

VIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.
(Vorstand: Professor Jacob.)

5. Experimentell-pharmakologische Studie zur Frage der Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung

mit spezieller Berücksichtigung der die Kapillaren und kleinen Arterien beeinflussenden Gifte: Arsen, Adrenalin, Baryt und Veronal.

Von

Privatdozent Dr. Ernst Holzbach,
Assistenzarzt der Universitätsfrauenklinik.

Teil I.

Die Wirkung des Arsens und des Adrenalins in ihren antagonistischen Verhältnissen.

Unter den allgemeinen Symptomen, die das pathologische Geschehen bei der infektiösen Peritonitis kennzeichnen, erscheint als eindrucksvollstes und gleichzeitig bedeutungsvollstes für den Ausgang das der Kreislaufstörung. Auf der Höhe der Erkrankung findet dasselbe seinen klinischen Ausdruck in der Zunahme der Pulsfrequenz und Herabsetzung der Gefäßspannung; sie dokumentiert sich in Weichheit, Leere und leichter Unterdrückbarkeit des Pulses und führt unter schließlichem rapiden Sinken des Blutdrucks zum Ende.

Auf Grund experimenteller Untersuchungen, die an Tieren angestellt wurden, bei denen durch Zerreißen des Darms künstlich Peritonitis erzeugt war, ist Heineke¹⁾ im Anschluß an die Rombergsche²⁾ Arbeit „Über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten“ zu dem Ergebnis gelangt, daß wie dort die Ursache der Zirkulationsstörung in einer Veränderung des Gefäßtonus zu sehen ist, welche Romberg und seine Mitarbeiter auf eine Lähmung der gefäßinnervierenden Zentren in der Medulla zurückführen zu sollen glaubten. Jedenfalls stellten sie in einwandfreier Weise fest, daß eine Lähmung der kleinen

1) Heineke, Experimentelle Untersuchungen über die Todesursache bei Perforationsperitonitis, Archiv f. klin. Medizin Bd. 69, S. 429.

2) Romberg, Päßler, Bruhns und Müller: Arch. f. klin. Medizin B. 64 S. 652.

Gefäße vorliegt, die zu einer abnormen Blutverteilung im Körper führt, derart, daß durch ein schnelles Abströmen der Blutmenge in die Venen, zumal des Splanchnikusgebietes, es zu einer mangelhaften Füllung der Arterien kommt. Die Resultate dieser Rombergschen Versuche hat Heineke für die speziellen Verhältnisse der infektiösen Peritonitis vollauf bestätigt. Und Heidenhain¹⁾ und Lichtenberg²⁾ haben auf Grund dieser Beobachtungen die Analogie mit dem Ablauf der menschlichen Peritonitis festgestellt.

In Konsequenz dieser Befunde versuchte Päßler durch Einführung von Medikamenten, die erregend auf das Vasomotorenzentrum wirken, eine rationelle Therapie der Kreislaufstörung bei Infektionskrankheiten zu begründen. Indessen weder mit den von ihm angewandten analeptischen Mitteln — Koffein und Koriomyrtin — noch durch Injektion von mäßigen Flüssigkeitsmengen in den Kreislauf war er imstande, eine dauernd günstige Beeinflussung der geschädigten Zirkulation und eine wirkungsvolle Reparatur der Kreislaufstörung zu erzielen. Auch die Überlegung Bonheims und Bertelmanns, durch intravenöse Zufuhr riesiger Mengen von physiologischer Kochsalzlösung die Zirkulation zu heben und das „leerlaufende“ Herz wieder zu füllen, hat in der Praxis nicht standgehalten.

Erst 9 Jahre nach dem Erscheinen der grundlegenden Rombergschen Publikationen wurde ein wirklicher Fortschritt in der Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung erzielt: Wir verdanken ihn L. Heidenhain, der im Jahre 1908 das Adrenalin als das energischste der damals zu Gebote stehenden blutdrucksteigernden Mittel in die Peritonistherapie einführte.

An der Hand zahlreicher klinischer Belege wies Heidenhain nach, daß der Zusatz weniger Tropfen einer Adrenalinlösung von 1:1000 zu der intravenös zu infundierenden Kochsalzlösung in allen Stadien der peritonitischen Kreislaufstörung eine starke und lang anhaltende Blutdrucksteigerung erzielt.

Der Umschlag im klinischen Bilde erfolgt momentan; und in Verbindung mit der gebräuchlichen lokalen Therapie wurde diese Wirkung als lebensrettend betrachtet. Die angebliche Nachhaltigkeit der Wirkung einer einmaligen Infusion zusammen mit dem auf der Höhe der Wirkung auftretenden Phänomen der Pulsverlangsamung und Vergrößerung wurde von Heidenhain allerdings als direkte Einwirkung

1) L. Heidenhain, *Mittel.* aus den *Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie* Bd. 18.

2) v. Lichtenberg, *Über die Kreislaufstörung bei der Peritonitis usw.* Wiesbaden 1909 (Bergmann).

des Mittels auf das Vasomotorenzentrum gedeutet, und das Adrenalin konnte darnach im Sinne der Romberg'schen Erklärung der Zirkulationsstörung als ein richtiges antagonistisches Spezifikum gegen die peritonitische Blutdrucksenkung angesehen werden.

Diese Ansicht Heidenhain's blieb indessen nicht lange unwidersprochen. Während von der einen Seite über gute Resultate berichtet wurde, mehrten sich die Stimmen, nach denen dem Verfahren wegen der Flüchtigkeit des damit erzielten Effekts nur ein sehr beschränkter Wert zukam. Speziell unsere eigenen Erfahrungen, die wir bei der Behandlung der postoperativen Peritonitis sammelten, waren höchst eigenartig und für eine Fortführung der Versuche wenig ermutigend.

Wir haben in den Jahren 1908 und 1909 bei 5 Fällen von postoperativer Peritonitis, allerdings in schon stark vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung, die bedrohliche Kreislaufstörung, die sich bereits durch beginnende Blutdrucksenkung manifestierte, mit der intravenösen Adrenalinkochsalzinfusion zu bekämpfen versucht. Jedesmal, auch bei zwei desolaten Fällen, sprach das Mittel an. Der Puls schlug kräftig und langsamer, das spitze Gesicht füllte und rötete sich, der Turgor der Gewebe nahm sichtlich zn. Man hatte das Gefühl, als ob das schon entschwindende Leben wieder in den Körper zurückkehren wollte. Aber nur in einem einzigen, dem am wenigsten vorgeschrittenen Falle, hielt die Besserung länger als eine Stunde an, um dann allmählich dem früheren Zustande wieder zu weichen. In den übrigen Fällen sahen wir die Adrenalinwirkung fast momentan mit dem Aufhören der Infusion wieder abklingen; ja wir hatten den Eindruck, als ob jetzt eine direkte Verschlechterung des Status eingetreten wäre. Die Gefäße kollabierten, die Herzarbeit wurde fliegend, oberflächlich und erlosch meist wenige Stunden nach der Infusion.

Ich faßte damals den Vorgang so auf ¹⁾, daß das bis dahin wenig geschädigte Herz durch die enormen Widerstände, welche die plötzliche Adrenalin-Gefäßkonstriktion geschaffen hatte, zu übernormaler Tätigkeit aufgepeitscht, überanstrengt worden war und daß es mit dem Wiederbeginn der Gefäßparalyse nun vollends zusammenbrach. Denn daß der Gefäßtonus sofort mit dem Aussetzen der Infusion wieder nachließ, darüber ließ die Pulskontrolle keinen Zweifel.

Über ähnliche Erfahrungen berichtete Heineke ²⁾ aus der

1) cf. Holzbach: Verhandlungen der mittelrhein. Gesellschaft f. Gebh. u. Gyn., VIII. Jahrg. 1910, S. 123, und Volkmann's Vorträge, Gynäkol. Nr. 575, S. 363.

2) Heineke, Über den Wert der intravenösen Adrenalin-Kochsalzinfusionen usw. Arch. f. klin. Chir. Bd. 90.

Leipziger Klinik. Und auch experimentell konnte er den Beweis erbringen, daß die einmalige Adrenalininfusion auch nur einmalige, kurz dauernde Blutdrucksteigerung beim peritonitiskranken Tier erzeuge, daß also von einer Wiederbelebung des Vasomotorenzentrums im Sinne der Heidenhainschen Hypothese keine Rede sein könne. Das beobachtete Vagusphänomen — bestehend in Pulsverlangsamung — deutet er so, daß zunächst die mit dem Adrenalin erzielte Umlagerung der Körperblutmasse eine bessere Durchblutung der zentralen Gefäßgebiete, also auch des Gehirns, bewirke. Und diese bessere Blutversorgung habe zur Folge, daß sich das Vasomotorenzentrum je nach dem Grad seiner Schädigung wieder auf längere oder kürzere Zeit erhole. Schon er hat demnach Zweifel an einer direkten Lähmung des Gefäßzentrums als Ursache der Blutdrucksenkung geübt.

Unsere besonders ungünstigen klinischen Erfahrungen, die mit den von Heidenhain publizierten absolut nicht in Einklang zu bringen waren, schienen mir durch den Vergleich der behandelten Fälle verständlich; denn einmal hatten wir das neue Verfahren nur bei prognostisch schlechten Fällen erprobt, und dann läßt sich, wie ja auch sonst, die Peritonitis intestinalen Ursprungs, wie sie der Chirurg vorwiegend zu behandeln hat, kaum je mit der postoperativen Bauchfellentzündung vergleichen. Die Resultate einer jeden, auch der lokalen Therapie fallen stets zu ungunsten der letzteren aus.

Immerhin war die Möglichkeit, durch weiteren Ausbau des Verfahrens auch für die Therapie der postoperativen Peritonitis einen Gewinn zu erzielen, durchaus nicht von der Hand zu weisen. Da aber sowohl die klinische, wie die pharmakologische Literatur über das Adrenalin eine Reihe von Widersprüchen enthält — ich erwähne hier nur die widersprechenden Angaben der Autoren über die Herzwirkung des Mittels und über den Angriffspunkt desselben auf die Gefäße — so schien es, wenn überhaupt ein Resultat erzielt werden sollte, geboten, zunächst einmal gesicherte pharmakologische Grundlagen für eine Ausbildung der Behandlungsmethode durch entsprechende experimentelle Untersuchungen zu gewinnen.

Eine wichtige Frage, die sich nach dem eben Gesagten von selbst aufdrängte, war die, ob sich die energische aber flüchtige Gefäßwirkung des Adrenalins nicht durch einen entsprechenden Applikationsmodus zu einer kontinuierlichen ausgestalten läßt. Und zwar war es naheliegend, experimentell zu prüfen, wie sich der kranke Organismus einer dauernden Adrenalin Kochsalzdurchströmung seiner Gefäße gegenüber verhält.

Der erste, der, wie sich aus dem Literaturstudium ergab, schon

drei Jahre vor Heidenhain intravenöse Adrenalininfusionen zur Behandlung der Blutdrucksenkung ausgeführt hat, ist Mummery¹⁾). Er war auch der erste, der bereits 1905 vorschlug, das Adrenalin dauernd oder wenigstens längere Zeit in minimalen Mengen in den Kreislauf zu infundieren. Daß eine konstante Adrenalinwirkung durch konstanten Zufluß zu erzielen ist, hat dann aber am gesunden Tier als erster Kretschmer²⁾ im Jahre 1907 durch seine unter Straubs Leitung ausgeführten Versuche gezeigt. Wir werden auf die unter Straub ausgeführten Arbeiten über Adrenalin wie überhaupt auf die bis jetzt in der Literatur vorliegenden Ergebnisse der Adrenalinforschung später noch ausführlicher einzugehen haben.

Zunächst mögen hier kurz die leitenden Gesichtspunkte für den Gang unserer eigenen Untersuchungen skizziert sein.

Zu dem Zustandekommen der normalen Blutzirkulation müssen bekanntlich verschiedene Faktoren in stetiger gegenseitiger Regulierung zusammenwirken: Das Herz mit seinem Schlagvolum und seiner Schlagzahl, die muskelhaltigen Arterien und die Kapillaren der einzelnen Stromgebiete mit ihrem die Strombreite beherrschenden und gegenseitig ausgleichenden Tonus und das diesen Tonus beeinflussende zentrale und periphere Nervensystem. Zur Gewinnung eines klaren, richtigen Verständnisses der Vorgänge bei dem Ablauf einer von der Norm abweichenden Blutzirkulation und Blutverteilung, mag dieselbe aus allgemein pathologischen Ursachen oder durch spezifische Gifte bedingt sein, wird es deshalb stets erforderlich sein, festzustellen, welche der eben erwähnten, an der normalen Zirkulation beteiligten Faktoren durch ihre Veränderung an der endlich resultierenden Abweichung von der normalen Blutverteilung teil haben und welche Bedeutung dabei der Veränderung des einzelnen Faktors beizumessen ist. Ein je gründlicheres und zutreffenderes Verständnis wir in diesem Sinne sowohl von einem pathologischen Ablauf der Zirkulation als von den durch pharmakologische Wirkungen spezifischer Mittel herbeigeführten Veränderungen der Zirkulation gewinnen, um so gesicherter wird es möglich sein, die pharmakologisch wirksamen Agentien im Sinne von Heilmitteln zur Beseitigung solcher pathologischer Kreislaufstörungen nutzbringend zu verwenden.

Prof Jacobj, unter dessen Leitung die nachfolgenden Untersuchungen ausgeführt wurden, und der mir stets mit Rat und Tat

1) Mummery, The physiology and treatment of surgical shock and collapse Lancet 1905.

2) Kretschmer, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57.

bei denselben in liebenswürdigster Weise zur Seite stand, riet mir deshalb, meine Untersuchungen zunächst nicht mit dem schwer zu übersehenden Vorgange der Peritonitis selbst oder mit dem als Ursache desselben angenommenen peritonitischen Gifte zu beginnen, sondern die hier vor allem in Frage kommende pathologische Veränderung des Kreislaufes zunächst einmal unter Zugrundelegung der Wirkung chemisch scharf charakterisierte pharmakologischer Agentien künstlich zu erzeugen und in ihren Faktoren genauer zu untersuchen. Nimmt man an, daß bei der Peritonitis als die Veränderungen bedingendes Agens das Sepsin oder ein ihm verwandtes Gift in Frage kommt, so wird es sich darum handeln, ein pharmakologisches Gift zu finden, welches in seinen Wirkungen nach unseren heutigen Kenntnissen sich dem Sepsin am ersten als nahestehend betrachten läßt.

Nun sagt Schmiedeberg in seinem Grundriß der Pharmakologie, 1909, S. 208: Das Sepsin steht in bezug auf seine Wirkung am nächsten dem Arsen und anderen Kapillargiften. Es verursacht wie diese an der Schleimhaut namentlich des Darmkanals eine hochgradige Hyperämie, als deren Ursache eine direkte Vergiftung der Kapillarwand und wohl auch der kleinsten arteriellen Gefäße angesehen werden muß. Auch die lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem bei großen, rasch wirkenden Gaben haben diese Gifte gemein. Danach würde also zwischen dem Sepsin, d. h. unserem, die Erscheinungen der infektiösen Peritonitis bedingenden Gifte, und dem Arsen die weitgehendste Parallele bestehen. Nun sagt aber Schmiedeberg auf der anderen Seite vom Arsen ausdrücklich (S. 508): Eine direkte Wirkung des Arsens auf das Zentralnervensystem kommt am Menschen und Säugetier anscheinend nicht in Frage, da die Lähmungserscheinungen in den sehr akuten Fällen durch die veränderte Blutverteilung bedingt werden. Er erwähnt dann S. 507f.: Die kleineren arteriellen Gefäße, die den Übergang zu den Kapillaren bilden, scheinen zwar ebenfalls ihren Tonus zu verlieren, jedoch ohne daß die motorischen Nerven der Gefäßmuskeln ihren Einfluß einbüßen. Denn reflektorische Erregung und direkte Halsmarkreizung bringen den Blutdruck wieder in die Höhe, selbst dann noch, wenn die Erstickung ihren blutdrucksteigernden Einfluß bereits verloren hat. Auch die Reizung des Halssympathicus behält ihre Wirkung; nur bei direkter Splanchnicusreizung gelingt es schließlich nicht, eine Steigerung des arteriellen Druckes zu erzielen.

Wir sehen also, daß auf der einen Seite Schmiedeberg in einem gewissen Einklang in seiner Auffassung steht zu den Auffassungen Rombergs und seiner Mitarbeiter hinsichtlich der Ver-

giftung bei der Peritonitis, andererseits aber, daß er Wert darauf legt, daß die Wirkung vor allem eine solche auf die Kapillaren und die kleinsten Gefäße ist.

Wir werden auf diesen Punkt später näher einzugehen Veranlassung haben. Hier wollen wir zunächst unsere Untersuchung mitteilen, welche zum Gegenstand hat den Vergleich der Sepsis resp. peritonitischen Vergiftung mit der Vergiftung durch Arsen, und die Beeinflussung dieser letzteren Vergiftung durch das Adrenalin.

