriktion zurückzuführen war. Stieg z. B. der Pulmonaldruck stark, der Gasdruck aber nicht bei gleichzeitiger Volumabnahme der Lunge, so wies das auf Gefäßverengerung hin; blieb der Pulmonaldruck dagegen gleich und stieg der Gasdruck, so war eine eventuelle gleichzeitige Volumverkleinerung der Lunge nur auf Bronchusverengerung zurückzuführen.

Versuche mit Imido.

Bei einer Katze von 3400 g wird in Äther-Paraldehyd-Kuraremarkose die in der voranstehenden Arbeit erwähnte Operation ausgeführt. Es wurden registriert: der Pulmonaldruck mit H_2O -Manometer, das Plethysmogramm der gesamten rechten Lunge, die unter konstantem O_2 -Druck steht bei geschlossenem Gassystem und Absorption der gebildeten CO_2 , der Carotidruck mit Hg-Manometer und der Druck auf der Lungeninnenfläche = Gasdruck. Die so erhaltenen vier Kurven müssen parallel verlaufen, wenn keine Änderung in der Zirkulation eintritt, weil die konstante O_2 -Zufuhr des geschlossenen Gassystems genau auf den Bedarf der die Lunge durchströmenden Blutmenge eingestellt ist. Wird nun Imido eingespritzt, so ist nach Weber zu erwarten, daß infolge der Gefäßerweiterung der Pulmonaldruck sinken wird, und daß das Plethysmogramm der Lunge sich aus demselben Grunde erweitert. Würde aber gleichzeitig durch Imido eine starke Bronchokonstriktion ausgeübt und dadurch das Lungenvolumen trotz der Gefäßerweiterung verkleinert, wie E. Weber dies als Erklärung unserer Ergebnisse ansieht, so würde man das sofort erkennen an dem augenblicklichen und gewaltigen Steigen des Gasdruckes, welches den Abfall des Plethysmogramms begleiten müßte. Denn die Verkleinerung des Luftraumes in der Lunge wäre ja dann eine doppelt bedingte, erstens durch die Bronchokonstriktion und zweitens durch die stärkere Erweiterung der Alveolargefäße. Die Drucksteigerung in dem konstant zufließenden O_2 -Strom müßte also eine kolossale sein.

Wie sich nun tatsächlich die Verhältnisse gestalten, zeigt uns die Fig. 1. Kurze Zeit nach der intravenösen Injektion von 0,5 mg Imido-Roche steigt der Pulmonaldruck so gewaltig an, daß der Wasserschwimmer über das Papier hinausgeht. Dieser Phase entspricht zeitlich genau der rasche Abfall des Plethysmogramms als Ausdruck der sehr starken Gefäßverengerung in der Lunge. Also auch hier ganz das gleiche Bild wie bei der früheren Versuchsanordnung¹⁾,

1) a. a. O. Bd. 76.

d. h. Drucksteigerung in dem zuführenden Gefäß, begleitet von Volumabnahme des Organs, was wir, und wohl die meisten Sach-

