

VII.

Aus dem pharmak. Institute von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck.

Von

Prof. Dr. R. Gottlieb.

Assistent des Instituts.

(Mit 3 Curven.)

Die Studien über die Physiologie der Nebennieren haben in jüngster Zeit zur Erkenntniss der ungemein energischen Wirkung geführt, welche die intravenöse Injection von Nebennierenextracten auf den Blutdruck der Warmblüter äussert. Diese Wirkung wurde fast gleichzeitig von Szymonowicz und Cybulski¹⁾ und von Oliver und Schäfer²⁾ beschrieben. Sie ist an die Marksubstanz der Nebennieren gebunden und die Untersuchungen von Fraenkel³⁾ haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der Extracte parallel geht mit dem Auftreten gewisser Farbenreactionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid u. s. w.), und das active Princip somit identisch sein dürfte mit einer nur im Marke enthaltenen Substanz, die durch jene eigenthümlichen Farbenreactionen die Aufmerksamkeit der Forscher (Virchow, Arnold) seit Vulpian auf sich gelenkt hat. Eine Isolirung der dialysirenden, in Wasser und wässrigem Alkohol ungemein leicht löslichen Substanz in chemisch-reinem Zustande ist bisher nicht gelungen. Aber schon Fraenkel spricht die Vermuthung aus, dass es sich um ein Derivat des Brenzcatechins handelt, und vor Kurzem gelang es Mühlmann⁴⁾, Brenzcatechin als Spaltungsproduct nachzuweisen.

Die intravenöse Injection der Extracte ruft nun, wie Cybulski und Oliver und Schäfer fanden, an allen Versuchsthieren eine sehr

1) Wiener med. Wochenschr. 1896. Nr. 6. Sitzungsberichte der Akademie d. Wissenschaften in Krakau 1895.

2) Journal of Physiology. Vol. XVIII. 1895.

3) Wiener med. Blätter. 1896. Nr. 14—16.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 26.

intensive, aber dabei auffallend flüchtige Blutdrucksteigerung hervor. Ich benutzte zu meinen Versuchen wässrige Extracte von getrockneten Nebennieren vom Schweine, die ich 1 : 10 Theilen Wasser frisch bereitete, und verwandte hauptsächlich Kaninchen als Versuchsthiere. Etwa 10 Secunden nach der Injection beginnt der Blutdruck plötzlich anzusteigen und erreicht schon nach wenigen Secunden (5—8 Secunden) sein Maximum (bei Kaninchen meist Werthe um 200 mm Hg), verharret dann einige Zeit (2—3 Minuten) auf der Höhe und sinkt dann im Verlaufe von 10—15 Minuten allmählich zum anfänglichen Werthe ab. Bei künstlich herabgesetztem Blutdruck konnte ich aber sehr häufig eine viel längere Dauer der Wirkung (bis etwa 30 Minuten) beobachten. Nach dem Ablaufe der Drucksteigerung kann man den Versuch mit dem gleichen Erfolge noch mehrmals wiederholen und dementsprechend auch durch öftere Injection kleinerer Mengen den Blutdruck längere Zeit über der Norm erhalten. Zugleich mit dem Ansteigen des Blutdruckes macht sich eine Pulsverlangsamung geltend, die auf der Höhe der Wirkung in Beschleunigung des Pulses umschlägt; da die Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Atropin oder Vagusdurchschneidung ausbleibt, so ist sie auf Beeinflussung des Vaguscentrums zu beziehen (Cybulski, Oliver und Schäfer).

Bei Injection in das Gefässsystem werden die geschilderten Erscheinungen schon durch sehr kleine Mengen, durch wenige Zehntelkubikcentimeter eines wässrigen Extractes 1 : 10 hervorgerufen. Merkwürdiger Weise bleiben aber dieselben Extracte, subcutan injicirt, fast wirkungslos; in meinen Versuchen machte sich nach der 20- bis 40fachen subcutan oder intraperitoneal einverleibten Gabe nur eine geringe Tendenz des Blutdruckes zur Steigerung bemerkbar. Per os sind die Extracte völlig wirkungslos. Diese Unwirksamkeit subcutaner Gaben, sowie die Flüchtigkeit der Wirkung auch bei intravenöser Injection haben die Autoren wohl mit Recht auf eine Zerstörung der wirksamen Substanz in den Geweben schliessen lassen, da auch nach Unterbindung der Nierenarterien die Wirkung ebenso flüchtig bleibt (Cybulski).