Unsere Disposition der Versuche ging dahin, daß wir zunächst am Kaltblüterkörper die Arsenwirkung und die Beeinflussbarkeit derselben durch das Adrenalin studierten, dann durch Experimente am isolierten Froschherz und entherzten Frosch die einzelnen Komponenten der beobachteten Gesamtwirkung isoliert darstellten und schließlich die gewonnenen Resultate am Warmblüter nachprüften.

Ich beginne mit den Kaltblüterversuchen.

Zu den Versuchen wurde, soweit nicht anders vermerkt, arseniksaures Natrium in 2 proz. Lösung verwendet. Die Adrenalinlösungen wurden durch Verdünnen des käuflichen 1:1000 Suprarenin hydrochlor. Höchst mit physiologischer Kochsalzlösung vor jedem Versuch frisch hergestellt.

Durch Vorversuche wurde die Toleranz mittelgroßer Temporarien gegen intravenöse Arseninjektionen festgestellt. Nach intravenöser Injektion von $\frac{2}{10}$ ccm einer 4 proz. Arsenlösung (8 mg As_2O_3) trat beim Frosch von 55 g Gewicht innerhalb 5 Minuten Herzstillstand ein. Das Herz stand in Diastole still, die Hyperämie im Splanchnicusgebiet war enorm.

Wurde Fröschchen von etwas geringerem (30—40 g) Gewicht der Herzbeutel unter Kochsalzlösung eröffnet, so konnte man beobachten, wie nach der Injektion von 2 mg Arsen eine Abnahme der Schlagfrequenz und Nachlassen der systolischen Kraft des Herzens eintrat. Nach weiteren Gaben erfolgte diastolischer Herzstillstand.

Die jetzt folgenden Blutdruckversuche sind nach der Jacoby'schen Methode ausgeführt (dies. Archiv Bd. 66, S. 270). An nicht curarisierten Temporarien wurde eine Kanüle in die Bauchvene, eine weitere, mit Hirudin gefüllt, in die linke Aorta ascendens eingebunden. Diese Blutdruckkanüle wurde mit dem Hg-Manometer in Verbindung gebracht, der Druck an einer rotierenden Trommel mit Glasfederchen aufgeschrieben.

Versuch 1. Rana temp. 50 g. 27. XI. 1910.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,50	54	51
Von 5 Uhr bis 5,30 Uhr in Abständen von 5 Minuten 6 Injektionen à 0,00005 g = 0,0003 As ₂ O ₃		
5,35	38	45
5,50	32	45

Resultat: 0,0003 g As₂O₃ bewirken beim Frosch von 50 g Gewicht Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Blutfrequenz.

Versuch 2. Rana temp. 60 g.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,50	43	51
Von 5 Uhr bis 5,12 Uhr 4 Injektionen à $\frac{1}{10}$ cem = 4. 0,0008 = 0,0032 g As ₂ O ₃		
5,20	36	30
5,42	26	32
5,46	24	32

Resultat: 0,0032 g As₂O₃ bewirken beim Frosch von 60 g Gewicht kontinuierliche Blutdrucksenkung und starke Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Versuch 3. Rana temp. 60 g.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,55	34	40
Von 5 Uhr bis 5,15 Uhr Injektion von 0,003 g As ₂ O ₃		
5,31	28	30 Verkleinerung der Pulsamplitude
6,00	23	26
6,22	21	24 „
6,50	14	24 „

Resultat: 0,003 g As₂O₃ bewirken beim Frosch von 60 g Gewicht kontinuierliche Blutdrucksenkung, Verlangsamung der Pulsfrequenz und Verkleinerung der Pulsamplitude.

Es wurden im ganzen 9 Blutdruckversuche mit Arsen angestellt, von denen diese drei Beispiele angeführt sein mögen. Aus den Versuchen geht hervor, daß Arsengaben von etwa 0,01 mg pro g

Tier an aufwärts beim Frosch ein kontinuierliches Sinken des Blutdrucks bewirken. Je nach der Größe der Gabe sinkt der Druck rascher oder langsamer.

Dieselben Arsengaben bewirken beim Frosch Pulsverlangsamung und Verkleinerung der Pulsamplitude. Je nach der Größe der Dosis tritt schneller oder langsamer Herzlähmung (diastolischer Herzstillstand) ein.

Zu den Adrenalinversuchen am Frosch behielten wir die beschriebene Versuchsanordnung bei.

Versuch 4. *Rana temp.* 40 g. 10. XII. 1910.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
5,20	29	45—48
5,29	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{5}$ Million	Adrenalin
5,30	33	42
5,34	27	
5,36	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm	Adrenalin
5,37	31 $\frac{1}{2}$	42
5,41	27	
5,43	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{5}$ Million	Adrenalin
5,44	32	42
5,51	26	42
5,54	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{1}$ Million	Adrenalin (!)
5,54 $\frac{1}{4}$	28	
5,54 $\frac{1}{2}$	34	
5,55	38	39 Vergrößerung der Puls- amplitude
6,00	36	
6,03	34	
6,07	29 $\frac{1}{2}$	39 Pulsschwankung noch vergrößert
6,40	28	42 Pulsschwankung normal
6,50	28	

Resultat: Intravenöse Infusion von 5 Millionstel Milligramm pro g Tier bewirkt beim Frosch einmalige, kurzdauernde Blutsteigerung. Die Höhe und Dauer der Drucksteigerung erscheint annähernd proportional der Größe der injizierten Dosis. Bei großen Dosen beginnt auf der Höhe der Wirkung eine ziemlich langanhaltende Vergrößerung der Pulsamplitude. Die Pulsfrequenz scheint im Sinne einer Verlangsamung beeinflusst zu werden.

Versuch 5. *Rana temp.* 60 g. 12. XII. 1910.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
3,55	40	42
4,06	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{2}$ Million Adrenalin	
4,07	52	38
4,10	46	
4,13	42	
4,17	40	40
4,29	40	42
4,29 $\frac{1}{4}$	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{2}$ Million Adrenalin	
4,30 $\frac{1}{2}$	52	36 Vergrößerung der Puls- amplitude
4,32	48	
4,39	39 $\frac{1}{2}$	
4,43	36	40
4,51	38	
4,54 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{4}$ Million Adrenalin	
4,55	47—48	36 Vergrößerung der Puls- amplitude
4,58	38	
5,07	39	40
5,11	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{4}$ Million Adrenalin	
5,12	46—47	36
5,14	40	
5,16	37	
5,24	40	41

Resultat: Bei Wiederholung der Adrenalinverabreichung wirkt jede neue Injektion wieder im gleichen Sinne. Eine Ermüdung des Herzens und der peripheren Angriffspunkte des Mittels ist nicht beobachtet.

Nach Abklingen der Adrenalinwirkung sinkt der Druck jeweils unter die Norm, um sich alsbald wieder normal einzustellen.

Im übrigen wie Versuch 4.

Daß durch entsprechend schnell sich folgende Adrenalininjektionen die Blutdrucksteigerung auch am Frosch zu einer konstanten gemacht werden kann, soll folgender Versuch zeigen.

Versuch 6. *Rana temp.* 40 g. 15. XII. 1910.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,30	35	44
4,36	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{2}$ Million Adrenalin	
4,37	55	41
4,39 $\frac{1}{2}$	53	
4,41	46	

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,42	Injektion $\frac{1}{30}$ Million Adrenalin	
4,42 $\frac{1}{4}$		46
4,43		46
4,46		41
4,48		39
4,48 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{30}$ Million Adrenalin	
4,49		41
4,50		40 $\frac{1}{2}$
4,51		38
4,51 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{30}$ Million Adrenalin	
4,52		39 $\frac{1}{2}$ 42
4,54		38
4,59		33
4,59 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{15}$ Million Adrenalin	
5,00		41
5,02		38
5,06		35
5,06 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{20}$ Million Adrenalin	
5,07		40
5,08 $\frac{1}{2}$		38
5,15		35
5,19		33
5,19 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{15}$ Million Adrenalin	
5,20		40 $\frac{1}{2}$
5,23		36
5,24		35 $\frac{1}{2}$
5,26	Injektion $\frac{1}{20}$ Million Adrenalin	
5,27		41
5,28		39
5,34		35
5,42		35
5,42 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{15}$ Million Adrenalin	
5,43		42 42
5,44 $\frac{1}{2}$		40 $\frac{1}{2}$
5,45 $\frac{1}{2}$		37
5,48		33
5,53		34

Versuch abgebrochen.

Resultat: Das nach Adrenalininjektion der Blutdrucksteigerung folgende Sinken des Druckes läßt sich durch rechtzeitige Neuinjektion von Adrenalin verhüten.

Nach großen Dosen sind kleine Adrenalingaben immer noch entsprechend wirksam.

Die Summe der Wirkungen kontinuierlich verabfolgter kleiner Dosen ist größer als die mit einmaliger Injektion der Gesamtdosis erzielte Wirkung.

Im übrigen wie Versuch 4 und 5.

Außer den drei hier im Protokoll wiedergegebenen Versuchen wurden noch weitere 5 Versuche mit Adrenalin ausgeführt. Das Gesamtergebnis derselben ist, daß intravenöse Adrenalingaben von etwa 1 Millionstel mg an, auf das Gramm Tier bezogen, beim Frosch Blutdrucksteigerung bewirken.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist nur kurzdauernd und geht nur scheinbar nach Intensität und Dauer parallel der Größe der Dosen. In Wirklichkeit läßt sich durch mehrmalige Injektion kleiner Dosen eine größere Gesamtwirkung erzielen, als durch die einmalige der ganzen Dosis.

Eine Ermüdung des Herzens und der peripheren Angriffspunkte des Adrenalins ist auch nach wiederholten Injektionen nicht beobachtet. Der nach Abklingen der Adrenalinwirkung etwas unter die Norm sinkende Blutdruck stellt sich alsbald wieder auf die alte Höhe ein. Auf der Höhe der Adrenalinwirkung wird eine Vergrößerung der Pulsamplitude und eine Verlangsamung der Herzschlagfolge um wenige Schläge beobachtet.

Nachdem so mit unseren Resultaten eine Bestätigung der bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse bezüglich der Adrenalinwirkung auf die Zirkulation auch für den Kaltblüter gewonnen war, konnten wir daran gehen, nun die beiden Substanzen in ihrer wechselseitigen Wirkung zueinander am Gesamtorganismus zu studieren. Zu dem Zwecke wurde bei Fröschen in der oben angegebenen Weise Arsenvergiftung hervorgerufen und nun bei verschiedenen Stadien derselben die Art der Wirkung des Adrenalins auf die durch das erstere Gift bedingte Zirkulationsstörung geprüft. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche wie oben.

Versuch 7. *Rana temp.* 30 g.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
5,20	37	48
5,35	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = 2 mg As_2O_3	
6,10	14	42 Pulsschwankung sehr klein
6,12	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{100000}$ Adrenalin	
6,17	30	42 Pulsschwankung größer
6,30	17	39
6,40	10	Pulsschwankung kaum mehr wahrnehmbar

Resultat: Auf der Höhe der fortschreitenden Arsenvergiftung erzeugt einmalige Injektion einer großen Adrenalinosis starke Blutdrucksteigerung und Vergrößerung der Pulsamplitude. Nach Abklingen der Adrenalinwirkung geht die Arsenwirkung im alten Sinne weiter.

Versuch 8. *Rana temp.* 55 g.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
4,20	47	45
4,25 und 4,35 Uhr	Injektion je 2 mg As_2O_3	
5,00	29	42
5,14	12	Pulsschwankung kaum mehr wahrnehmbar
5,15	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{1,0000}$ Adrenalin	
5,16	17	42 (Pulse wieder gut wahrnehmbar)
5,27	8	Pulsschwankung auf der Kurve erloschen
5,32	Herzstillstand in Diastole	

Resultat: Auch bei sehr vorgeschrittener Arsenvergiftung ist Adrenalin imstande, zu einer Blutdrucksteigerung und Vergrößerung der Pulsschwankung zu führen. Doch vermag auch hier einmalige Injektion das Fortschreiten der Arsenvergiftung nur kurze Zeit aufzuhalten.

Versuch 9. *Rana temp.* 30 g. 19. XII. 10.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg.	Pulsfrequenz
5,35	37	48
	Nach Injektion von 2 mg As_2O_3 ist bis	
6,05	19	42 sehr klein
6,10 $\frac{1}{2}$	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{1}$ Million Adrenalin	
6,17	30	42
6,30	17	39
6,31	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = $\frac{1}{1}$ Million Adrenalin	
6,35	15	
6,40	10	Pulsschwankung am Erlöschen

Auch 2 weitere Adrenalininjektionen ohne Wirkung auf den Blutdruck!

Resultat: Beim arsenvergifteten Frosch wirkt nur die erste Adrenalininjektion blutdrucksteigernd. Nach einmal erfolgter Wirkung sind alle weiteren, selbst große Adrenalingaben wirkungslos.

Es wurden im ganzen 10 Arsen-Adrenalinversuche ausgeführt. Aus denselben ergibt sich, daß das Adrenalin bis zu einem gewissen Grad Antagonist des Arsens ist. Sowohl die Blutdrucksenkung wie die Verkleinerung der Pulsamplitude, die im Gefolge der Arsenvergiftung auftreten, lassen sich durch das Adrenalin eine Zeitlang aufhalten.

Die Größe der dazu nötigen Adrenalingabe ist abhängig von der Größe der Arsendosis und beginnt bei der (Minimal-)Vergiftung mit 0,00001 g As_2O_3 (pro g Tier) etwa mit $\frac{1}{25}$ Millionstel mg Adrenalin. Dauer und Intensität der Adrenalinwirkung sind auch hier wieder von der Größe der Adrenalindosis abhängig.

Nach Abklingen der Adrenalinwirkung geht die Arsenvergiftung im alten Sinne weiter.

Nur die erste Adrenalininjektion ist beim arsenvergifteten Frosch wirkungsvoll. Alle weiteren, selbst sehr große Gaben, sind ohne Einfluß auf den Blutdruck.

Aus diesen unseren Froschversuchen geht zunächst hervor, daß in der Tat die vom Arsen bewirkte, durch ein Absinken des Blutdrucks charakterisierte Zirkulationsstörung durch eine Suprarenininjektion sehr wohl kompensiert werden kann. Auffallend ist dabei allerdings, daß nach unsern Versuchen dieser Effekt nur bei der ersten Injektion hervortritt, aber, nachdem die Wirkung derselben in kurzer Zeit abgeklungen ist, nicht wieder wie beim unvergifteten Tier wiederholt durch eine neue Injektion erzielt werden kann. Worauf dieses eigenartige Verhalten des mit Arsen vergifteten Frosches dem Adrenalin gegenüber zurückzuführen ist, ließ sich zunächst nicht ohne weiteres sagen. Eine Erklärung der Erscheinung sowie ein eingehenderes Verständnis des antagonistischen Vorgangs konnte nur von einer genaueren Untersuchung des Einflusses beider Gifte auf die einzelnen, an der Zirkulation beteiligten Funktionsgebiete erhofft werden. Wir wandten uns deshalb zunächst der Frage zu: Wie wirken Arsen und Adrenalin auf das isolierte Herz ein, und wie gestaltet sich an ihm ihr antagonistischer Effekt?