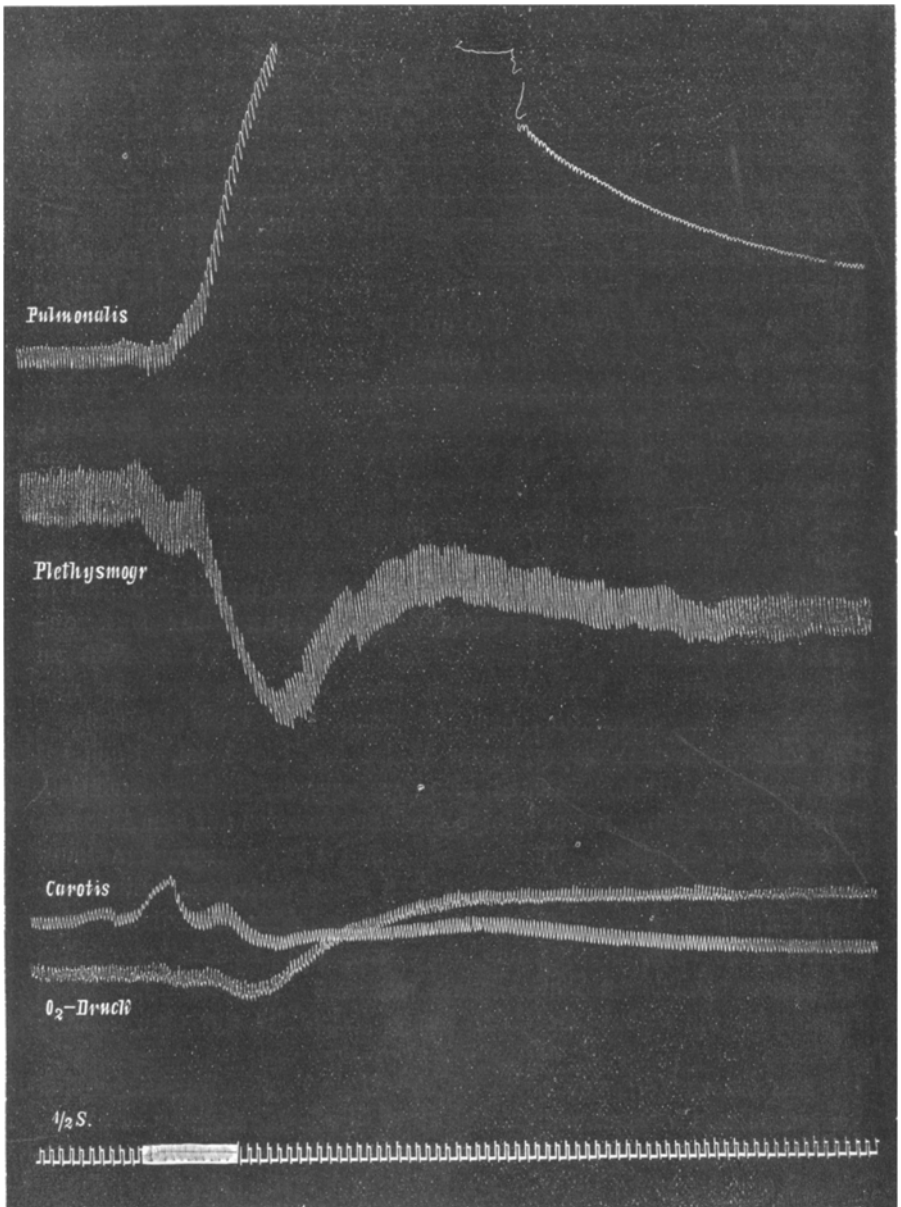


Fig. 1. Bei der Marke in der Zeitschreibung Injektion von 0,5 mg Imido intravenös, gelöst in 2 ccm H₂O.

verständigen mit uns, als Ausdruck der Vasokonstriktion ansahen. Lassen wir nun aber den Pulmonaldruck beiseite, da er für E. Weber nichts bedeutet, und beschränken wir uns auf das Plethysmogramm, wie er es tut. Zur Kontrolle für dessen Veränderung steht uns ja noch die Gasdruckmessung zur Verfügung. Wenn die Volumabnahme der Lunge, wie wir sie immer bei Imido beobachteten, bedingt wäre durch eine Bronchokonstriktion, welche die von E. Weber supponierte Gefäßerweiterung in bezug auf das Lungenvolumen überkompensiert, so müßte unbedingt der Gasdruck in der Lunge ansteigen. Er sinkt aber im Gegenteil etwas, und zwar genau gleichzeitig mit dem Steigen der Pulmonalis und dem Fallen des Plethysmogramms. Bronchokonstriktion als Ursache der Volumverkleinerung der Lunge ist also ausgeschlossen. Wie erklärt sich aber dieses anfängliche Sinken des Gasdruckes? Sehr einfach. Durch die Vasokonstriktion wird der Luftraum in der Lunge etwas vergrößert und dadurch der vorher konstante Gasdruck etwas erniedrigt. — Verfolgen wir nun die Kurve weiter, so stoßen wir auf ein sehr interessantes Ergebnis. Langsam fängt nun der Gasdruck nach dem kurzen Abfall an zu steigen. Warum? Weil die O₂-Resorption infolge der geringeren Blutmenge der Lunge resp. der Verkleinerung der Austauschfläche wegen der Vasokonstriktion abnehmen muß. In diesem Augenblick macht sich also in der Registrierung des Gasdruckes die Änderung der Lungenfunktion bemerkbar. Sowie aber der Druck der Trachealluft zu steigen beginnt, so muß natürlich auch das Lungengewebe rein mechanisch sich ausweiten, das Plethysmogramm muß also steigen. Das trifft denn auch in typischer Weise auf Fig. 1 zu. Noch bei hochstehendem Pulmonaldruck, also Fortdauer der Gefäßkonstriktion, steigt das Plethysmogramm infolge der Zunahme des auf den Alveolen lastenden O₂-Druckes. In dem gläsernen Plethysmographen kann man diese Phasen sehr hübsch mit dem Auge verfolgen. Einer bestimmten Zunahme des Gasdruckes entspricht leider nicht immer eine gleichwertige Vergrößerung der Lunge, weil die Elastizität derselben bei den verschiedenen Tieren stark wechselt. In dem mitgeteilten Versuch ist die Dehnbarkeit der Lunge jedenfalls nur eine mittlere gewesen.

Aus diesen Veränderungen, welche die normalen Funktionen bei der getroffenen Versuchsanordnung durch die Imidowirkung erfahren, geht somit klar folgende Beziehung hervor: Je stärker die Gefäßkonstriktion ist, umso höher steigt der Pulmonaldruck, um so stärker und rascher sinkt das Plethysmogramm, sinkt auch vorübergehend der Gasdruck infolge der durch die Gefäßverengung bedingten

Raumerweiterung; andererseits stellt sich dann aber auch um so rascher als Folge dieser Gefäßverengung die Resorptionsverminderung des O_2 ein, und infolge dieser letzteren muß um so energischer durch den