Über die Wirkung des Adrenalins auf das Herz liegen eine Reihe Untersuchungen vor. Ich nenne hier in erster Linie die Arbeiten von Gottlieb, Gerhardt, v. Cyon, Läden¹⁾. Das eine geht aus diesen Arbeiten zunächst hervor, daß die Wirkung des Adrenalins auf das isolierte Herz eine ganz andere ist als diejenige, welche das Herz zeigt, wenn die Substanz auf den ganzen Organismus einwirkt. Denn während wir hier eine mächtige Zunahme der Herz-tätigkeit unter Verlangsamung und Vergrößerung des Ausschlags der Pulse beobachteten, fällt dort die verstärkte systolische Kontraktion unter Beschleunigung des Rythmus, nach manchen Autoren auch unter Verkleinerung der Pulsschwankung, auf. v. Cyon spricht diese Pulsbeschleunigung als Acceleransreiz an und bestreitet jede direkte Einwirkung des Adrenalins auf den Herzmuskel. Gottlieb sieht gerade in der direkten Wirkung des Mittels auf das Herz eine Hauptkomponente seiner Gesamtwirkung. Die direkte Beeinflussung

1) Gottlieb, Dies. Archiv, Bd. 43; Gerhardt, Dies. Archiv, Bd. 44; v. Cyon, Pflügers Archiv, Bd. 73; Läden, Dies. Archiv, Bd. 51.

des Herzens durch das Adrenalin war ihm schon deshalb wahrscheinlich geworden, weil er die durch starke Chloralwirkung niedrig und langsam gewordenen Pulse auf intravenöse Adrenalininjektion so gleich frequenter werden sah, ehe noch der Blutdruck erheblich in die Höhe ging. Um diese Herzwirkung noch exakter studieren zu können, suchte Gottlieb die Herzlähmung so isoliert als möglich herbeizuführen, d. h. ohne gleichzeitige Beeinflussung der übrigen Kreislaufabschnitte. Dazu benutzte er das Kalium nitricum, dessen spezifische Herzwirkung Böhm nachgewiesen hat. Es zeigte sich, daß die Injektion von Adrenalin unmittelbar nach dem plötzlichen Eintritt der Herzlähmung einen direkt belebenden Effekt auf das kalivergiftete Herz hat, genau wie die Thoraxkompression. Weitere Versuche Gottliebs am isolierten Herz-Lungenkreislauf ergaben, daß bei ungeschädigtem Herzen geringe, bei geschädigtem sogar starke Blutsteigerung durch das Adrenalin zu erzielen war. Auch hier beobachtete er wieder eine Beschleunigung der Herzschlagfolge. Gottlieb schloß aus seinen Versuchen, daß die Vermehrung der Pulsfrequenz eine vom Zentralnervensystem unabhängige, direkt am Herzen angreifende Wirkung des Adrenalins ist. Schließlich konnte er auch mit der Langendorffschen Versuchsanordnung neben einer Frequenzzunahme eine bedeutende Verstärkung des Herzschlages nachweisen. v. Cyon dagegen kam auf Grund sehr ausgedehnter Versuche über die physiologischen Herzgifte zu dem Ergebnis, daß dem Adrenalin eine direkte Herzwirkung nicht zukomme und daß die zweifellos auftretende Beschleunigung der Herzschlagfolge, die er übrigens auch am Gesamtorganismus nach Abklingen der ersten Pulsverlangsamung auf der Höhe der Blutdrucksteigerung beobachtete, lediglich eine Reizwirkung des Adrenalins auf den herzbeschleunigenden Nervenapparat darstelle. Ich werde auf diese Arbeiten, ebenso wie auf die von Gerhardt und Velich noch zurückzukommen haben. Zunächst möchte ich aber auf unsere eigenen Resultate eingehen, die mit einer von den beschriebenen prinzipiell verschiedenen Versuchsanordnung erzielt wurden, bei welcher nämlich neben graphischer Registrierung des Blutdruckes gleichzeitig dauernd die Pulszahl und das vom Herzen gegen den Druck der Blutsäule ausgeworfene Blutvolumen registriert wurde, sodaß sich die in der Zeiteinheit jeweils geleistete Herzarbeit bestimmen ließ.

Die Versuche sind nach der von Jacobj angegebenen Methode der Untersuchung isolierter Fröschherzen (cf. dies. Archiv Bd. 47, 1900)

ausgeführt; als Nährlösung für das Herz diente eine mit Sauerstoff gut gesättigte Sauerstoff-Arabinlösung.¹⁾

Um bei diesen Versuchen sicher zu sein, daß das ja bekanntlich äußerst labile Adrenalin durch den Sauerstoffgehalt der Nährlösung und durch die Bestandteile der Ringer-Arabinlösung nicht unwirksam oder in seiner Wirkung verändert werde, stellten wir zunächst folgenden Vorversuch am Kaninchen an:

Kaninchen 1600 g Gewicht.

Blutdruck = 106.

Durch zweimalige intravenöse Injektion von je $\frac{1}{4}$ ccm einer Ringer-Arabinlösung wird der Blutdruck nicht beeinflusst.

Von einer 24 Stunden alten stark rosa gefärbten Adrenalin-Ringer-Arabinlösung 1 : 750 000 wird wiederholt $\frac{1}{4}$ ccm intravenös injiziert, ohne irgend eine Wirkung auszuüben.

Eine frisch bereitete Adrenalin-Ringer-Arabinlösung 1 : 500 000 wird stark mit Sauerstoff gesättigt. Verfärbung tritt nicht ein.

Wiederholte Injektion von $\frac{1}{10}$ resp. $\frac{1}{4}$ ccm bewirkt jedesmal starke Blutdrucksteigerung.

Von derselben Lösung werden 20 ccm $\frac{1}{2}$ Stunde lang unter Umschütteln mit Sauerstoff durchströmt. Intravenöse Injektion von $\frac{1}{10}$ resp. $\frac{1}{4}$ ccm dieser Lösung bewirkt jeweils dieselbe charakteristische Blutdrucksteigerung.

Derselbe Effekt wird mit Adrenalinkochsalzlösungen erzielt, die stark mit Sauerstoff gesättigt sind.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß bei frisch bereiteten Adrenalinlösungen weder die Vermischung mit

Anmerkung: Es sei gestattet, hier eine kurze Bemerkung nachzuholen, welche in der Arbeit von Jacoby und Römer über das Veronal (dies. Arch. B. 66., S. 275) nicht zur Aufnahme gelangt ist. Es handelt sich um die von Herrn Dr. Grützner gütigst ausgeführten Analysen des Gummis und Arabins bezüglich ihrer Verwendung für die Ringersche Arabinlösung.

Diese Analysen haben ergeben, daß der Wassergehalt der besten ausgelesenen Stücken Gummi arabicum 15,34 Proz. beträgt, die Asche desselben 2,68 Proz. und zwar kommt berechnet auf die Gesamtmenge des Gummis $\text{CaO} = 0,65$ Proz.; $\text{MgO} = 0,42$ Proz.; $\text{K}_2\text{O} = 1,39$ Proz. auf die Asche berechnet. $\text{CaO} = 24,17$ Proz.; $\text{MgO} = 15,69$ und $\text{K}_2\text{O} = 51,69$ Proz. Demgegenüber erwiesen 2 Analysen des Arabins einen Wassergehalt von 11,77 Proz. und 11,82 Proz., im Mittel also 11,8 Proz.; Aschengehalt 1,34 Proz. und 1,45 Proz., im Mittel 1,40 Proz.; die Aschenbestandteile betragen für das Arabin als Ganzes $\text{CaO} = 0,46$ Proz.; $\text{MgO} = 0,28$ Proz.; $\text{K}_2\text{O} = 0,17$ Proz. Eisen in geringen Mengen. Auf die Asche berechnet ergibt sich $\text{CaO} = 32,7$ Proz.; $\text{MgO} = 21,05$ Proz.; $\text{K}_2\text{O} = 11,33$ Proz. Wie man aus dieser Analyse ersieht, sind also die Mengen des Kalium in dem Gummi arabicum ganz erheblich höhere als die im Arabin. und ebenso ist der Calciumgehalt ganz erheblich höher beim Gummi als beim Arabin. Es ist somit durchaus nicht gleichgültig, speziell mit Rücksicht auf die Kaliwirkung, ob man das reine Arabin oder Gummi benutzte. Wir verwendeten deshalb immer das erstere.

Ringer-Arabinlösung, noch die Sättigung mit Sauerstoff auf die Gesamtwirkung des Adrenalins irgend welchen Einfluß ausübt.

Gestützt auf das Ergebnis dieser Kontrollversuche gingen wir nun bei der Ausführung unserer Herzversuche so vor, daß wir zunächst die Wirkung des Adrenalins auf das Herz, dann die des Arsens und schließlich den antagonistischen Einfluß in der Wirkung beider aufeinander studierten. Von den mehr als 20 Versuchen, die ich ausführte, und die alle absolut in gleichem Sinne ausfielen, seien hier nur einige als Beispiele im Protokoll ausführlicher wiedergegeben. Nur die für die Beurteilung des Effekts charakteristischen Punkte der Kurven seien hier aufgezählt.

Versuch 1. 14. II. 11.

Isoliertes Herz, Temporaria. Ringer-Arabinlösung, Adrenalin 1 : 1000.

Zeit Uhr	Blutdruck Hg H ₂ O	Pulszahl pro Min.	Pulszahl p. Marke	Volum p. Puls	Volum p. Min.	Arbeit in Grammeter pro Min.	Sek. pro Marke
4,20	29 ¹ / ₂ 383,5	15 ⁵ / ₁₃	10	0,125	1,923	0,73748	39
4,27	Gifflösung zugeführt. Adrenalin Takamine 1 : 1000 0,5 : 150						
4,34	21 273	15 ⁵ / ₂₁	16	0,0781	1,190	0,3248	63
4,35	entgiftet						
4,43	28 364	18 ⁶ / ₇	11	0,1136	2,143	0,78005	35
4,49	Gifflösung zugeführt. Adrenalin Höchst 1 : 1000 0,5 : 150						
4,54	20 260	28 ⁴ / ₁₇	32	0,0391	1,103	0,28678	68
5,09	entgiftet						
5,19	32 ¹ / ₂ 422,5	21 ⁹ / ₁₁	12	0,1042	2,272	0,9599	33
5,27	Gifflösung zugeführt. Adrenalin Höchst						
5,32	21 273	23 ⁷ / ₁₆	25	0,0500	1,172	0,32995	64
5,40	entgiftet						
5,45	33 429	20	12	0,1042	2,082	0,89318	36

Resultat: Setzt man der Nährlösung $\frac{1}{2}$ ccm der Adrenalinlösung 1 : 1000 zu (wobei sich das Höchster- und das Takaminepräparat ziemlich gleich wirksam zeigen), so tritt Beschleunigung der Herzschlagfolge und Blutdrucksenkung ein. Das Pulsvolumen wird kleiner; die in der Zeiteinheit geleistete Arbeit sinkt gegen die Norm um fast 75 Proz. Um ein bestimmtes Arbeitsmaß zu erledigen, braucht das Herz auf der Höhe der Vergiftung etwa die dreifache Zahl an Kontraktionen und das Doppelte an Zeit.

Die Blutdrucksenkung geht während der Dauer der Vergiftung stetig weiter. Mit dem Beginn der Entgiftung kehren rasch normale Verhältnisse zurück; der Druck steigt sogar zunächst etwas über die Norm.

Versuch 2. 15. II. 11.

Isoliertes Herz, Temporaria.

Zeit Uhr	Blutdruck Hg H ₂ O	Pulszahl pro Min.	Pulszahl p. Marke	Volum p. Puls	Volum p. Min.	Arbeit in Grammeter pro Min.	Sek. pro Marke
5,07	25,5 331,5	21 ⁹ / ₁₄	10	0,125	2,676	0,8669	28
5,28	vergiftet. Adrenalin	Höchst	(1 : 1000)	0,5 : 150			
5,30	17,5 227,5	42 ⁶ / ₇	25	0,050	2,143	0,48753	35
5,34	14,5 188,5	43 ¹ / ₁₃	28	0,0446	1,923	0,36248	39
5,35	entgiftet						
5,36	19 ¹ / ₂ 253,5	38 ² / ₅	16	0,0781	3,000	0,7640	25
5,37	25 ¹ / ₂ 331,5	32 ¹ / ₂	13	0,0961	3,125	1,0359	24

usw.

Resultat wie bei Versuch 1.

Das Ergebnis dieser Versuche stimmt mit dem bisher bekannten nur teilweise überein. Ebenso wie bei den Experimenten Gottliebs, v. Cyons usw. fällt auch hier zunächst wieder die starke Beschleunigung der Herzschlagfolge unter dem Einfluß des Adrenalins auf. Die Systolen folgen sich ungemein schnell, und das Pulsvolumen wird zusehends kleiner, da eine ausgiebige Diastole überhaupt schließlich nicht mehr zustande kommt. Läßt man die Vergiftung weitergehen, so bleibt das Herz endlich in Systole stillstehen. Da die abnorme Kontraktion des Herzmuskels in jeder Systole nur mehr von einer unvollständigen Diastole gefolgt ist, somit die Füllung der Herzkammern ungenügend wird, so wird die mit der Herzkontraktion ausgeworfene Blutmenge fortgesetzt kleiner: Es sinkt der Blutdruck trotz des Ansteigens der Pulszahl ab, und die gesamte Arbeitsleistung des Herzens geht beträchtlich zurück. Ein Herz, das normalerweise etwa 1 Grammeter Arbeit in der Minute leistet, leistet unter der Adrenalinwirkung nur noch $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ Grammeter in derselben Zeit.

Im Verlauf der Vergiftung läßt sich dabei am Herzmuskel ein interessantes Phänomen konstatieren: Infolge der immer stärker hervortretenden und länger anhaltenden Systole und der immer unvollkommener werdenden diastolischen Erschlaffung geht die vom Ventrikel geförderte Blutmenge immer mehr zurück. Wenn aber bereits die Herzkammerarbeit so gut wie aufgehört hat, kann man dennoch beobachten, wie die Vorhöfe deutlich weiterschlagen. Es kommt dadurch eine unregelmäßige Tätigkeit zwischen Vorhof und Ventrikel zustande, derart, daß zunächst zwischen zwei Vorhofskontraktionen nur eine Systole des Ventrikels erfolgt. Später kann diese Unregelmäßigkeit noch stärker werden, und sie ist äußerlich auch sofort wahr-

zunehmen durch die verschiedene, mit der Kontraktion und Erschlaffung verbundene Färbung der Vorhöfe und Kammern.

Nach der Entgiftung — d. h. nach wieder erfolgter Durchleitung giftfreier Nährlösung — wird zunächst die diastolische Erschlaffung des Herzens wieder ausgesprochener und immer umfänglicher, bis sich schließlich eine normale, von kräftiger Systole gefolgte Diastole wieder einstellt. Der Druck steigt dabei schnell an, wie denn überhaupt die Entgiftung sehr rasch vor sich geht. Die Herzwirkung des Adrenalins verschwindet also mit der Entfernung des Giftes aus der Nährlösung sehr schnell, woraus zu schließen ist, daß das Adrenalin sehr leicht aus den Geweben auszutreten vermag oder in denselben unwirksam gemacht wird.

Aus diesen Versuchen dürfte unzweideutig hervorgehen, daß der Angriffspunkt des Adrenalins nicht, wie v. Cyon meint, außerhalb des Herzens, sondern zweifellos im Herzen selbst zu suchen ist.

Ob es nun die Herzmuskulatur ist, oder ob es die Nervenendapparate des Accelerans im Herzen sind, die getroffen werden, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Ich möchte aber doch darauf hinweisen, daß die Wirkung in gleicher Weise auftritt, wenn man in die Nährlösung, in welche das isolierte Herz eingetaucht ist, Adrenalin einbringt, so daß das Gift von außen her in die Gewebe eindringt. Es zeigt sich dabei eine ähnliche Erscheinung, wie sie Schmiedeberg für den systolischen Stillstand des Herzens im Verlauf der Digitalisvergiftung beschrieben hat: Daß nämlich der Herzmuskel bei diesem Stillstand nicht eigentlich im Zustand einer Lähmung, sondern nur unter einem abnorm hohen Tonus — in Kontraktion sich befindend — stillsteht; und es können durch eine Änderung des Tonus und damit bewirkte passive Dehnung und Dilatation sofort wieder Pulse ausgelöst werden. Andererseits konnte eine diastolische Erweiterung des Ventrikels bei längerer Applikation des Adrenalins nicht beobachtet werden. In dieser Hinsicht weicht also seine Wirkung auf das Herz von der der Digitalis jedenfalls ab.

Wie man sieht, stehen die Ergebnisse unserer Untersuchungen am isolierten Froschherzen mit den Resultaten anderer Autoren, speziell mit denen Gottliebs nicht ganz in Einklang. Nach Gottliebs Untersuchungen sollte man von dem Adrenalin eine günstige, die Herztätigkeit verstärkende Beeinflussung erwarten, während wir direkt eine Herabsetzung der Arbeitsleistungen konstatierten. Die faktisch vom Herzen unter Adrenalin geleistete Arbeit hat allerdings bisher meines Wissens niemand gemessen. Beobachtet man aber lediglich die Herzbewegungen, wie dies z. B. bei der Langendorffschen Ver-

suchsanordnung geschieht, so können Täuschungen über die Leistung leicht entstehen. Denn die Exkursionen, welche das Herz ausführt, indem es von der normalen Tätigkeit zu jener abnormen systolischen Kontraktion übergeht, können zunächst als ganz gewaltig verstärkte Leistung erscheinen. Bei Messung der ausgeworfenen Blutmenge aber muß man, wie wir gesehen haben, zu seiner Überraschung konstatieren, daß die von den scheinbar starken Kontraktionen geleistete Arbeit tatsächlich keine über die Norm hinausgehende, sondern eine geringere ist.

Daß die Dosierung für den Effekt von Bedeutung ist, muß zugegeben werden. Immerhin haben wir mit Lösungen von 1 : 300 000 bis zu solchen von 1 : 3 000 000 experimentiert und haben dabei stets die gleichen Resultate gesehen. Die Frage freilich, ob sich das Warmblüter- und Kaltblüterherz verschieden gegen das Adrenalin verhalten, werden wir zunächst noch offen lassen müssen.

Nachdem die eigenartige und starke Wirkung des Adrenalins am Froschherzen festgestellt war, mußte es nun von besonderem Interesse sein, zu sehen, wie sich die Wirkung desselben gegenüber der antagonistischen Arsenwirkung am isolierten Herzen gestalten würde.