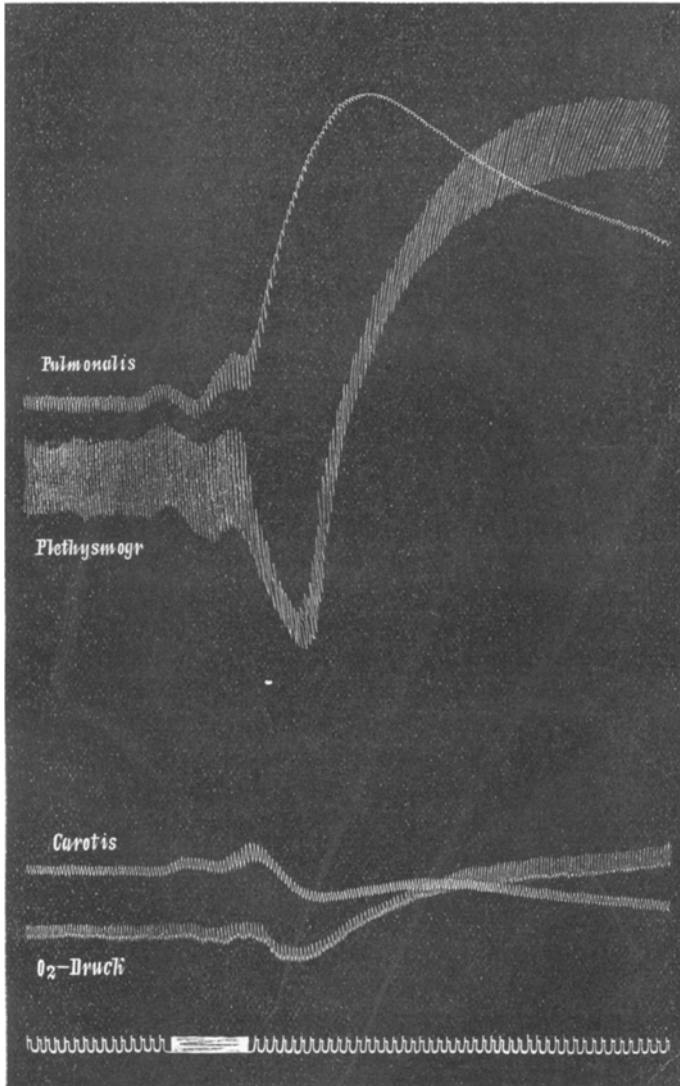


Fig. 2. Bei der Marke in der Zeitschreibung intravenöse Injektion von 0,5 mg Imido in 2 ccm H_2O . Die zwei kleinen Erhebungen in der Pulmonalis, dem Plethysmogramm, der Carotis und dem Gasdruck sind die mechanischen Folgen der Injektion.

sekundär steigenden Gasdruck das Plethysmogramm in die Höhe getrieben werden. Als Beispiel einer solchen sehr heftigen sekundären Imidowirkung sei auf Fig. 2 verwiesen. Bei dieser Katze haben 0,5 mg Imido intravenös offenbar eine sehr starke Vasokonstriktion bedingt, wie das Verhalten der Pulmonalis und des Plethysmogramms zeigen. Die Lunge war aber offenbar bei diesem Tier ungewöhnlich dehnbar gewesen und hatte diese Eigenschaft auch trotz der doch ziemlich langen Operation sich erhalten. Sie reagierte infolgedessen mechanisch ausgezeichnet mit starker Ausdehnung auf den durch die Resorptionsbeschränkung sekundär erhöhten Gasdruck.

Aus diesen Versuchen geht somit in Übereinstimmung mit den nach anderer Methode früher ausgeführten nunmehr einwandfrei hervor, daß Imido die Lungengefäße zusammenzieht. Die von uns mit großer Konstanz erhaltenen Imidoresultate, und zwar bei Anwendung der früheren, wie der neueren Methode, werden gar nicht verändert, wenn die Katzen vorher 2 mg Atropin oder 3 cg Nikotin erhielten oder beide Mittel nacheinander. Aus diesen trotz der vorausgehenden Anwendung der beiden genannten Gifte sich quantitativ ganz gleichbleibenden Ergebnissen darf man daher wohl den Schluß ziehen, daß die Imidowirkung eine periphere ist. Ob daneben noch eine zentrale Beeinflussung mitspielt, müssen erst weitere Versuche ergeben. Wahrscheinlich ist dies gerade nicht. Unsere Annahme, daß wir in den erwähnten früheren Arbeiten den Beweis für die Existenz von Lungenvasomotoren erbracht hatten, ist deshalb teilweise zu korrigieren. Wir haben nur den Beweis der Kontraktionsfähigkeit der Gefäße erbracht. Da die Blockierung von Vagus und Sympathikus durch Atropin und Nikotin an dem Imidoerfolg nichts ändert, so handelt es sich offenbar um die Einwirkung auf in der Gefäßwand selber gelegene Organe, nicht aber auf ein in die Lunge isoliert eintretendes Nervensystem.

Vagusversuche.

Zur weiteren Kontrolle der vorstehenden Ergebnisse und deren Deutung erschien es wünschenswert, noch in anderer Weise als durch Gefäßkonstriktion eine Herabsetzung der O₂-Resorption herbeizuführen. Dies war zu erreichen durch Mittel, welche die Durchblutung der Lunge herabsetzen, aber gar keinen konstriktorischen Einfluß haben auf die Gefäße, dieselben höchstens erweitern. Ein solches Mittel ist Pilokarpin. In passenden Dosen verabreicht, bedingt es eine typische Verlangsamung des Herzschlages. Diese führt dann bekanntlich zu einer Drucksenkung in der Aorta und muß folgerichtig auch

eine Senkung des Pulmonaldruckes bedingen, die auch bei unserer Methode graphisch zum Ausdruck kommen sollte, falls dieser Druckmessung die Bedeutung zukommt, welche wir von ihr erwarten. Das Ergebnis eines solchen Versuches ist in Fig. 3 wiedergegeben. Die Katze war in der üblichen Weise in Äther-Paraldehyd-Kurarenarkose

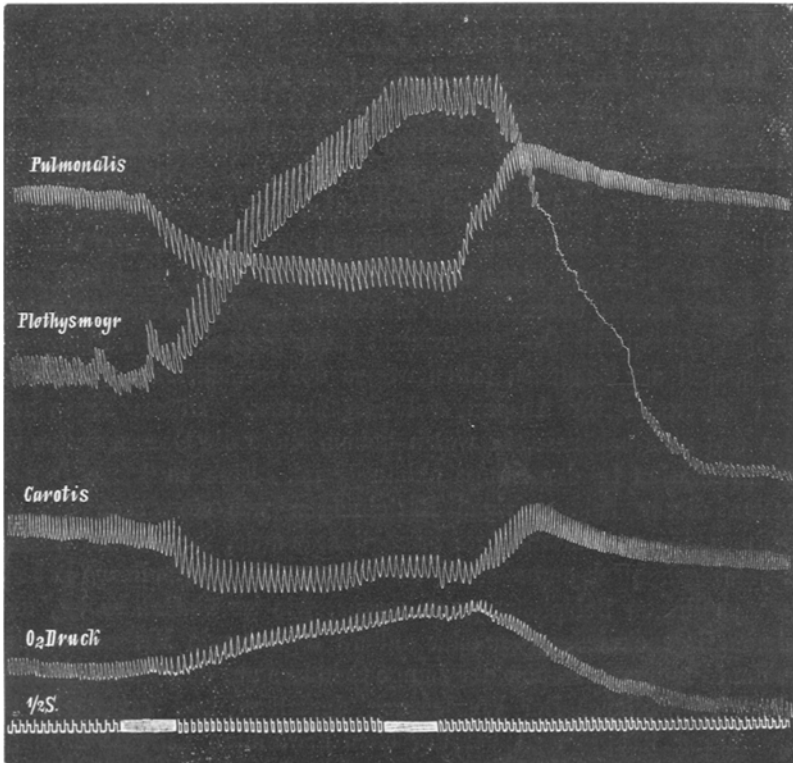


Fig. 3. Bei der ersten Marke wurden 0,5 mg Pilokarpin, bei der zweiten Marke 1,5 mg Atropin je in 2 ccm H₂O intravenös eingespritzt. Von der mechanischen Wirkung der Injektion rühren die zwei ersten kleinen Erhebungen des Plethysmogramms her.

operiert worden. Auf eine Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Pilokarpin treten die typischen Vaguspulse auf, begleitet von Sinken des Carotis- und Pulmonaldruckes. Das Plethysmogramm bleibt, abgesehen von den durch den Flüssigkeitszuwachs bedingten zwei kleinen Erhebungen ganz unverändert und ebenso der Trachealdruck, bis sich die durch die Verlangsamung der Zirkulation bedingte Einschränkung der O₂-Resorption geltend macht. Nun muß auch hier der Gasdruck ansteigen

und dadurch mechanisch das Lungengewebe geblät werden, was sich in stärkerer Zunahme des Plethysmogramms äußert. Wir haben also hier bei sinkendem Pulmonaldruck genau die gleichen mechanischen Folgeerscheinungen wie vorher bei steigendem Pulmonaldruck unter Imido; dort Gefäßkonstriktion, hier verlangsamte Durchblutung, beides führt zur verringerten O_2 -Aufnahme.

Diese typischen Veränderungen unter Pilocarpin forderten dazu auf, sofort das Gegengift anzuwenden.

Bei der zweiten Marke auf Fig. 3 wird 1,5 mg Atropin intravenös eingespritzt. In eklatanter Weise kehrt sich sofort das ganze Bild ins Gegenteil um. Die Herzaktion wird wieder rascher und auch viel energischer. Infolgedessen promptes Ansteigen von Pulmonal- und Carotiddruck, und zwar bei beiden über den Ausgangswert hinaus. Infolge dieser zunehmenden Verbesserung der Durchblutung wird die angestaute O_2 -Menge nicht nur rasch resorbiert, es zeigt sich auch, daß dieser neuen, übernormalen Zirkulationsgröße die vorher auf die normale eingestellte O_2 -Zufuhr nicht mehr genügt. Das Plethysmogramm und der Gasdruck fallen wegen der vermehrten Gasresorption rapid bis unter ihr Ausgangsvolumen zurück. Dieses Experiment zeigt uns aufs schönste, in welchem hohem Maße die Gasresorption von der Zirkulation in der Lunge abhängig ist. Eine so klare Demonstration dieser beiderseitigen Beziehungen wie sie durch die Anwendung der genannten Gifte ermöglicht wurde, ist unseres Wissens bis jetzt graphisch-automatisch noch nicht zur Darstellung gelangt.