Schon Gottlieb hat betont, daß ihm die Adrenalinwirkung auf das geschädigte Herz stärker ausgeprägt erschien als die auf das normale. Ähnliches haben auch Låwen und Sievers¹⁾ in ihren interessanten Versuchen über die Wirkung des Adrenalins auf den Herzstillstand nach temporärem Verschluß der Aorta und Arteria pulmonalis beschrieben. Wurden Aorta und Pulmonalis eine Zeit lang — bis zu 7 Minuten — abgeklemmt, dann war das Herz schlaff und stark erweitert. Nur die Vorhöfe waren noch etwas in Tätigkeit; zuweilen fand sich Herzflimmern. Die Ventrikel zeigten ganz oberflächliche, wirkungslose Muskelzusammenziehungen. Wurde jetzt die Gefäßumschnürung gelöst und alsbald nach der Lösung Adrenalin in den linken Ventrikel injiziert, so wurden die Ventrikelkontraktionen energischer und ergiebiger. Das Herz verkleinerte sich sichtlich und fühlte sich fester an, stürmische Kontraktionen der Vorhöfe und der Ventrikel traten auf, bis schließlich nach wenigen Minuten die abnorm erregte Herztätigkeit wieder einer normalen Aktion wich.

Am isolierten Arsenherzen durften wir auf eine ähnlich starke Wirkung des Adrenalins rechnen. Unsere Versuche am Gesamtfrosch

1) Låwen u. Sievers: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von künstlicher Atmung, Herzmassage, Strophantin und Adrenalin auf den Herzstillstand usw. Deutsche Ztschr. f. Chirurgie. Bd. 105.

hatten uns ja gezeigt, daß im Verlauf der Arsenvergiftung Verlangsamung der Pulsfrequenz und Verkleinerung der Pulsamplitude auftritt, bis schließlich das Herz in Diastole stillsteht. Dasselbe beobachtete Sklarek nach subkutaner Injektion von arseniger Säure. Loewi fand am isolierten Herzen starke diastolische Erschlaffung und Abnahme der Größe des Pulsvolumens infolge Abschwächung der Systole. Und zwar kommt er auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Arsengaben bis 0,02 Proz. sowohl eine beginnende Lähmung der Ganglien, als auch der Muskulatur, die nach größeren Gaben völlig gelähmt wird, bewirken.

Wir experimentierten mit einer Lösung von 0,02 As_2O_3 in 150,0 Ringer-Arabinlösung.

Versuch 3. 16. II. 11.

Isoliertes Herz, Temporaria.

Zeit Uhr	Blutdruck Hg H ₂ O	Pulszahl pro Min.	Pulszahl p. Marke	Volum p. Puls	Volum p. Min.	Arbeit in Grammeter pro Min.	Sek. pro Marke
5,20	26 ^{1/2} 344,5	20 ^{20/23}	8	0,156	3,258	1,12238	23
5,22	vergiftet mit 0,02 As_2O_3 in 150,0 Ringer-Arabinlösung						
5,30	19 ^{1/2} 253,5	17 ^{31/37}	11	0,1136	2,027	0,51384	37
5,34	18 ^{1/2} 240,5	16 ^{32/43}	12	0,1042	1,744	0,41944	43
5,36	entgiftet						
5,38	17 ^{1/2} 227,5	21	14	0,0992	1,875	0,42656	40
5,51	19 ^{1/2} 253,5	18 ^{28/29}	9	0,138	2,586	0,65656	29
6,13	21 ^{1/2} 279,5	20 ^{20/29}	10	0,125	2,586	0,7228	29
7,00	21 ^{1/2} 279,5	21 ^{6/14}	10	0,125	2,676	0,74795	28

Resultat: Durchströmung mit arsenhaltiger Gummilösung bewirkt am isolierten Froschherzen diastolische Erschlaffung (bis zu schließlichem diastolischem Stillstand), Pulsverlangsamung und kontinuierliches Sinken des Blutdrucks. Das Pulsvolumen wird kleiner, die in der Zeiteinheit geleistete Arbeit sinkt stark.

Um ein bestimmtes Arbeitsmaß zu erledigen, braucht das Herz etwa die doppelte Anzahl Kontraktionen und die doppelte Zeit.

Die Arsenvergiftung ist sehr nachhaltig; selbst nach 1^{1/2}stündiger Durchströmung mit giffreier Nährlösung (Entgiftung) sind Blutdruck und Gesamtarbeit noch nicht wieder zur Norm zurückgekehrt.

Fünf analog ausgeführte Versuche ergaben das gleiche Resultat. Es erschien danach das Arsen speziell wegen seiner, die diastolische Erschlaffung des Ventrikels verstärkenden Wirkung auf das Herz zum Studium der antagonistischen Adrenalinwirkung durchaus geeignet.

Von den mit den beiden Substanzen ausgeführten Versuchen seien hier wieder einige im Protokoll ausführlich mitgeteilt.

Versuch 4. 22. II. 11.

Zeit Uhr	Blutdruck Hg H ₂ O	Pulszahl pro Min.	Pulszahl p. Marke	Volum p. Puls	Volum p. Min.	Arbeit in Grammeter pro Min.	Sek. pro Marke
4,08	23,5 305,5	25 ⁸ / ₃₁	13	0,0961	2,419	0,7356	31
4,16	vergiftet mit Adrenalin (1 : 1000)			0,015 : 200,0	Ringer-Arabinlösung		
4,22	15,5 201,5	33 ⁶ / ₁₃	29	0,0431	1,443	0,29077	52
4,23	entgiftet						
4,28	22,0 286	28 ⁸ / ₁₉	18	0,0694	1,977	0,5654	38
4,36	22,5 292,5	27 ³ / ₃₁	14	0,0892	2,419	0,7076	31
4,38	vergiftet mit As ₂ O ₃ 0,02 : 120			Ringer-Arabinlösung			
4,46	15,5 201,5	27 ¹ / ₁₇	23	0,0543	1,470	0,2962	51
4,53	13,0 169	22 ⁹ / ₇	24	0,0521	1,190	0,2011	63
4,55	vergiftet mit Adrenalin (1 : 1000)			0,025 : 150	R.-A.		
4,58	11,5 149,5	20 ¹ / ₂	27	0,0462	0,948	0,14172	79
5,01	16 208	10 ¹⁰ / ₂₁	11	0,1136	1,190	0,2475	63
5,04	17,5 227,5	13 ¹ / ₅	11	0,1136	1,500	0,34125	50
5,05	18,5 240,5	15 ⁵ / ₇	11	0,1136	1,785	0,4293	42
5,10	18,5 240,5	19 ¹ / ₁₁	14	0,0892	1,704	0,4098	44
5,24	16,5 214,5	28 ⁴ / ₁₇	24	0,0521	1,470	0,31532	51
5,33	16,5 214,5	28 ⁴ / ₅	24	0,0521	1,500	0,32175	50

usw.

Oder

Versuch 5. 25. II. 11.

Isoliertes Herz, Temporaria.

Zeit Uhr	Blutdruck Hg H ₂ O	Pulszahl pro Min.	Pulszahl p. Marke	Volum p. Puls	Volum p. Min.	Arbeit in Grammeter pro Min.	Sek. pro Marke
5,08	21,5 279,5	22 ⁸ / ₁₆	12	0,1042	2,344	0,6555	32
5,15	vergiftet, Adrenalin (1 : 1000)			0,03 in 300, 0	R.-A.		
5,17	16 208	24 ¹² / ₄₇	19	0,0657	1,596	0,33196	47
5,28	15 195	28	21	0,0595	1,666	0,32486	45
5,35	entgiftet						
5,37	18 234	23 ¹⁷ / ₄₁	16	0,0781	1,829	0,4280	41
5,46	19,5 253,5	22 ² / ₁₉	14	0,0992	1,977	0,50119	38
6,07	19,5 253,5	21 ⁴ / ₆	13	0,0961	2,082	0,5278	36
6,10	vergiftet, Arsen 0,01 : 150, 0			R.-A.			
6,18	18,5 240,5	20 ²⁰ / ₄₁	14	0,0992	1,829	0,4399	41
6,21	18,5 240,5	18 ¹⁸ / ₁₉	12	0,1042	1,977	0,47548	38
6,23	durch das nicht vorher entgiftete Herz Adrenalin 0,05 : 200,0 durchgeleitet						
6,24	18 234	19 ²³ / ₄₃	14	0,0992	1,744	0,4081	43
6,25 ¹ / ₂	19 247	31 ⁴ / ₆	19	0,0657	2,082	0,51423	36
6,29	19 247	36 ⁴ / ₁₁	20	0,0625	2,272	0,5612	33
6,36	18,5 240,5	34 ¹ / ₂	23	0,0543	1,875	0,45094	40
6,36	durch das nicht vorher entgiftete Herz Arsenlösung 0,02 : 120			durchgeleitet			
6,40	19 247	20	14	0,0992	1,755	0,4409	42
6,45	14 182	17 ³ / ₁₁	16	0,0751	1,362	0,24788	55
6,48	12 156	13 ⁸ / ₁₉	17	0,0735	1,002	0,15631	76!
6,49	auf der Höhe der Arsenvergiftung Adrenalin 0,05 : 200,0			durchgeleitet			
6,51 ¹ / ₂	15 195	19 ²⁰ / ₁₉	16	0,0781	1,531	0,29855	49
6,56	16 ¹ / ₂ 214,5	25 ¹ / ₂	17	0,0735	1,875	0,4012	40
7,02	14 ¹ / ₂ 188,5	25 ¹ / ₅	21	0,0595	1,500	0,28274	50
7,10	12 156	23 ¹ / ₁₃	25	0,0500	1,153	0,17986	65

Aus dem klaren Verlauf dieser beiden Versuche ersehen wir zunächst in Versuch Nr. 4 von 4,16 Uhr bis 4,23 Uhr nochmals den typischen Ablauf der Adrenalinwirkung am Herzen. Nachdem sich 4,36 Uhr wieder annähernd die normalen Verhältnisse hergestellt haben, beginnt 4,38 Uhr die Arsenvergiftung, die 4,54 Uhr unter trägen, wenig wirkungsvollen Herzkontraktionen ziemlich auf ihrem Höhepunkt angelangt ist. 4,55 Uhr wird, kurz ehe diastolischer Stillstand zu erwarten ist, statt der Arsen- wieder die Adrenalingummilösung durch das schwer geschädigte Herz geleitet. Noch 4,58 Uhr hat man den Eindruck, daß die Arsenvergiftung weiter fortschreitet, wenn auch nicht mehr in dem bisherigen Tempo. Aber schon 5,01 Uhr ist der Umschlag eingetreten: Die antagonistische Wirkung des Adrenalins tritt jetzt so gewaltig hervor, daß das Herz das gleiche Flüssigkeitsvolumen von 1,2 g, das es normalerweise mit 13 Pulsen, auf der Höhe der Arsenvergiftung mit 27 Kontraktionen gefördert hatte, jetzt schon mit elf Kontraktionen auswarf. Der von 305,5 auf 149,5 mm H_2O , gesunkene Druck stieg dabei innerhalb knapp 10 Minuten auf 240 mm die zuerst unter dem Arseneinfluß noch stark weiter gesunkene Pulsfrequenz hatte nach etwa 20 Minuten die Norm wieder erreicht. Aber schon 5,24 Uhr ist deutliches Sinken der absoluten Herzleistung zu konstatieren. Es tritt, wie man sieht, jetzt das typische Bild der fortschreitenden Adrenalinvergiftung hervor. Unter Überwiegen der systolischen Kontraktion bleibt die Arsenwirkung überkompensiert und das Pulsvolumen verkleinert sich von neuem — nicht, wie beim Arsen, wegen übermäßiger diastolischer Erschlaffung und unvollkommener Systole, sondern jetzt wegen unvollkommener Diastole.

Denselben Verlauf gibt das Protokoll des nächsten Versuches wieder, wo nach mehrfacher Prüfung der Wechselwirkung der beiden Agentien z. B. 6,48 Uhr auf der Höhe der Arsenvergiftung in kürzester Zeit die „lebensrettende“ Adrenalinwirkung beginnt, welche dann freilich alsbald wieder in fortschreitende Adrenalinvergiftung umschlägt.

Setzen wir auf der Höhe der günstigen Adrenalinwirkung die Adrenalinzufuhr nun aber aus und befreien mittels Durchleitung giftfreier Nährlösung das Herz von Adrenalin, so verschwindet allerdings das Bild der Adrenalinvergiftung schnell. Dagegen zeigt sich jetzt wieder der längere Zeit anhaltende Einfluß der Arsenvergiftung am Herzen. Dieses Gift wirkte also so nachhaltig, daß es selbst die mehrfache Beeinflussung durch das flüchtige Adrenalin jeweils lange überdauert, wenn die Adrenalinzufuhr nicht kontinuierlich fortgeführt wird,

und daß es erst langsam — wie auch unser Versuch Nr. 3 lehrte — bei Durchleitung völlig giftfreier Normalnährlösung seinen Einfluß auf das Herz wieder verliert.

Das Ergebnis dieser Herzversuche läßt sich somit zunächst dahin zusammenfassen: Es gelingt, daß durch das Arsen in diastolische Erschlaffung übergehende und in seiner Arbeitsleistung schwer geschädigte Herz durch die Adrenalinwirkung zu stärkerer systolischer Kontraktion und Steigerung seiner Arbeitsleistung anzuregen. Es besteht also am Herzen zwischen der Arsen- und der Adrenalinwirkung ein im Versuch voll zum Ausdruck gelangender Antagonismus. Bei dauernder Adrenalinzufuhr kommt es zu einer Überkompensation der Arsenwirkung. Die Arsenwirkung wiederum hält nach dem Aussetzen der Adrenalinzufuhr noch längere Zeit an, während das Adrenalin nach Durchleitung giftfreier Nährlösung durch das Herz schnell seinen Einfluß verliert.

Es fragte sich nun weiter: Inwieweit hängen die am Gesamtfrosch unter dem Einfluß von Arsen und Adrenalin beobachteten Zirkulationsveränderungen von einer Beeinflussung auch der Gefäße direkt, d. h. der in der Gefäßwand liegenden Apparate und inwieweit von einer Beeinflussung des zentralen Gefäßnervenapparates ab?

Schon Oliver und Schäfer hatten nachgewiesen, daß die Blutdrucksteigerung im Gefolge der Adrenalininjektion auch nach Halsmarkdurchschneidung auftritt. Velich, Biedl und Fränkel haben diesen Versuch wiederholt und erhielten am Warmblüter auch dann Blutdrucksteigerung, wenn sie durch vorheriges Ausbohren von Medulla oblongata und Rückenmark die Beteiligung von unterhalb des Halsmarks gelegenen Zentren ausgeschlossen hatten. Ausschaltung der vasomotorischen Zentren erreichte Gottlieb durch Lähmung mittels Chloralhydrat. Und auch danach trat wieder Blutdrucksteigerung ein.

Wir stellten unsere Versuche in dieser Richtung zunächst auch am Frosch mit der von Jacobj ausgebildeten, ds. Archiv Bd. 66, S. 281 beschriebenen Methode an. Nach Exstirpation des Herzens wurde das Gefäßsystem des Frosches durch ein anstelle des Herzens eingeschaltetes Pumpwerk künstlich durchblutet und die Durchflußgeschwindigkeit in der in der genannten Arbeit beschriebenen Weise bei erhaltenem und entferntem Zentralnervensystem vor und nach Zusatz von Adrenalin zur Durchströmungsflüssigkeit bestimmt. Damit bestimmten wir den Querschnitt des Lumens des Gesamtgefäßsystems, d. h. den Tonus der Gefäßwand selber.

Das Resultat dieser Froschversuche war, daß sich auch hier in unzweifelhafter Weise eine Verengerung der Gefäße auf Adrenalin-durchströmung vor und nach der Zerstörung des Zentralnervensystems nachweisen ließ. Dies ging aus der zur Erhaltung der gleichen Blutdruckhöhe nötig werdenden Verminderung der Zahl der Pumpenstöße um 30 bis 40 Prozent hervor und ist aus beifolgendem Protokoll näher zu ersehen.

Versuch 6. 18. III. 11.

Frosch nach Einleitung der künstlichen Zirkulation.

Zeit Uhr	Puls pro Minute	Blutdruck in mm Hg
5,10	29 $\frac{1}{2}$	37,5
5,23	vergiftet mit 0,01 Adrenalin	(1:1000):150,0
5,26	20	36,5
5,45	19	37,0
5,47	entgiftet	
5,48	28	36,0
5,58	Gehirn und Rückenmark zerstört	
6,10	35	32,0
6,12	vergiftet mit 0,02 Adrenalin	(1:1000):150,0
6,20	21	34,0
6,25	23	34,0

Es liegt somit, wie dieser Versuch zeigt, der Angriffspunkt für die Adrenalinwirkung nicht im Centrum, sondern in der Peripherie.