Aus diesen Beispielen geht hervor, wie gefährlich es ist, ohne Pulmonaldruckmessungen oder andere ergänzende Methoden allein aus dem Plethysmogramm der Lunge Schlüsse auf deren Durchblutung ziehen zu wollen. Bei Weglassung derselben und oberflächlicher Betrachtung könnte man bei der oben erwähnten Kurve 3 z. B. auf die Idee kommen, die Verringerung des Gasdruckes nach Atropin sei auf den Wegfall einer durch Pilocarpin bedingt gewesenen Bronchokonstriktion zurückzuführen. Das Irrige einer solchen Interpretation wird durch folgende Überlegung sofort klar.

Hätte wirklich die verabreichte Dosis Pilocarpin eine Verengung der Bronchien bedingt, so könnte man damit wohl das Steigen des Gasdruckes und dessen nachträgliches Sinken bei Atropin erklären. Unverständlich wäre dann aber das Verhalten des Plethysmogramms. Dehnbar ist nur derjenige Teil der Lunge, der außerhalb der Bronchien liegt. Wenn nun aber wegen Stenose der Bronchien weniger O_2 in die Alveolen strömt und deshalb rückwärts sich anstaut, so könnte dadurch bei der nichtatmenden Lunge keinesfalls eine Vergrößerung

sondern nur eine Verkleinerung des Volumens bedingt werden: Das weniger durch Gas geblähte Gewebe würde sich elastisch retrahieren. Parallel mit der Gasdrucksteigerung müßte somit ein Sinken des Plethysmogramms einhergehen. Umgekehrt bei der Atropinwirkung. Durch Elimination des supponierten Bronchialhindernisses würde der Zustrom des angestauten Gases frei; der Druck müßte sinken, gleichzeitig aber das Lungengewebe durch das vermehrt einströmende Gas gebläht werden. Beidemale verhält sich aber das Lungenvolumen gerade umgekehrt: es nimmt zu bei Pilokarpin, schwindet bei Atropin. Wir können daraus entnehmen, daß die betreffende Dosis Pilokarpin keine merkbare Bronchostenose bedingte und eine solche deshalb auch nicht durch Atropin beseitigt wurde. Die Veränderungen im Gasdruck und die daraus mechanisch sich ergebenden Schwankungen des Plethysmogramms sind lediglich bedingt durch die Veränderungen in der Zirkulation, und zwar diesmal sicher nicht durch Gefäßwirkungen. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung ist es darum wichtig, durch Puls- und Druckschreibung der Pulmonalis uns über die zuströmende Blutmenge zu orientieren. Erst dadurch erhalten die Änderungen in der Gasresorption ihre richtige Deutung, das eine System kontrolliert gleichzeitig das andere. Als Beweis für diese fein eingestellte gegenseitige Regulierung von Gasdruck und Volumen einerseits, Durchblutungsgröße andererseits, sei auch noch auf die Fig. 2 und 3 der voranstehenden Arbeit verwiesen. Aus alledem ergibt sich, daß bei dem Pilokarpin-Atropinversuch eine Verengung oder Erweiterung der Bronchien als Ursache für die Änderungen des Plethysmogramms der nichtatmenden Lunge gar nicht in Betracht kommen kann; ebensowenig ist das bei Imido der Fall gewesen.

Es war zu erwarten, daß andere Herzgifte, die ebenfalls die Zirkulation stark verlangsamen, einen ähnlichen Einfluß zeigen wie Pilokarpin. Wir haben deshalb noch einen Versuch mit Muscarin ausgeführt. So viel wir wissen, beeinflußt dasselbe die Gefäßweite nicht, weder im großen noch im kleinen Kreislauf; dagegen sinkt je nach der Höhe der Dosis die Schlagfrequenz des Herzens bis zum völligen Stillstand. Daß es dabei durch Bronchokonstriktion bei der atmenden Lunge den raschen Wechsel von In- und Expiration stark erschwert, ist wohl bekannt, kommt aber für unsere Versuche als das Lungenvolumen vermehrend jedenfalls nicht in Betracht. Bei einer Katze, die in der üblichen Weise vorbereitet war, wurden 0,3 mg Muscarin intravenös eingespritzt (Fig. 4). Als Haupteffekt tritt die starke Pulsverlangsamung hervor; Pulmonalis- und Carotis-

druck sinken infolgedessen etwas. Am Plethysmogramm macht sich eine geringfügige, kurzdauernde Verkleinerung geltend. Wie diese zu erklären ist, ist schwer festzustellen. Um eine Gefäßverengung in der Lunge kann es sich nicht handeln, da der Pulmonalisdruck nicht steigt. Eine Volumverkleinerung durch Bronchokonstriktion ist ebenfalls auszuschließen, da gleichzeitig auch der Gasdruck leicht abfällt. Um einen Versuchsfehler handelt es sich auch nicht, da dieselbe Erscheinung bei den anderen Muscarinkurven ebenfalls eintrat. Die

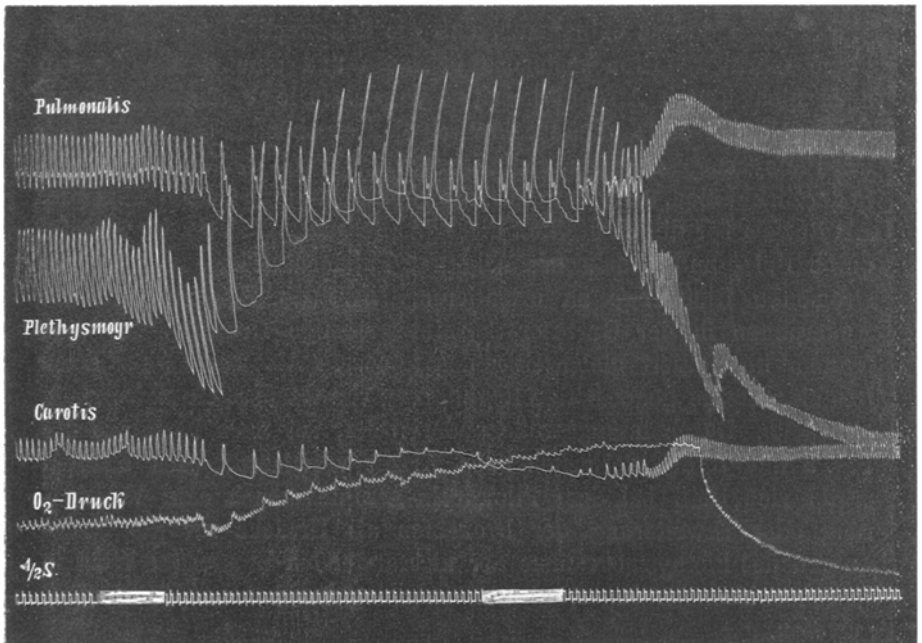


Fig. 4. Bei der ersten Marke Injektion von 0,5 mg Muskarin, bei der zweiten Marke von 1,5 mg Atropin.

einzig mögliche Erklärung ist folgende: durch die Verlangsamung der Herzkontraktion erhält die Lunge etwas weniger Blut als vorher. Dadurch wird einerseits ihr Volumen um ein geringes vermindert und andererseits erhält das Gas mehr Ausdehnungsraum. Diese hydrostatisch bedingte Erleichterung für den Gasdruck dauert aber nur ganz kurze Zeit. Inzwischen ist die Pulsfrequenz so gesunken, daß die O_2 -Resorption beeinträchtigt wird. Der Gasdruck muß wieder steigen, und zwar andauernd, und dadurch wird auch das Lungenvolumen mechanisch wieder vergrößert, wie es sich aufs deutlichste im Steigen des Plethysmogramms zeigt.

Die Einspritzung von Atropin führt zu denselben Erscheinungen wie bei Fig. 3. Die Schlagfrequenz des Herzens nimmt rasch zu, der Druck in Pulmonalis und Carotis steigt. Die Zirkulationsgröße gelangt sogar auf ein übernormales Niveau. Die Folge davon ist die rasche Resorption des die Lunge unter Druck haltenden Sauerstoffs. Diese Veränderungen kommen graphisch sehr hübsch zur Darstellung in dem rapiden Abfall von Gasdruck und Plethysmogramm bis unter das Ausgangsniveau, welches letzteres der Einstellung auf die normale Zirkulationsgröße vor dem Versuch entsprach. Also auch im Muscarin-Atropin-Antagonismus kommt der die O₂-Resorption beherrschende Einfluß der Zirkulation aufs schönste zum Ausdruck.

Die hier angeführten Vagusversuche und die daran sich schließenden Erörterungen haben direkt nichts zu tun mit der Frage betreffend die Fähigkeit der Verengerung und Erweiterung der Lungengefäße; denn die beiden Substanzen Pilokarpin und Muscarin sind ohne jeden Einfluß auf dieselben. Die genannten Versuche dienten nur indirekt als Beweis für die Richtigkeit der Deutung, welche wir den Imidokurven gaben. Dadurch, daß hier ähnliche dynamische Verhältnisse am Gasdruck geschaffen wurden, ohne jede Gefäßwirkung, sondern durch andersartige Zirkulationsstörung, wird die richtige Beurteilung der bei Imido erhaltenen Kurven gefördert. Als weiteres interessantes Ergebnis der Kurven 3 und 4 sei noch erwähnt, daß die angewandten Dosen Pilokarpin und Muscarin keine Bronchokonstriktion hervorrufen, die sich in einer Volumverkleinerung der Lunge bzw. in einer Druckerhöhung des zuströmenden Gases bemerkbar macht. Ob bei größeren Dosen dies möglich ist, oder ob Bronchokonstriktionen sich überhaupt plethysmographisch an der ruhigstehenden Lunge nicht oder zuwenig ausdrücken, bleibe dahingestellt. Dieses negative Ergebnis bei der respiratorisch ruhenden Lunge macht es wahrscheinlich, daß die Blähung, welche die atmende Lunge bei Bronchokonstriktion zeigt, auf einen besonderen Mechanismus zurückzuführen ist. Falls es noch nötig wäre, so diente dies als weitere Widerlegung der Angabe E. Webers, unsere starken Plethysmogrammsenkungen bei Imido, die wir bei der früheren Methode erhielten, seien nur durch Volumverkleinerung der Lunge infolge Bronchostenose bedingt, zumal ja dort erst noch die supponierte Webersche Gefäßerweiterung überkompensiert werden müßte. Aus alledem ergibt sich, daß Volumveränderungen der respiratorisch ruhiggestellten Lunge jedenfalls in viel höherem Grade abhängen von der Kontraktion der glatten Muskulatur in den Gefäßen als von der in den Bronchien.