Aus diesen unseren Voruntersuchungen am Frosch ergibt sich somit, daß in der Tat, wie erwartet, ein Anatagonismus zwischen dem den peripheren Gefäßapparat im Sinne einer Verbreitung der Strombahn beeinflussenden Arsen einerseits und dem ebenfalls das Gefäßsystem in der Peripherie beeinflussenden Adrenalin besteht. Wir wandten uns deshalb nun der Untersuchung am Warmblüter zu.

Untersuchungen über die antagonistische Wirkung zwischen Arsen und Adrenalin am Warmblüter.

Wenn schon unsere Versuche am Frosch einen gewissen Einblick in die Verhältnisse der Adrenalinwirkung bei Schädigung der Zirkulation durch das den peripheren Gefäßapparat im Sinne des Sepsins verändernde Arsen gewährt hatten, so konnte eine weitere Aufklärung doch nur durch Versuche am Warmblüter erwartet werden. Zu den Versuchen verwendeten wir Kaninchen.

Schon Heineke¹⁾ hatte im Verfolg seiner Untersuchungen über die Todesursache bei der Perforationsperitonitis hervorgehoben, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen der Art des Adrenalinangriffs am gesunden und am kranken Organismus nicht zu konstatieren ist.

Eine nachhaltige Steigerung des Blutdrucks war durch einmalige intravenöse Adrenalininfusion auch beim kollabierten Tier nicht zu erreichen. Zu genau dem gleichen Resultat waren auch wir bei der durch pharmakologische Agentien am Frosch erzeugten Blutdrucksenkung gekommen: Die einmalige intravenöse Adrenalininjektion war nicht imstande, die deletäre Blutdrucksenkung dauernd aufzuhalten oder auch nur für längere Zeit zu hemmen.

Nicht in Einklang mit Heinekes Versuchsergebnissen steht freilich die von uns beim Frosch konstatierte Tatsache, daß intravenöse Adrenalininjektion nach Arsenvergiftung nur einmal wirksam ist, und daß alle weiteren Injektionen einen nachweisbaren Einfluß auf die Zirkulationsstörung nicht mehr ausüben. Es liegt aber der Gedanke hier nahe, diese Erscheinung mit den besonderen Versuchsbedingungen am Frosch zu erklären, vor allem damit, daß hier die durch Veränderung der Gefäßwand im Verlauf der Arsenvergiftung auftretenden Ödeme und der mit einem energischen Suprarenin-Gefäßkrampf entstehende weitere Übertritt von Flüssigkeit in die Gewebe die erschlaffenden Gefäße sich zu erweitern hindert. Das sind Verhältnisse, welche beim Warmblüter selbstverständlich nicht in der Weise in Frage kommen.

Der Frage, ob die übrigen Wirkungsbedingungen für die beiden antagonistischen Substanzen beim Warm- und Kaltblüter die gleichen waren, galten die folgenden Versuche.

Durch Versuche am Kaninchen überzeugten wir uns, daß die zur Narkose nötige Urethangabe von ca. 1 g pro Kilo Tier (meist 10 ccm einer 20prozentigen Lösung) einen nennenswerten Einfluß auf Blutdruck, Puls und Atmung bei den Tieren nicht hatte. Um die Wärmeabgabe möglichst gering zu gestalten, wurden die Kaninchen während des Versuchs unter einen „Wärmedeckel“, wie ihn Jacoby bei seinen Wärmestichversuchen benutzt hatte, gebracht und häufige Temperaturkontrollen vorgenommen. Zum Versuch wurde in die rechte Vena jugularis externa die Injektionskanüle, in die linke Carotis die mit Hirudin gefüllte Blutdruckkanüle und, um jederzeit künstliche Atmung machen zu können, auch eine Trachealkanüle eingebunden.

Wir führten im ganzen an Kaninchen 4 Arsen- und 6 Adrenalinversuche aus, die eine gute Übereinstimmung untereinander und mit den Resultaten der Versuche an *Temporaria* ergaben, wie die nachfolgenden beiden als Beispiele aufgeführten Protokolle zeigen mögen.

1) l. c.

Versuch 7. Kaninchen 2400 g. 15. I. 11.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm	Pulsfrequenz
4,19	124	258
4,20 und 4,35	Uhr Injektion je 0,01 Arsen	
4,37	108	
4,52	92	180
5,00	72	starke Herzwirkung
5,03	Exitus an Luftembolie	

Resultat: 0,04 g Arsen bewirken beim Kaninchen von 2400 g Gewicht kontinuierliche Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Versuch 8. Kaninchen 2000 g. 21. I. 11.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm	Pulsfrequenz
5,50	88	245
5,51	Injektion von $\frac{1}{10}$ ccm einer Aufschwemmung aus zermahlener Kaninchen-Nebenniere intravenös	
5,51 $\frac{1}{2}$	111	
5,53	92	
	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = 1 : 200 000 Adrenalin Höchst	
5,55	122	
5,56	78	
5,58	Injektion $\frac{2}{10}$ ccm = 1 : 100 000 " "	
5,58 $\frac{1}{2}$	140	
5,59 $\frac{1}{2}$	90	
6,00	76	
	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = 1 : 200 000 " "	
	121	Puls 152
6,01 $\frac{1}{2}$	70	
6,02	Injektion $\frac{1}{10}$ ccm = 1 : 200 000 " "	
6,02 $\frac{1}{2}$	122	
	usw.	

Resultat: Natürliche und künstliche Nebennierenextrakte, intravenös injiziert, bewirken kurz dauernde, starke Blutdrucksteigerung mit Verlangsamung der Pulsfrequenz. Nach Abklingen der Wirkung ist jede neue Injektion wieder voll wirksam.

Auf dieser Grundlage gingen wir an die Arsen-Adrenalinversuche, von denen 9 ausgeführt wurden und von denen einer als Beispiel in folgendem Protokoll wiedergegeben ist.

Versuch 9. Kaninchen 2600 g. 28. I. 11.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm	Pulsfrequenz
3,55	128	264
	Injektion 0,04 g Arsen subkutan	
4,06	96	264
4,10	Injektion $\frac{3}{10}$ ccm = 3 : 200 000 Adrenalin intravenös	
4,10	177	
4,12	$71\frac{1}{2}$	244
4,16	87	
4,19	Injektion $\frac{3}{10}$ ccm = 3 : 200 000 Adrenalin intravenös	
4,19 $\frac{1}{2}$	174	
4,20 $\frac{1}{2}$	74	
4,25	85	
4,39	80	
	Injektion $\frac{3}{10}$ ccm = 3 : 200 000 Adrenalin intravenös	
	175	Puls 136!
4,42	74	
4,43	82	248 usw.

Resultat: Zum Unterschied vom Kaltblüterversuch ist beim Kaninchen bei fortschreitender Arsenvergiftung durch wiederholte intravenöse Adrenalininjektion wiederholt Blutdrucksteigerung zu erzielen. Die Adrenalinwirkung entspricht in ihrem Ablauf genau der beim gesunden Tier.

Es erhob sich die Frage, ob es nach dem Ergebnis dieses Versuchs nicht möglich sein sollte, durch Verkleinerung der Pausen zwischen zwei Injektionen die einzelnen, getrennt voneinander erzielten Adrenalinwirkungen so aneinander zu schließen, das die Wellen der Drucksteigerung unmittelbar ineinander übergehen, mit anderen Worten, den Druck längere Zeit auf einer bestimmten Höhe zu halten. Zu dem Zweck wurde beim Kaninchen wieder durch Arseninjektion eine starke Drucksenkung geschaffen und nun versucht, eine mittlere Drucksteigerung längere Zeit dadurch zu erzielen, daß jeweils unmittelbar vor dem Abklingen der Adrenalinwirkung eine Neuinjektion mit neuer Drucksteigerung folgte.

Wie der folgende Versuch zeigt, gelingt es, durch kontinuierliches Drehen einer mit Adrenalinlösung gefüllten Drehspritze einen kontinuierlichen Adrenalinzufluß in die Vene herzustellen, und es läßt sich so die Druckschwankung fast ganz ausschalten: Aus der Wellenlinie wird eine Gerade. Dabei ist die erreichte Druckhöhe abhängig von der Zahl der Umdrehungen in der Zeiteinheit, also von der Zuflußgeschwindigkeit.

Versuch 10. Kaninchen 2600 g. 18. I. 11.

Durch Arseninjektion ist der Druck von normal 120 mm auf 65 mm gefallen.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm Hg
5,10	65
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5,10 15 Sek.	111
5,10 39 „	72
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5,10 54 Sek.	112
5,11 07 „	78
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5,11 19 Sek.	115
5,11 27 „	97
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5,11 43 Sek.	127
5,11 56 „	94
	Injektion 1: 800 000 (?) Adrenalin
5,12 08 Sek.	114
5,12 17 „	92
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5 12 33 Sek.	118
	Injektion 1: 800 000 Adrenalin
5,12 48 Sek.	130

u. s. f.: 25 Injektionen mit stets gleichem Effekt.

5,26 Uhr Versuch beendet. Druck zuerst 54, dann 65.

Resultat: Es wird durch rasche Aufeinanderfolge intravenöser Adrenalininjektionen eine gesetzmäßige wellenförmige Blutdrucksteigerung und Senkung erzielt; Wellenlänge und Amplitude sind abhängig vom Tempo der Aufeinanderfolge der Injektionen.

Nach Abklingen der Wirkung der letzten Injektion erfolgt — genau wie nach einmaliger Injektion — geringe Blutdrucksenkung unter die Norm. Doch stellt sich der Druck alsbald wieder auf die ursprüngliche Norm ein.

Oder Versuch 10 a. (Drehspritzenversuch).

Dasselbe Kaninchen. Druck durch Arseninjektion auf 65 gesunken.

Eine Umdrehung des Spritzenstempels fördert etwa 1:800 000 g Adrenalin in die Vene.

Zahl der Umdrehungen pro Minute	konstanter Druck
1	85
4	158
2	110

Dasselbe Resultat erzielt man mit etwas anderer Versuchsanordnung, wenn man nämlich die Drehspritze durch ein mit

Adrenalinlösung gefülltes kalibriertes Rohr ersetzt. Die Ausfließgeschwindigkeit wird durch Stellen eines Tropfbahnes reguliert.

Z. B. Versuch 11. Kaninchen 2200 g. 23. I. 11.

Adrenalinlösung 1 : 40 000. Normaldruck 110 mm, durch Arseninjektion auf 52 mm gesunken.

Zeit Uhr	Einflußgeschwindigkeit $\frac{1}{10}$ ccm fließt ein in Sekunden	Konstante Druckhöhe
5,57	10	148
6,07	12	138
6,11	abgestellt	
6,17		47
6,20	10	136
6,21	15	119
6,23	18	110 (Normaldruck)
6,35	10	138
	usw.	

Es wurden im ganzen 9 Arsen-Adrenalinversuche ausgeführt. Das Resultat gerade der zuletzt beschriebenen ist auch für die praktische Verwendung des Mittels deshalb so besonders bedeutungsvoll, weil daraus mit Sicherheit hervorgeht, daß der durch Giftwirkung selbst schwer geschädigte Kreislauf, speziell die Blutdrucksenkung durch kontinuierliche Infusion des Adrenalins ohne nachweisbaren Schaden für den Organismus zur Norm zurückgebracht und stundenlang auf dieser Norm erhalten werden kann. Wie schon oben erwähnt, wurde der Gedanke, die flüchtige Wirkung des Adrenalins durch dauernde Infusion in den Kreislauf zu einer konstanten zu gestalten, zum ersten Mal von Mummery ausgesprochen. Die experimentelle Grundlage hat Kretschmer der Idee gegeben, indem er am gesunden Tier nachwies, daß konstante Adrenalinwirkung nur durch und während konstanten Adrenalinzuflusses, d. h., bei kontinuierlicher Sekretion ermöglicht werden kann. Unsere am gefäßvergifteten Tier angestellten Versuche bestätigten die Ergebnisse der Kretschmerschen Arbeit (die mir bei Ausführung der Versuche noch nicht bekannt war) durchaus und liefern uns gleichzeitig eine Basis für unser therapeutisches Verhalten auch bei der Peritonitis.

Dasselbe, was wir hier nachgewiesen haben, daß nämlich einmalige oder einigemal wiederholte intravenöse Infusion von Adrenalinlösungen in den Kreislauf den gesunkenen Blutdruck nicht dauernd zu heben vermag, gilt nach den Versuchen Heinekes auch für die speziellen Verhältnisse der septischen Peritonitis. Ebenso wenig

ist, wie Heineke gezeigt hat, das Adrenalin imstande, die im Verlauf einer septischen Infektion geschädigten vasomotorischen Zentren auf irgend eine Weise dauernd zu beeinflussen.

Eine Bestätigung dieses Nachweises ließ sich auch bei unserer Versuchsanordnung erbringen. Die durch gewaltige Arsengaben wohl geschädigten, sicher aber noch leistungsfähigen, jedenfalls nicht gelähmten Zentren der Gefäßinnervation ließen die Adrenalinwirkung nicht anders erscheinen, als wie wir sie bei den bisher beschriebenen Versuchen immer wieder beobachteten: Einmalige Infusion des Medikaments in die Blutbahn erzeugt nur einmalige, kurz dauernde Blutdrucksteigerung.

Z. B. Versuch 12. Kaninchen 2600 g. 18. I. 11.

Normaldruck 124 mm, durch 0,08 g Arsen nach 2 Stunden auf 44 mm gesunken. Normalpuls 240.

Zeit Uhr	Blutdruck in mm	Pulsfrequenz
6,00	44	124!
6,07	36	
	Injektion 1 : 200 000 Adrenalin	
	77 ¹ / ₂	
6,12	Injektion 0,005 Arsen	
6,15	32	104
6,18	29	
	Injektion 1,5 : 200 000 Adrenalin	
	61	Puls 100
6,21	26	Pulsschwankung fast nicht mehr zu sehen
	Injektion 3 : 200 000 Adrenalin	
	74	Puls 104 (schöne Pulse)
6,25	26	100
6,26	Kompression der Bauchorta, Druck steigt auf	
	46	
6,29	Auspressen der Bauchgefäße, Druck steigt auf	
	54	
	Gleichzeitig asphyktische Reizung durch Luftabschluß:	
	Druck 70!	Vaguspulse
6,30 ¹ / ₂	Luftzutritt, Druck sinkt auf	
	56	
	Gefäße frei gegeben, Druck sinkt auf	
	32	
6,35	28	

Versuch abgebrochen.

Es ergibt sich aus diesem Versuch, daß das Herz der durch die vermehrten Widerstände bedingten größeren Anforderung an seine Arbeitsleistung noch gewachsen ist. Gleichzeitig beweist die durch

Erstickung erzielte Drucksteigerung, daß die gefäßinnervierenden Zentren ebenso wie die peripheren Gefäßnerven noch reizbar waren. Trotzdem konnte eine länger dauernde Blutdrucksteigerung durch einmalige Adrenalininjektion nicht erzielt werden.

Überblicken wir das bis dahin erzielte Gesamtergebnis, so scheint lediglich die schon oben mit unseren Herzversuchen aufgeworfene Frage noch einer eingehenderen Würdigung zu bedürfen, ob die sowohl im Tierexperiment wie am Menschen festgestellte starke Beeinflussung der Herztätigkeit durch Adrenalininfusion eine vorwiegend primäre oder sekundäre Wirkung des Mittels ist. Unsere Versuche am Froschherzen haben zwar insofern die Existenz einer direkten Herzwirkung bestätigt, als das Suprarenin das durch Arsen zur diastolischen Erschlaffung neigende Herz wieder zu stärkeren Systolen anregte. Sie haben aber auf der anderen Seite auch gezeigt, daß in entsprechend großen Gaben das Suprarenin das Herz zu schädigen imstande ist, indem es hier zu einem Überwiegen der systolischen Neigung kommt, welche dann ebenfalls die Herzarbeit herabzusetzen vermag.

Bei der Peritonitis speziell hat die Frage, wie weit das Suprarenin auf das kranke Herz einwirkt, nicht diese große Bedeutung. Denn wir wissen aus den Versuchen von Romberg, Pässler und Heineke, daß das Herz dort an dem Zustandekommen der Zirkulationsschädigung nicht in ausschlaggebender Weise beteiligt ist. Daß im allgemeinen aber die Suprareninwirkung auf die Gefäße und nicht die auf das Herz die Hauptrolle spielt, das glaube ich mit unseren Versuchen am Frosch gezeigt zu haben. Auch die Warmblüterversuche von Gerhardt und Velich sind durchaus in diesem Sinne zu deuten. Wurde der Druck von ihnen gleichzeitig in der Carotis und in einem Lungenarterienast gemessen, so ließ sich dort gewaltige Drucksteigerung, hier dagegen entweder gar keine, oder — das häufigere Verhalten — eine nur unerhebliche registrieren. Wollen wir hier nicht annehmen, daß die beiden großen Kammern total verschieden, die eine stark, die andere gar nicht auf das Adrenalin reagiert, so bleibt dafür nur die Erklärung, daß die verschiedene Drucksteigerung eben lediglich durch die verschiedenen Widerstände bedingt ist. Der linke Ventrikel hat die Widerstände der großen, sich kontrahierenden Arterien zu überwinden, muß also entsprechend stärkere Arbeit leisten. An den Lungengefäßen dagegen kommt nach übereinstimmender Mitteilung aller Autoren die Gefäßkonstriktion nicht zum Ausdruck. Den geringen, trotzdem beobachteten Druckanstieg werden wir uns mit Velich und Gerhardt

so zu erklären haben, daß bei dem hohen Adrenalinruck die Arteriolenverengung im großen Kreislauf überkompensiert und faktisch durch die von der Verengung nicht getroffenen Gefäßgebiete dem rechten Herzen mehr Blut zugeführt wird. Gerhardt hat das auch experimentell durch direkte Messungen im rechten Vorhof nachgewiesen.