Wenn es sich also nur darum handelt die Volumschwankungen der Lunge, welche durch Zirkulationsänderungen bedingt sind, wiederzugeben, so verdient unsere frühere Methode¹⁾ beinahe den Vorzug. Das Plethysmogramm wird dann nicht sekundär durch die Änderungen des Gasdruckes beeinflußt. Ganz sicheren Aufschluß erhält man durch die Anwendung beider Methoden nacheinander.

Adrenalinversuche.

Von weiteren Substanzen bot namentlich Adrenalin ein Interesse, weil E. Weber²⁾ von demselben annimmt, daß es eine sehr deutliche und langdauernde Verengung der Lungengefäße hervorrufe. Fig. 5 zeigt uns das Ergebnis einer solchen Injektion. Die in gewohnter Weise narkotisierte und operierte Katze erhielt $\frac{1}{20}$ mg Adrenalin intravenös. Zuerst macht sich auf der Kurve die Steigerung des Carotidruckes bemerkbar, in Übereinstimmung mit unseren früheren Ergebnissen³⁾. Da die Wirkung des Adrenalins eine rein periphere ist, so sollte man erwarten, daß die Lungengefäße, die ja zuerst und unverdünnt die Wirkung des Giftes erfahren, auch zuerst spezifisch darauf reagieren. Das ist aber nicht der Fall, und dieses zeitliche Verhältnis spricht schon gewichtig gegen die Webersche Auffassung. Nachdem dann im großen Kreislauf die Konstriktion begonnen hat, werden von dort größere Blutmassen in das Venensystem und in den rechten Ventrikel hinübergeschoben. Dadurch steigt der Druck in der Pulmonalis, und ferner steigt durch den vermehrten Zufluß an Blut das Plethysmogramm der Lunge. Die Verhältnisse liegen hier somit mechanisch ganz ähnlich, wie wenn man durch Einspritzen von Flüssigkeit in den rechten Ventrikel das Volumen vermehrt hätte (vgl. Fig. 1 der vorangehenden Abhandlung). Jede vermehrte Durchblutung der Lunge führt aber, wie wir im vorausgehenden deutlich bewiesen haben, zu einer Steigerung der O₂-Resorption daselbst, was wiederum einen Abfall des vorher konstanten Gasdruckes zur Folge haben muß. Durch diese Druckabnahme auf ihrer Innenfläche wird die Lunge weniger gebläht, ihr Volumen muß trotz der etwas größeren Blutmenge abnehmen, weil die Verminderung an Gas die Vermehrung an Flüssigkeit überkompensiert, genau wie bei der direkten Injektion in den kleinen Kreislauf, nur dauert hier diese vermehrte Zufuhr an Blut eben viel länger an als dort. Das Plethysmo-

1) a. a. O. Bd. 76 und 77.

2) a. a. O. 1912.

3) a. a. O. Bd. 76, S. 134.

gramm sinkt daher sogar etwas unter den Ausgangswert, entsprechend dem auch deutlich gesunkenen Gasdruck. Würde es sich um eine Gefäßkonstriktion handeln, so müßte einerseits das Plethysmogramm viel tiefer und rascher sinken, andererseits der Pulmonaldruck¹⁾ höher steigen (vgl. die Imidokurven). In diesem Falle wäre aber ein länger-

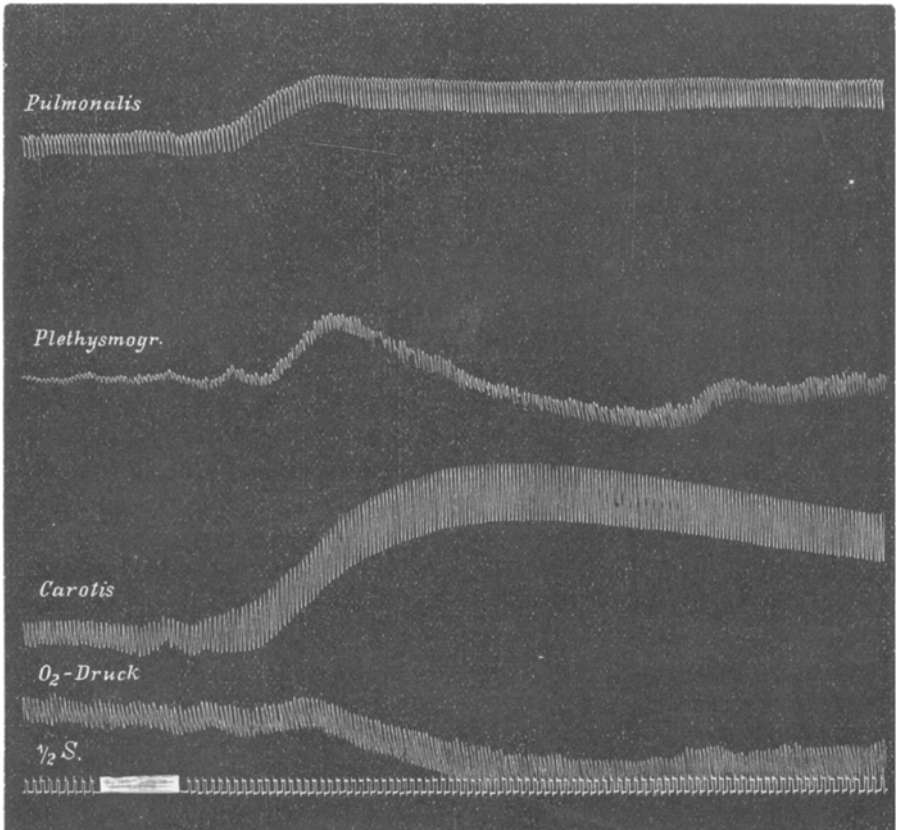


Fig. 5. Bei der Marke der Zeitregistrierung Injektion von $\frac{1}{20}$ mg Adrenalin.