Den Schluß, den Gerhardt aus diesen Versuchen zieht, daß nämlich auch das rechte Herz gegen das Adrenalin immun sei, vermag ich nicht anzuerkennen. Für mich resultiert vielmehr daraus, daß die beiden Ventrikel unter ganz verschiedenen Druckbedingungen arbeiten, wenn der Körper unter Adrenalin steht; und darin scheint mir auch die ganze Erklärung für die widersprechende Adrenalinwirkung zu liegen, wenn wir das Herz im Körper oder isoliert für sich untersuchen: Lediglich die großen peripheren Widerstände bedingen die gewaltige Vergrößerung der Herz-tätigkeit im Organismus nach Adrenalininjektion. Sie schaffen dem unter systolischem Zwang stehenden Herzen die nötige Diastole und ermöglichen damit überhaupt erst, daß die am isolierten Herzen als ungünstig sich darstellende Adrenalinwirkung mit zu einer Komponente der günstigen Gesamtwirkung wird.

Kurz zusammengefaßt ergibt sich aus den vorstehenden Untersuchungen, daß das Adrenalin imstande ist, den durch Arseninjektion schwer geschädigten Kreislauf in allen Stadien der Vergiftung günstig zu beeinflussen. Die Angriffspunkte der Substanz sind dabei das unter der Arsenwirkung zu diastolischer Erschlaffung übergehende Herz und die dilatierten peripheren Gefäße.

Die Adrenalinwirkung ist flüchtig. Eine dauernde Blutdrucksteigerung ist durch einmalige Adrenalininjektion in keinem Stadium der Vergiftung zu erzielen. Um bei toxischer Blutdrucksenkung eine kontinuierliche Drucksteigerung hervorzurufen, muß das Blut konstant adrenalinhaltig gemacht werden. Das läßt sich ohne Schaden für den Organismus durch kontinuierliche intravenöse Adrenalininfusion erreichen. Daß die am isolierten Herzen beobachtete schädliche Adrenalinwirkung, die unter Beschleunigung der Herzschlagfolge und Verkleinerung der Herzleistung das Herz schließlich zu systolischem Stillstand zwingt, den therapeutischen Effekt dieses Applikationsmodus vereiteln könnte, ist nicht zu befürchten. Denn durch die mit der peripheren Vasokon-

striktion geschaffenen großen Widerstände in der Blutbahn wird nicht nur der systolische Zwang des Herzens aufgehoben, sondern die ungünstige Herzwirkung wird sogar im Sinne einer günstigen und therapeutisch verwertbaren Gesamtwirkung überkompensiert.

Teil II.

Über die Wirkungsweise von Adrenalin und Baryt, studiert am veronalvergifteten Organismus.

Dem Versuch, die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen auf die speziellen Verhältnisse der septischen Blutdrucksenkung zu übertragen, stellten sich insofern Schwierigkeiten entgegen, als die im Verlauf der Arsenvergiftung auftretende schwere Herzschiädigung in dem Symptomenkomplex der peritonitischen Kreislaufstörung kein Analogon hat. Das Herz ist vielmehr, wie es Romberg gezeigt hat, in den verschiedensten Stadien des durch die Gifte der Infektionskrankheiten bedingten Kollapses noch durchaus leistungsfähig und wird im wesentlichen wohl erst sekundär geschädigt. Dadurch sind aber die Bedingungen, unter denen das Adrenalin bei der ohne Herzschiädigung verlaufenden Peritonitis und der eine schwere Herzschiädigung darstellenden Arsenvergiftung angreifen kann, beträchtlich verschoben. Wir waren deswegen vor die Aufgabe gestellt, ein Mittel zu suchen, mit dem wir den peripheren Gefäßapparat, ohne das Herz direkt anzugreifen, seines Tonus berauben konnten.

Dieses Mittel fand sich im Veronal. In seinen Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals ¹⁾ hatte Jacobj gezeigt, daß die im Gefolge der Veronalvergiftung auftretende Erschlaffung der peripheren Gefäße bedingt ist durch eine die kontraktile Gewebelemente der Kapillarwand direkt lähmende Giftwirkung. Das Herz dagegen wird, wie Römer in seinen unter Jacobjs Leitung ausgeführten Durchströmungsversuchen am isolierten Organ zeigen konnte, selbst durch die stundenlange Einwirkung hochprozentiger Veronallösungen in seiner Funktion nicht nennenswert beeinträchtigt. Machen wir uns also Rombergs Standpunkt zu eigen, daß das Grundlegende bei der Peritonitis die Gefäßlähmung ist, durch die erst sekundär das Herz gezwungen wird, mit mangelhaften Füllungen zu arbeiten und schließlich leer zu laufen, so können wir diese Erscheinungen mit der Agone des veronalvergifteten Organismus direkt in Parallele setzen.

¹⁾ cf. Römer, Jacobj und Römer, Jacobj: Zur Pharmakologie d. Veronals. T. III. Dies. Archiv Bd. 66, p. 241—312.

Wir ersetzen also bei unsern weiteren Versuchen das Arsen durch das Veronal und prüften zunächst auch hier wieder, wie weit das Adrenalin zur Kompensierung der Veronalgefäßerschaffung sich würde verwenden lassen. Die Versuche sind an Kaninchen und Katzen ausgeführt. Die Versuchsanordnung blieb dieselbe, wie sie im ersten Teile beschrieben wurde. Da die Resultate sich von den am Warmblüter angestellten Arsen-Adrenalinversuchen in nichts unterscheiden, so verzichte ich darauf, einzelne Versuchsprotokolle aufzuzählen, und stelle nur kurz das Ergebnis zusammen.

Genau wie beim arsenvergifteten Tier kann man durch Injektion von Adrenalinlösung auch die durch Veronal hervorgerufene Blutdrucksenkung wirksam beeinflussen. Einmalige Injektion bewirkt einmalige, kurz dauernde Blutdrucksteigerung. Der Grad des Druckanstieges ist abhängig von der Menge resp. Konzentration der injizierten Adrenalinlösung. Durch Wiederholung der Injektion resp. durch kontinuierlichen intravenösen Zufluß kann auch hier die Drucksteigerung wiederholt hervorgerufen resp. zu einer kontinuierlichen gemacht werden. Nach Abklingen der jeweiligen Adrenalinwirkung geht die Veronalvergiftung im alten Sinne weiter (cf. darüber die Arbeit von Jacoby und Römer).

Wenn uns nun auch aus unseren oben mitgeteilten Versuchen die einzelnen Komponenten der Adrenalinwirkung bekannt waren, so erhob sich jetzt doch die Frage, wie die starke vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins zustande kommt, mit anderen Worten, an welcher Stelle der Gefäßwand die Substanz angreift. Und diese Frage soll hier zunächst ausführlicher erörtert werden.

Während von früheren Untersuchern eine direkte Gefäßmuskulwirkung des Adrenalins angenommen war, wird die Wirkung heute von den meisten Seiten als durch Erregung sympathischer Nervenapparate entstanden aufgefaßt. So schreibt z. B. Straub¹⁾: „So vielseitig die Erscheinungsformen der Adrenalinwirkung sind, so lassen sie sich doch alle als Reizungen sympathischer Nervenendigungen deuten, und die Kompetenz des Adrenalins im Organismus schrumpft damit wieder auf eine vergleichsweise geringe zusammen; es reizt den sympathisch innervierten Dilator pupillae, die Enden des sympathischen Accelerans cordis, der sympathischen Vasokonstriktoren usw.“ Ein strikter Beweis, wie weit die kontraktile Substanz der Gefäßwand selbst, oder wie weit die Nervenapparate in derselben am Zustandekommen der Wirkung beteiligt sind, läßt sich natürlich nur schwer führen. So muß betont werden, daß Langley (cit. nach Meyer

1) Münch. med. Wochenschr. 1911.

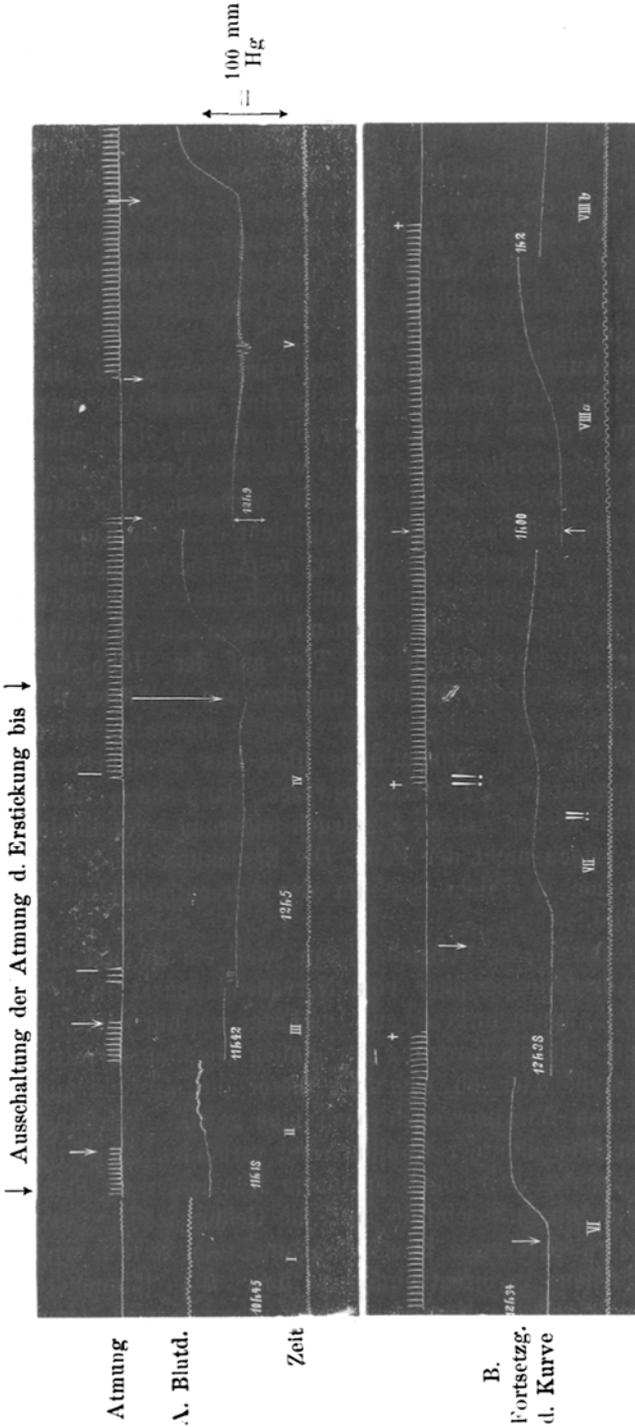
und Gottlieb) das Adrenalin auch dann noch wirksam fand, wenn nach Durchschneidung der Nervenstämmen bereits alle histologisch differenzierten Endigungen der Degeneration verfallen waren. Der Angriffspunkt des Mittels kann nach ihm also nicht an diesen Stellen gesucht werden. Er nimmt vielmehr eine „rezeptive Zwischensubstanz“ zwischen Nerv und Muskel an und führt die Wirkung auf Reizung dieser Substanz zurück.

Da uns viel daran lag, möglichste Klarheit darüber zu gewinnen, ob wir die uns vorliegende Arsen- resp. Veronalkapillareschlaffung nun gleichfalls wieder durch Kapillarkonstriktion bekämpften, oder ob und wie das Adrenalin in der muskelhaltigen Gefäßwand angreift, so stellten wir darauf gerichtete Untersuchungen an, denen folgende Überlegung zu Grunde lag: Das Gefäßnervenzentrum läßt sich reflektorisch — durch Erstickung und sensible Reizung — zur Erregung bringen; die Reaktion besteht in einer Konstriktion der peripheren Gefäße, wodurch Blutdrucksteigerung eintritt. Geling es, durch Ausschaltung des Gefäßnervendapparates die Leitungsbahn vom Sympathikus zur Gefäßmuskulatur am Endapparat zu unterbrechen, so mußte der jetzt ausgeübte Reiz auf das Gefäßzentrum wirkungslos bleiben.

Nun hat bekanntlich Tillie¹⁾ gezeigt, daß man mit entsprechend großen Kuraregaben in der Lage ist, die peripheren vasokonstriktorischen Nervenapparate zu lähmen. Infolge der mit dem Nachlassen des Gefäßtonus eintretenden Vasodilatation entsteht dann eine entsprechende Blutdrucksenkung. Wir waren in der glücklichen Lage, ein in diesem Sinne recht gut wirkendes Kurarepräparat zur Verfügung zu haben, mit dem es uns ohne Schwierigkeit gelang, bei wohlerhaltener Herztätigkeit am Kaninchen neben Ausschaltung der motorischen Endapparate den Blutdruck ganz erheblich, nämlich um 66 Proz. herabzusetzen. Das Versuchsprotokoll sei hier in der reproduzierten Originalkurve wiedergegeben:

Kurve A I—III zeigt, wie nach allmählicher Injektion von 0,08 g Kurare die Erstickung, d. h. die Ausschaltung der künstlichen Atmung, eben nicht mehr imstande ist, den Blutdruck zu steigern. Wir durften also annehmen, daß, da bei kleineren Gaben die reflektorische Blutdrucksteigerung auszulösen war, jetzt die lähmende Wirkung auf den Gefäßnervendapparat eingetreten war. War dies der Fall, und war die Annahme, daß der Angriffspunkt der Adrenalinwirkung an den von uns nun gelähmten Nervenenden zu suchen sei, richtig,

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1890. Bd. 27.



- A. I. 10,45 Uhr normal. II. 11,18 Uhr nach Injektion von 22,5 mg Curare: Erstickung noch wirksam.
- II. 11,42 " nach Injektion von 67,5 mg Curare: Erstickung eben noch wirksam.
- IV. 12,5 " " ohne Wirkung; Adrenalininjektion (ψ) voll wirksam.
- V. 12,9 (40 mm Hg-Druck) dasselbe wie IV. Nach Adrenalininjektion Druck = 110 mm Hg.
- B. VI. 12,34 Uhr nach Injektion von 0,6 g Veronalnatrium Adrenalinwirkung (ψ) vorhanden, Anschlag jedoch geringer als bei bloßer Curarefähmung.
- VII. 12,38 " Die drenalin (ψ)-wirkung auf den Blutdruck kommt erst voll zum Ausdruck, nachdem künstliche Atmung (!) eingeleitet ist.
- VIIIa 1,00 " Druck nach 0,98 g Veronal-Na auf 10 mm Hg gesunken. Adrenalin wirksam.
- VIIIb 1,02 " Erstickung ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck.

so mußte eine jetzt erfolgende Adrenalininjektion gleichfalls ohne jede Wirkung auf den Blutdruck bleiben, zum mindesten aber sich als bedeutend abgeschwächt erweisen.

Wie Kurve IV zeigt, war dies keineswegs der Fall. Die Injektion von $\frac{3}{10}$ ccm = 3 Millionstel g unserer Adrenalinlösung erzielte eine Drucksteigerung, die nach Intensität und Dauer von der beim nichtkurarisierten Tier in nichts abweicht. Wenn man der Messung nicht den ursprünglichen Normaldruck, sondern diejenige Druckhöhe zugrunde legt, auf welche sich infolge des Fortfalls des Nerventonus das Arteriensystem eingestellt hatte, so war die Druckdifferenz sogar noch ganz erheblich höher als die Norm.

Wenn die Erstickung länger unterhalten wurde, so konnte dadurch der Druck, ohne daß vorher eine Steigerung eingetreten war, schließlich noch zu weiterem Absinken gebracht werden. Und auch in diesem Stadium tiefster Blutdrucksenkung war, wie Kurve V zeigt, das Adrenalin jeweils prompt im alten Sinne wirksam. Um dem Einwand zu begegnen, daß das Adrenalin nun nicht etwa die Kurarewirkung am Nervenendapparat aufgehoben, resp. überkompensiert habe, und daß der Adrenalinüberschuß nun doch durch Angreifen an den wiederbelebten sympathischen Nervenendigungen seine Wirkung erziele, haben wir am kurarevergifteten Tier auf der Höhe der Adrenalinwirkung die künstliche Atmung unterbrochen. Wären die Nervenendapparate durch Adrenalin wieder erregbar geworden, wäre somit die Leitungsbahn vom Sympathikus über das Gefäßnervenzentrum zum Endapparat wieder intakt gewesen, dann hätte auch der Erstickungsreiz wieder eine Blutdrucksteigerung vermitteln müssen. Das war jedoch nicht der Fall. Die Erstickung blieb am kurarisierten Kaninchen in jedem Stadium der Adrenalinblutdrucksteigerung unwirksam.

Nach dem Ausfall dieser Versuche kann wohl ein Zweifel darüber, daß das Adrenalin peripher vom Nervenendapparat in der Gefäßwand angreift, kaum mehr bestehen. Die Frage war nur noch, ob die Adrenalinwirkung rein als Erregung der glatten Gefäßmuskulatur aufgefaßt werden muß, oder ob sich mit dieser die Muskeln zur Kontraktion bringenden Wirkung auch noch eine gewisse Wirkung auf die kontraktile Elemente der Kapillarwand verbindet. Dies ist nicht der Fall. Injizierten wir nämlich einem Kaninchen, an dem mittels Kurare der Sympathikuseinfluß auf die Gefäße völlig ausgeschaltet war, eine entsprechende Dosis Veronalnatrium, so trat, wie nach den Jacobschen Veröffentlichungen über die lähmende Wirkung des Veronals auf die Kapillarwand zu erwarten war, eine

weitere starke Blutdrucksenkung ein, derart, daß der Blutdruck nur noch wenige Millimeter über der Abszisse stand (cf. Kurve B). Der Druck sank von 33 mm (Kurare) auf 10 mm (Veronal). Auch jetzt wirkte eine Adrenalininjektion zwar blutdrucksteigernd (cf. Kurve VI); doch war die Druckdifferenz, absolut genommen, geringer als bei intaktem Kapillarsystem. Hätte das Adrenalin seine Wirkung auch auf die Kapillarwand mit ausgedehnt, so wäre umgekehrt eine größere Differenz des Ausschlags zu erwarten gewesen. Da das nicht der Fall war, der vorherige Stromwiderstand in den Kapillaren vielmehr jetzt durch die Veronalinjektion wegfiel, so konnte allein durch die Muskelkontraktion der Arterien der Blutabfluß nicht in bisherigem Umfang gehindert werden. Die Blutdrucksteigerung fiel also geringer aus.

Jacobj zitiert diesen Versuch auf S. 301 seiner Veronalarbeit. Die Tatsache, daß auch auf der Höhe der Veronalwirkung das Adrenalin noch blutdrucksteigernd wirkt, dient ihm dort als weiterer Beweis dafür, daß das Veronal nur auf die Kapillarwand und nicht auch auf die Arterienmuskulatur seine lähmende Wirkung ausübt.

Nachdem durch Jacobj das Veronal als eine speziell die Wandelemente der Kapillaren zur Lähmung bringende Substanz erkannt war (cf. l. c. pag. 300), andererseits sich aber das Adrenalin als Mittel erwiesen hatte, daß nicht imstande ist, eine irgend beträchtliche Wirkung auf die Kapillarwand auszuüben, war es für uns von größtem Interesse, nun auch für das Veronal einen spezifischen, ausgesprochene Kapillarkonstriktion bewirkenden Antagonisten zu finden. Wir prüften die Fähigkeit einer Substanz, das beim Veronalkollaps in die Capillaren abgestömte Blut wieder in Zirkulation zu bringen, an dem Grad der Blutdrucksteigerung, welche auf der Höhe der gefäßkonstringierenden Wirkung des Antagonisten Erstickung oder sensibler Reiz bei intakter Leitungsbahn zu erzielen imstande sind. Jacobj hatte zeigen können (l. c. S. 298), daß bei der Veronalvergiftung die tiefe Blutdrucksenkung durch Erstickung oder sensiblen Reiz allein nicht behoben werden kann. Wurde jedoch durch Kompression der Bauchorta und mit ihr zugleich der gesamten Bauchorgane dem Herzen Blut zgedrängt und der Abfluss aus den Arterien etwas beschränkt, so setzte zum Beispiel die Atmung, die vorher ausgesetzt hatte, spontan wieder ein: Die temporäre Verbesserung der Zirkulation hatte genügt, um dem Atemzentrum eine für seine Funktion ausreichende Blutmenge wieder zuzuführen.

Das gleiche ließ sich durch diese mechanische Kompression auch für die Reaktion der Gefäßnervenzentren auf die ihnen

adäquaten Reize nachweisen. Preßten wir dem im Veronalkollaps liegenden Tier die Bauchgefäße aus, so sprach auf der Höhe der dadurch hervorgerufenen Blutdrucksteigerung das Gefäßnervenzentrum, das vorher unerregbar war, auf den Erstickungsreiz wieder an: Der Blutdruck ging über die Dauer der Erstickung noch beträchtlich weiter in die Höhe.

Z. B. Versuchsprotokoll Nr. 13.

Katze 2300 g Gewicht, erhält 0,8 g Veronal, gelöst in 100 ccm Aq. dest. von 37 Grad, körperwarm per Os, Zeit 11,15 Uhr.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	
11,35 Uhr		Gehstörungen und Aufgeregtsein
11,40 "		aufgebunden
12,00 "	160	
12,11 "		Erstickung gibt Blutdrucksteigerung
12,30 "	110	

Erstickung ohne Effekt!

Kompression der Bauchgefäße treibt den Druck auf 138.

Jetzt Erstickung: Druckanstieg bis 174.

Was grobmechanisch zu erreichen war, suchten wir nun auch physiologisch, mit Hilfe pharmakologischer Agentien zu erzielen. Verwendeten wir zur Gefäßkonstriktion das Adrenalin, so war von vornherein ein sehr beträchtlicher Ausschlag nicht zu erwarten. Denn das Adrenalin erzielt seine Blutdrucksteigerung durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur, greift aber die Kapillaren nicht an. Auf der Höhe der Veronalvergiftung jedoch ist infolge der Erschlaffung der Kapillaren die Hauptkörperblutmasse ins Kapillarnetz abgeflossen, und dieses bietet dem Strome keinen Widerstand mehr mit seiner verbreiterten Strombahn. Um den Zentren wirklich beträchtliche Blutmengen zuzuführen, mußten wir nach einem Mittel suchen, mit dem wir imstande waren, die Kapillaren auszupressen und zu verengern und in ihnen dem Strom wieder den für eine richtige Verteilung des Blutes nötigen Widerstand zu bieten.

Und dieses Mittel fanden wir in dem auch von Romberg bei seinen Versuchen verwendeten Baryt. Experimentierten wir mit sonst gleichwertigen Dosen, so waren wir imstande, beim veronalvergifteten Tier noch eine gewaltige Blutdrucksteigerung durch Barytinjektion zu erzielen, wo das Adrenalin über ein gewisses Maß schon nicht mehr hinauskam.

Z. B. Versuchsprotokoll Nr. 14.

Kaninchen 2100 g Gewicht, Druck normal 120, sinkt nach Injektion von 0,8 g Veronal im Lauf von 1½ Stunden auf 58 mm.

1 Uhr 20 Min. Injektion 1 ccm = 1:100 000 Adrenalin
Druck = 78

1 Uhr 28 = 56

1 Uhr 30 Min. Injektion Chlorbarium ½ ccm = 0,02 g
Druck = 144

1 Uhr 37 Min. = 120

1 Uhr 45 Min. = 100

Der konstant gesteigerte Druck wird jetzt durch erneute Injektion von 0,4 g Veronal herabgesetzt auf

= 66

1 Uhr 50 Min. Injektion Chlorbarium 0,02 g

Druck = 100

1 Uhr 52 Min. auf der Höhe der Barytwirkung Injektion 1 ccm = 1:100 000 Adrenalin

1 Uhr 52 Min. 22 Sek. Druck = 148

1 „ 53 „ Druck = 120

1 „ 56 „ „ = 92

2 „ 03 „ „ = 80

Injektion 0,2 g Veronal

2 „ 04 „ „ = 64 usw.

Es ergibt sich also aus diesem Versuch, daß Adrenalininjektion 1:100 000, wenn der Blutdruck durch Veronal von 120 auf 58 mm gesunken ist, den Druck nur noch um 20 mm und zwar nur ganz kurze Zeit zu heben vermag. Eine sonst im Effekt gleichwertige Barytmenge dagegen steigert den Druck auf 144, und, was das Wesentliche ist, sie hält ihn über eine Viertelstunde lang auf über 100 gesteigert. Wir müssen also annehmen, daß dem Baryt, von dem heute angenommen wird, daß er vor allem auf die Gefäßmuskulatur wirkt, zum mindesten noch eine ganz beträchtliche, sogar die Hauptkomponente seiner blutdrucksteigernden Fähigkeit ausmachende Wirkung auf die Kapillarwand zukommt. Und wir dürfen wohl, wenn wir auch die Art des Angriffs in der Kapillarwand hier nicht weiter erörtern wollen, doch annehmen, daß es sich dabei um eine Art der adstringierenden Wirkung handelt, die die Kapillaren lange Zeit in diesem Zustand abnormer Konstriktion verharren läßt. Denn wir sehen, und darin liegt ein weiterer Hauptunterschied der Barytwirkung gegenüber der des Adrenalins, daß der einmal durch die Chlorbariuminjektion gesteigerte Blutdruck lange Zeit auf einer gewissen Höhe bleibt, während beim Adrenalin selbst nach Injektion größter Dosen der Muskelkontraktion die Erschlaffung und damit die Blutdrucksenkung wieder auf dem Fuße folgt.

Die auch von anderer Seite gemachten Beobachtungen, daß nach einmal erfolgter Barytwirkung jede folgende Injektion nur mehr einen schwächeren Effekt auf den Blutdruck ausübt, findet sich auch in unseren Versuchsprotokollen bestätigt. So treibt z. B. die Injektion von 0,02 g BaCl 1 Uhr 50 Min. den Druck von 66 mm nur noch auf 100 mm in die Höhe, während die gleiche Gabe 1 Uhr 30 Min. imstande war, ihn von 56 mm auf 144 mm zu steigern. Außer durch die Herzschildigung, die der Baryt ausübt, läßt sich das auch mit der oben angenommenen kapillaradstringierenden Wirkung des Mittels wohl erklären. Ist die Adstriktion einmal erfolgt, so wird jede folgende Durchströmung der Gefäße mit dem Gift nicht mehr imstande sein, im gleichem Sinne erneut, — wenigstens nicht in erheblichem Maße — anzugreifen.

Von größtem Interesse erscheint weiter die Feststellung, daß die 1 Uhr 20 Min. erfolgte Adrenalininjektion den durch die Veronalwirkung auf 58 mm gesunkenen Blutdruck nur um 20 mm zu heben imstande ist, während sie ihn 1 Uhr 52 Min. auf der Höhe der Barytwirkung um volle 48 mm in die Höhe treibt. Das wird ohne weiteres verständlich, wenn wir uns vergegenwärtigen, welche Blutmenge zur Zeit der ersten und welche zur Zeit der zweiten Injektion dem die Gefäßkontraktion bewirkenden Adrenalin im Arterienrohr zur Verfügung stand, und welchen Widerstand bei der Arterienkontraktion im letzteren Falle die Kapillaren dem Strom boten. Während 1 Uhr 20 Min. der Stromwiderstand in den Kapillaren so gut wie aufgehoben war und die kleinen Arterien ihren Inhalt größtenteils durch das weite Kapillarnetz ergossen hatten, bestand 1 Uhr 52 Min. infolge der vorausgegangenen Barytinjektion eine Kapillarkonstriktion, die erhebliche Blutmassen in den zentraleren Gefäßgebieten aufhielt und dem durch die Adrenalinmuskelkontraktion erfolgenden Blutandrang einen starken Widerstand entgensetzte. Der gleichstarke Adrenalinangriff erfolgt das erste Mal an einem „untauglichen Objekt“, während er das zweite Mal imstande ist, dem Herzen beträchtliche Blutmassen zuzupressen.

Ich komme nun auf den Ausgangspunkt zurück. Wenn der Baryt imstande war, die Kapillaren ausgiebig auszupressen und zu verengern, so durften wir entsprechend der Jacobjschen Auffassung vom Wesen der Veronalvergiftung erwarten, daß Barytinjektion auf der Höhe des Veronalkollapses den Gefäßnervenzentren genügend Blut zupressen würde, um sie wieder zur Reaktion zu veranlassen.

Wir führten also folgenden Versuch aus:

Katze 2200 g erhält per Os 1 g Veronal

Druck normal = 147 mm

Nach 1 Stunde Druck 98 mm, die Atmung erlischt, Erstickung und sensible Reizung nicht mehr wirksam.

Injektion 0,02 Baryt

Blutdruck 169, spontane Atemzüge!

Erstickung treibt jetzt den Druck auf 178 mm in die Höhe.

Verglichen mit der Adrenalinwirkung stellt sich am Kaninchen der Versuch folgendermaßen dar:

Versuchsprotokoll Nr. 15.

Kaninchen 2400 g

Druck normal 104 mm, im Verlauf von 1 $\frac{1}{2}$ Stunden 1,5 g Veronalnatrium intravenös.

1 Uhr 30 Min. Druck = 36 mm. Erstickung und sensible Reizung nicht mehr wirksam.

1 „ 37 „ Injektion Adrenalin $\frac{1}{2}$ cem = 1:100 000
Druck = 54 mm

Erstickung erhöht den Druck auf 57 mm

1 Uhr 40 Min. Druck = 42 mm, Erstickung nicht mehr wirksam.

1 „ 49 „ „ = 30 mm, „ „ „ „

1 „ 50 „ Injektion Baryt 0,01 g
Druck = 51

1 „ 53 „ Erstickung erhöht den Druck auf 64 mm.

Aus beiden Versuchen ergibt sich, daß wir imstande sind, auf der Höhe des Veronalkollapses den Zentren durch Barytinjektion vom Herzen so viel Blut zuführen zu lassen, daß sie die bis dahin infolge ihrer Blutleere verlorene Erregbarkeit wieder gewinnen. Der Baryt erzielt diese Wirkung durch Konstriktion der eine große Blutmasse enthaltenden und den Hauptwiderstand in der Zirkulation darstellenden Kapillaren. Das nur auf die muskelhaltige Gefäßwand wirkende Adrenalin vermag aber bei erschlafftem Kapillarsystem nicht diesen Effekt hervorzurufen. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Erstickungsreizes ist deshalb auch auf der Höhe der Adrenalinwirkung nur gering.

Übersehen wir nochmals kurz das Ergebnis dieses zweiten Teiles unserer Versuche, so können wir die Resultate etwa folgendermaßen zusammen fassen:

Wir besitzen im Veronal ein Mittel, mit dem wir die der peritonitischen entsprechende Kreislaufstörung genauer nachahmen können als mit dem Arsen; denn das Arsen ist ein Herzgift, während dem Veronal keine die Herztätigkeit primär schädigenden Eigenschaften anhaften.

Die antagonistische Adrenalinwirkung läßt sich am veronalvergifteten Tier in analoger Weise erzielen, wie am arsenvergifteten. Einmaliger intravenöser Adrenalinzufuß bewirkt einmalige, kontinuierlicher Zufuß kontinuierliche Blutdrucksteigerung.

Das Adrenalin greift, wie sich durch Kurareversuche zeigen läßt, in der Gefäßwand peripher von den sympathischen Nervenendapparaten an. Da ihm, wie sich aus den Versuchen am kurarierten und veronalvergifteten Tier ergibt, eine Kapillarwirkung nicht zukommt, so muß seine Wirkung als direkte Gefäßmuskulwirkung angesprochen werden. Dagegen besitzen wir im Baryt ein Mittel, das zweifellos auch direkt in der Kapillarwand angreift. Mit ihm kann am veronalvergifteten Tier noch starke Blutdrucksteigerung erzielt werden, wo die Adrenalinwirkung schon über ein gewisses Maß nicht mehr hinauskommt.

Ebenso gelingt es, durch Barytinjektion den anämischen und infolgedessen reaktionslosen Vasomotorenzentren des veronalvergifteten Tiers wieder soviel Blut vom Herzen zuführen zu lassen, daß der Erstickungsreiz wieder erregend auf dieselben wirkt.

Dabei ist im Gegensatz zum Adrenalin die mit dem Baryt erzielte Blutdrucksteigerung sehr lange anhaltend.

Teil III.

Über das Zustandekommen der peritonitischen Blutdrucksenkung und ihre Bekämpfung.