dauerndes Sinken des Gasdruckes nicht möglich, weil ja die Gefäßverengung notwendig zu einer Verminderung der O_2 -Resorption und damit zur Steigerung des Gasdruckes führen müßte, wie dies die

1) Das geringe Steigen des Pulmonaldruckes bei Adrenalin rührt her einestells von der verstärkten Herzstätigkeit, anderenteils von dem vermehrten Blutzufluß. Die Pulmonaliskurve verläuft deshalb auch ungefähr parallel der Carotiskurve und folgt nicht den durch die Gasdruckänderung bedingten Volumschwankungen der Lunge.

Imidokurven zeigen. Wir dürfen somit aus dieser Kurve den Schluß ziehen, daß Adrenalin die Lungengefäße nicht verengt. Wie wir schon in unserer früheren Arbeit dargelegt, wäre dies auch ganz irrationell. Irgendwohin muß doch die aus dem großen Kreislauf gepreßte Blutmenge, zum Teil wenigstens, abfließen können, und deshalb haben wir auch die Lungengefäße als das »Überlaufventil« der Adrenalinwirkung bezeichnet. Dieselben stellen sich somit in dieser Beziehung pharmakologisch offenbar mehr an die Seite der Koronargefäße. Leider konnten wir auch diesmal nicht feststellen, ob eine aktive Gefäßerweiterung stattfindet, denn es erscheint ganz unmöglich, zu entscheiden, was passive Dehnung der Gefäße durch die größere Blutmenge ist und was allenfalls aktive Erweiterung. Praktisch ist es auch gleichgültig. Die Hauptsache ist, daß durch Adrenalin die Lungendurchblutung und damit die O_2 -Aufnahme deutlich gefördert wird. Die Angabe, daß Adrenalin isolierte Pulmonalisstücke kontrahiere, können wir nicht als Beweis gegen unsere Ergebnisse ansehen, weil wir bei normaler Zirkulation und intaktem Nervensystem arbeiten. Dieser hier experimentell erkannte Unterschied zwischen Imido- und Adrenalinwirkung ist auch praktisch am Menschen bereits festgestellt worden. Die Mutterkornersatzpräparate, welche bestimmte Mengen β -Imidazolyläthylamin enthalten, wirken ungünstig auf die Zirkulation, verursachen oft schwere Cyanose; bei Adrenalin wird das nicht beobachtet. Das erstere Präparat belastet eben einseitig nur den rechten Ventrikel durch Erhöhung des Widerstandes in der Lunge, während beim Adrenalin die Belastung des kleinen Kreislaufes lediglich in der vermehrten Zufuhr von Blut besteht. Würde sich hierzu noch die Gefäßverengung in der Lunge, wie bei Imido addieren, so wäre das Adrenalin schon längst therapeutisch verschwunden, weil der rechte Ventrikel diese Belastung oftmals nicht aushalten würde. Dieser Unterschied zwischen Imido und Adrenalin legt uns die Frage nahe, ob bei der asthmaerzeugenden und asthmalösenden Wirkung der beiden Mittel nicht auch zirkulatorische Einflüsse eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

Mittelst einer neuen Methode kann die pharmakologische Beeinflussung der Lungenzirkulation bestimmt werden. Es wird einerseits der Druck in der Carotis und der Pulmonalis gemessen sowie das Plethysmogramm der Lunge geschrieben, andererseits wird auch die Veränderung der von der Durchblutungsgröße abhängigen Sauerstoffresorption in der Lunge registriert.

Es ergibt sich, daß β -Imidazolyläthylamin (Imido) die Lungengefäße stark kontrahiert im Gegensatz zu den Gefäßen des großen Kreislaufs. Infolge dieser geringeren Durchblutung nimmt die O_2 -Resorption in den Alveolen rapide ab. Eine Verkleinerung des Lungenvolumens durch Kontraktion der Bronchialmuskeln ist weder bei dieser Substanz noch bei Pilocarpin oder Muscarin festzustellen. Die beiden letzten Substanzen verringern ebenfalls die O_2 -Resorption in der Lunge, aber nur in Folge der Verschlechterung der Zirkulation daselbst durch Verlangsamung des Herzschlages ohne Einwirkung auf die Gefäße.

Bei Adrenalin läßt sich keine Verengerung der Lungengefäße nachweisen; sie scheinen also auch hier, wie bei Imido, in umgekehrter Weise zu reagieren gegenüber den Gefäßen des großen Kreislaufes. Dagegen wird durch die bessere Durchblutung der Lunge die O_2 -Resorption bedeutend gefördert.

Diese Ergebnisse decken sich vollkommen mit denen, welche wir früher mittelst einer anderen Methodik erhalten haben; sie dürfen nun als gesichert betrachtet werden. Die ihnen entgegenstehenden Resultate von E. Weber sind auf dessen Versuchstechnik zurückzuführen.