Die mehrfach betonte, hervorragende Analogie zwischen dem Ablauf der Kreislaufstörung bei der Vergiftung mit kapillarlähmenden Substanzen und dem bei der Peritonitis ließ es gerechtfertigt erscheinen, daran zu denken, daß auch für das Zustandekommen der peritonitischen Gefäßlähmung dieselben Faktoren maßgebend sein möchten wie dort. War doch auch z. B. bei der Veronalvergiftung auf der Höhe des Kollapses die reflektorische Erregung des Gefäßnervenzentrums durch Erstickung oder sensiblen Reiz völlig unwirksam; und griffen doch auch hier, ebenfalls genau wie in Heinekes Versuchen, peripher wirkende Gefäßmittel, wie das Adrenalin und der Baryt, im Sinne einer Blutdrucksteigerung an, obwohl es sich bei der Arsen- und Veronalvergiftung gewiß nicht um eine Lähmung der Vasomotorenzentren, sondern um eine ausgesprochene Kapillarvergiftung handelt. Die Möglichkeit war also vorhanden, daß die Parallele nicht nur in den Symptomen und ihrer Beeinflussung, sondern auch im Zustandekommen derselben bestand, mit anderen Worten, daß es sich bei der Peritonitis gar nicht um eine Lähmung der den Gefäßtonus regulierenden Zentren, sondern gleichfalls um eine Kapillarvergiftung handle.

Zur Prüfung dieser Frage hielten wir uns streng an die Versuchsanordnung von Heineke. Die Peritonitis wurde am Kaninchen durch Zerreißung einer Dünndarmschlinge hervorgerufen. Die Mesenterialgefäße wurden nach der Durchtrennung des Darmes sorgfältig unterbunden, die Schlinge reponiert und die Bauchwunde vernäht. Heineke schreibt nun weiter, daß das erste Zeichen der Kreislaufstörung bei der Peritonitis in dem Schwinden der Drucksteigerung auf sensible Reizung besteht, dem kurze Zeit später der Ausfall der asphyktischen Reizung folgt. Schon längere Zeit vor dem Tode sind sensible und asphyktische Reizung vollkommen wirkungslos. Bauchmassage — die Probe auf die Herzkraft — ruft bis zum Ende eine allmählich sinkende Drucksteigerung hervor; Chlorbarium steigert den Druck in jenem Stadium sehr stark.

Die Erfahrung, die Heineke gemacht hatte, daß es nämlich nicht ganz leicht sei, den für den Beginn der Peritonitisversuche günstigen Zeitpunkt herauszufinden, ist auch uns nicht erspart geblieben. Den besten Anhaltspunkt lieferte auch uns die Temperaturkontrolle. Die Tiere wurden aufgebunden, wenn der beginnende Temperatursturz das Herannahen des peritonitischen Kollapses anzeigte. Hatte die Blutdrucksenkung einen gewissen Grad erreicht, dann blieben sensible Reizung und Erstickung wirkungslos. Auch die jetzt vorgenommenen Adrenalin- resp. Barytinjektionen ergaben zunächst eine völlige Bestätigung der Versuche Heinekes. Mit dem Adrenalin konnten wir in jedem Stadium des Kollapses kräftige, kurzdauernde Blutdrucksteigerung erzielen, die sich in nichts von der bei der Arsen- resp. Veronalvergiftung beobachteten unterschied.

Ich betone bei dieser Gelegenheit, daß mir, gleiche Versuchsbedingungen vorausgesetzt, der Ausschlag der Adrenalinwirkung beim arsenvergifteten Tier am stärksten schien. Ich bin geneigt, dies auf die Tatsache zurückzuführen, daß das Mittel hier zwei Angriffspunkte besitzt, die Gefäße und das schlaffe Herz. Bei der Veronal- resp. peritonitischen Blutdrucksenkung ist das Herz dagegen ungeschädigt, und der Angriff erfolgt nur von der Gefäßwand her.

Die durch Barytinjektion hervorgerufene Blutdrucksteigerung war auch hier zum Unterschied von der flüchtigen Adrenalinwirkung lang andauernd.

Nun aber zur Prüfung der Reaktion der den Gefäßtonus regulierenden Zentren auf der Höhe der Adrenalin- resp. Barytwirkung. Ich gebe als Versuchsbeispiel hier ein Protokoll ausführlich wieder, aus dem sich die Verhältnisse klar erkennen lassen.

Versuchsprotokoll Nr. 16.
Kaninchen 1800 g.

Uhr		
8,00	morgens	Temperatur 38,9 Dünndarmriß
11,00		Temperatur 36,8
11,45	"	35,6 Das Tier liegt auf der Seite und macht einen kranken Eindruck
12,15	aufgebunden,	Wärmekasten aufgesetzt
12,20		Druck = 95 mm Puls = 114
1,45	"	= 88 auf Erstickung Druck 110
1,58	"	= 80
	Auf sensible Reizung (mit dem faradischen Pinsel) an der Nase	R = 80 Druck = 95
2,20	"	= 75
2,21	Erstickung und sensible Reizung kaum mehr wirksam	
2,44		Druck = 56; sensible Reizung (R = 120) ohne Wirkung! Erstickung ohne Wirkung!
	Jetzt Injektion BaCl 0,01 g	Druck = 102
	Sowie der Druck auf 100 gefallen ist, Erstickung	Druck = 119!
2,56	"	= 71
	Injektion BaCl 0,01 g, Druck = 108	
	Sowie der Druck auf 98 gefallen ist, Erstickung	Druck steigt auf 118!
	Sinkt mit Freigeben der Atmung sofort auf 103	
	Steigt bei sensibler Reizung auf 110,	
	bei erneuter Erstickung auf 116	
	Atmung freigegeben, Druck = 95	
3,03	"	= 71
3,06	"	= 66 Erstickung nicht mehr wirksam
3,08	Injektion Adrenalin $\frac{1}{2}$ cem = 1 : 200 000	Druck = 138
3,08 $\frac{1}{2}$	"	= 124
	Jetzt Erstickung, "	= 128 Die Blutdrucksenkung wird über die Dauer der Erstickung aufgehalten!
3,09	Atmung freigegeben	
3,10		Druck = 102 Erstickung ohne Wirkung
3,12	"	= 69 sensible Reizung und Erstickung ohne Wirkung
	Injektion BaCl 0,01 g "	= 103
	Sowie der Druck zu sinken beginnt und 98 erreicht hat, Erstickung	Druck = 126! Druck sinkt mit Wiederfreigeben der Atmung sofort.
	Thrombose, Versuch abgebrochen	
	Sektionsbefund: Diffuse Peritonitis	
	Auch dieser Versuch bestätigt zunächst die Erfahrung Heineke's,	
	daß es selbst auf der Höhe einer sehr starken Adrenalinwirkung nicht	

gelingt, durch Erstickung eine stärkere Reaktion der vasomotorischen Zentren auszulösen. Daß die Ursache für dieses Nichtansprechen des Zentrums aber nicht in einer „Lähmung“ desselben, sondern lediglich in der Unzweckmäßigkeit des angewandten Gefäßmittels bestand, mußte Heineke bei seinem Versuch entgehen. Klar wird die Sachlage erst, wenn wir sehen, daß das anscheinend gelähmte Zentrum nun plötzlich auf der Höhe der Barytwirkung seine volle Reaktionsfähigkeit wieder findet. Da wir vom Baryt aber wissen, daß ihm keinerlei direkte Wirkung auf die Zentralorgane, sondern lediglich eine solche auf die Peripherie zukommt, so bleibt uns nichts anderes übrig als anzunehmen, daß die durch die Kapillarkonstriktion hervorgerufene energische Umlagerung der Körperblutmasse den Effekt auf die Zentren hervorgerufen hat. Die Zentren waren also nicht gelähmt, sondern nur reaktionslos; und ihre Unfähigkeit, zu reagieren, entsprang lediglich der abnormen Blutverteilung im Organismus. Durch Wiederherstellung ausreichender Zirkulationsbedingungen konnte ihnen volle Reaktionsfähigkeit wieder gegeben werden.

Es ist sehr interessant, aus den Versuchsprotokollen in Heinekes erster Arbeit (Arch. f. klin. Med. Bd. 64) zu entnehmen, daß auch er diesen Effekt des Erstickungsreizes auf der Höhe der Barytwirkung ausgelöst hat! So registriert er z. B. im Versuchsprotokoll No. 8, als der Mitteldruck auf 17 angekommen ist, eine Blutdrucksteigerung durch sensible Reizung bis 19, durch Erstickung bis 26 mm. Chlorbariuminjektion treibt den Druck auf 52 mm in die Höhe. Und während dieser BaCl-Wirkung bewirkt die gleiche sensible Reizung, als der Druck auf 41 steht, eine Steigerung bis 53, Erstickung sogar eine Steigerung von 38 mm auf 67 mm, also um volle 29 mm! Doch scheint ihm die Bedeutung dieser Tatsache entgangen zu sein, da sich nirgends ein Vermerk darüber findet.

Daß übrigens auch auf der Höhe der Adrenalinwirkung Erstickung doch nicht ganz ohne Effekt ist, geht aus unseren Kurven hervor. Sie bewirkt, wenn auch keine nennenswerte Blutdrucksteigerung, so doch eine deutliche Verlangsamung des gewöhnlichen Tempos der Blutdrucksenkung beim Abklingen der Adrenalinwirkung. Daß der Effekt nicht größer sein kann, erklärt sich aus dem Verhalten der Kapillaren. Die Parallele mit der Veronalvergiftung ist also auch hier völlig durchzuführen.

Und damit ergibt sich die notwendige Schlußfolgerung von selbst: die im Körper kreisenden Gifte der Peritonitis haben, genau wie das Sepsin, das Arsen und das Veronal, zunächst keinerlei zentrale Wirkung; sie greifen vielmehr die Kapillargefäßwand direkt an. Die

Folge dieser Schädigung der Kapillaren ist eine Dilatation des ganzen Kapillarnetzes, ein Abströmen der Hauptkörperblutmasse in dieses enorme Stromgebiet und damit eine fortschreitende Anämisierung der Zentralorgane. Jetzt erst, wo die Zirkulation im Zentralnervensystem darniederliegt, verlieren die gefäßinnervierenden Zentren, das Atemzentrum usw., ihre Reaktionsfähigkeit. Sie antworten nicht mehr auf die ihnen adäquaten Reize, können aber durch Wiederherstellung ausreichender Zirkulation wieder zur Erregung gebracht werden. Die Ursache der peritonitischen Blutdrucksenkung stellt sich mithin dar als reine Kapillarvergiftung.

Mit dieser Auffassung vom Wesen der peritonitischen Blutdrucksenkung lassen sich auch die Ergebnisse der Pässlerschen Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörung bei Infektionskrankheiten völlig in Einklang bringen. Die sonst therapeutisch zulässigen Dosen eines so starken, direkt wirkenden Vasomotorenmittels wie des Strychnins, greifen bei dem durch die Gifte der Infektionskrankheiten zum Sinken gebrachten Blutdruck nicht an. Erst mit „krampfmachenden“ Gaben gelang es Pässler, den Blutdruck wieder zum Steigen zu bringen. Auch Coffein und Koriomyrtin, die bei mittleren Graden der Blutdrucksenkung noch ausgezeichnet, manchmal über eine Stunde lang wirkten, vermochten bei starker Blutdrucksenkung, also angeblich „kompletter Vasomotorenlähmung“ überhaupt nicht mehr anzugreifen. Erblickt man in dem Versagen der Zentren eine Konsequenz ihrer zunehmenden Blutleere, so sind auch diese Feststellungen Pässlers ohne weiteres verständlich.

Der fundamentale Irrtum bei Rombergs wie bei Heinekess Versuchen besteht in einer Verkennung der Grundlagen für die Barytwirkung. Romberg schreibt nämlich, daß eine intravenöse Injektion von BaCl wirkungslos auf den gesunkenen Blutdruck bleiben muß, wenn die infolge der Infektion auftretende Gefäßblähmung auf einer Schädigung der peripheren Apparate — Gefäßnerven oder Gefäßmuskeln — beruht. Handelt es sich dagegen um eine zentrale Lähmung, so erwartet er, daß der Baryt einen Reiz auf die intakten peripheren Apparate ausüben, und so, falls das Herz leistungsfähig, den Blutdruck steigern wird. Er glaubt also, an der geschädigten Gefäßwand mit dem Mittel nicht angreifen zu können. Unsere Versuche zeigen jedoch im Gegenteil, daß es noch nichts für die Intaktheit der peripheren Systeme beweist, wenn peripher angreifende Mittel den Blutdruck steigern. Sehen wir doch z. B. bei so exquisiten Gefäßgiften, wie dem Veronal und dem Arsen, daß selbst im Stadium

völligster Vasodilatation resp. Lockerung des Gefüges der Kapillarwand Mittel wie der Baryt und das Adrenalin mächtige Blutdrucksteigerung erzielen. Diese Beweisführung, die sich Heineke zu eigen macht, muß somit auch für die speziellen Verhältnisse der septischen Peritonitis abgelehnt werden.

Nicht ganz ohne Interesse scheint mir noch zu sein, daß die Existenz peripherer Gefäßnervenzentren von Romberg wie von Heineke ganz außer Acht gelassen wurde. Wenn wir nach Halsmarkdurchschneidung sehen, daß sich, wenn die Gefäßerschaffung eine Zeit lang angedauert hat, doch alsbald wieder ein leidlicher Gefäßtonus infolge der Wirkung dieser peripheren Zentren einstellt, so müssen wir dasselbe erwarten, wenn das septische Gift, das nach Romberg und Heineke rein in der Medulla angreift, das Zentralnervensystem außer Funktion gesetzt hat. Das ist aber bei der Peritonitis durchaus nicht der Fall. Unaufhaltsam gehen Blutdrucksenkung und Kollaps weiter, ohne daß von einer Wirkung peripherer Zentren irgend eine Spur konstatiert werden kann. Die Theorie von der Vergiftung der Zentren müßte also unbedingt auch noch auf diese peripheren Gefäßzentren ausgedehnt werden, wenn sich das ganze pathologische Geschehen nach unseren Darlegungen nicht zwangloser durch das direkte Angreifen der Noxe an der Kapillarwand erklärte.

Es erübrigt noch, mit wenigen Worten, ohne auf Details einzugehen, die Prinzipien für die Behandlung der peritonitischen Kreislaufstörung an Hand unserer Versuchsergebnisse zu besprechen.

Aus unseren Untersuchungen geht ohne Zweifel hervor, daß nicht zentral, sondern peripher angreifende Mittel es sein müssen, mit denen wir eine rationelle Therapie toxischer Blutdrucksenkungen betreiben. Mittel wie Coffein und Koriomyrtin, die den Gefäßtonus vom Zentrum aus erhöhen, können nur in den Anfangsstadien der Vergiftung wirksam sein, so lange die Blutleere des Zentralnervensystems noch keine hohen Grade erreicht hat. Später müssen sie versagen. In jedem Stadium des peritonitischen Kollapses dagegen sind die Mittel wirksam, die in der Gefäßwand selbst angreifen. Die experimentelle Prüfung des Adrenalins hat ergeben, daß es in diesem Sinne eine starke, aber nur flüchtige Wirkung besitzt, die jedoch durch kontinuierlichen intravenösen Zufluß des Mittels zu einer kontinuierlichen gemacht werden kann. Eine für die Verhältnisse der peritonitischen Kreislaufstörung wirklich spezifische Ausbalanzierung der Körperblutmasse können jedoch solche rein in der Arterienmuskulatur angreifende Mittel auch nicht bieten. Sie pressen zwar das Blut aus, das sich im Arterienrohr findet, und sie erhöhen den Blutdruck, indem sie dem Herzen größere Widerstände entgegensetzen, bei welchen es die Arterien besser füllen und spannen kann. Das enorme Blutquantum, das entsprechend der Pathologie des Prozesses ins Kapillarsystem abgeflossen ist, ver-

mögen sie jedoch nicht wieder dem Körperkreislauf zuzuführen. Wirklich rationell greifen nur die Mittel an, die das erschlaffte Kapillarnetz selbst zur Konstriktion und damit zur Entleerung bringen, sowie seinen Widerstand in der Zirkulation herstellen. Ein solches Mittel besitzen wir im Baryt. Und nicht ohne eine gewisse Resignation muß hier gesagt werden, daß gerade er bei seinen sonstigen schädlichen Einflüssen auf den Organismus zu therapeutischen Zwecken momentan nicht verwendet werden darf. Es wird weiter von uns untersucht werden, ob sich andere, weniger giftige Agentien finden lassen, die uns gestatten, die Resultate dieser experimentellen Untersuchung auch in praktisch brauchbare Werte umzusetzen. Für das Verständnis des Zustandekommens der ominösen septischen Kreislaufstörung dürften diese Versuche jedoch auch so genügend von Interesse sein, daß es gerechtfertigt erscheint, sie an dieser Stelle mitzuteilen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse dieser Arbeit Herrn Prof. Jacobj, in dessen Institut die Versuche ausgeführt sind, herzlich zu danken für das große Interesse, das er diesen Untersuchungen jederzeit entgegengebracht hat, und für die liebenswürdige Unterstützung, mit der er mir jederzeit geholfen hat, die für den Gynäkologen ungewohnten Schwierigkeiten des pharmakologischen Arbeitens zu überwinden.