Nachweis der Herzwirkung beim Warmblüter.

Kommt die Drucksteigerung durch Nebennierenextracte nun durch centrale Ursache, durch Erregung des vasomotorischen Centrums zu Stande, oder ist sie die Folge peripherer Beeinflussung der Gefässweite und der Herzthätigkeit? Ueber diese Frage nach dem Angriffspunkte der Wirkung herrschte zwischen den beiden grundlegenden Arbeiten

schroffer Widerspruch. Cybulski und Szymonowicz führten die Drucksteigerung auf Erregung des Gefässnervencentrums zurück; da aber Oliver und Schäfer die Blutdrucksteigerung auch nach Halsmarkdurchschneidung eintreten sahen, hielten sie dieselbe mit Recht für peripher. Mehrere Untersucher aus jüngster Zeit, Velich¹⁾, Biedl²⁾ und Fraenkel (a. a. O) haben diesen Versuch der englischen Autoren mit dem gleichen Erfolge wiederholt und erhielten nach Halsmarkdurchschneidung auch dann Blutdrucksteigerung, wenn sie durch vorherige Ausbohrung der Medulla und des Rückenmarkes die Betheiligung von unterhalb des Halsmarkes gelegenen Centren ausgeschlossen hatten. Die Drucksteigerung musste sonach durch periphere Ursachen bedingt sein.

Dieselbe physiologische Analyse der Wirkung durch Ausschluss der vasomotorischen Centren lässt sich bekanntlich auch auf unblutigem Wege durch vollständige Lähmung dieser Centren mittelst Chloralhydrat erreichen.³⁾ Führt man so lange Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis die Gefässnervencentren sich für den Reiz des Erstickungsblutes unerregbar erweisen, und injicirt dann Nebennierenextract, so tritt stets eine sehr ansehnliche Blutdrucksteigerung von 20—30 mm Hg auf 70—80 mm Hg ein, ein neuerlicher Erstickungsversuch steigert aber den Druck nicht weiter. Eine sehr bedeutende Drucksteigerung tritt demnach auch bei völliger Unerregbarkeit der vasomotorischen Centren ein.

Versuch 1.

Kaninchen 1900 g. Narkose durch 1,4 g Chloralhydrat per os. Tracheotomie. Künstliche Respiration.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 53 m bis 5 h 8 m	—	—	Allmähliche Einführung von noch 0,8 g Chloralhydrat in die Vena jugularis.
5 h 8 m	28	34	
5 h 8—9½ m	28—20	12	Erstickung durch 1½ Minuten.
5 h 11 m	26	—	
5 h 12 m	28	36	Injection von 0,2 cem 10 Proc. Nebennierenextract.
5 h 13 m	86	—	
5 h 15 m	78	42	
5 h 18 m	70	41	
5 h 18½ bis 5 h 20 m	70—62	46	Erstickung durch 1½ Minuten.
5 h 22 m	58	36	Allmählicher Abfall des Druckes.

1) Wiener med. Blätter 1896. Nr. 15—21.

2) Verhandlungen der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 21. Febr. 1896.

3) v. Mering, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III.

Die Blutdrucksteigerung kann somit von einer Erregung des Gefässnervencentrums allein nicht abhängig gemacht werden, denn nach völliger Lähmung desselben durch Chloralhydrat tritt die Steigerung relativ nicht weniger intensiv auf. Aber auch gegen eine Mitbetheiligung dieser Centren an der Wirkung des Nebennierenextractes spricht die Erfahrung, dass man am chloralisirten Thiere ein Wiederauftreten der vasomotorischen Erregbarkeit nach der Injection dieser Extracte niemals beobachten kann, während nach anderen Substanzen, die, wie z. B. Campher, erregend auf das vasomotorische Centrum einwirken, das letztere auf der Höhe der Wirkung wieder erregbar werden kann, so dass der Erstickungsreiz vorübergehend wieder wirksam wird (Alexander-Lewin)¹⁾.

Die Blutdrucksteigerung beruht demnach unstreitig auf einer peripheren Wirkung auf Herz und Gefässe. Oliver und Schäfer stellen vor Allem eine periphere Contraction der Gefässmusculatur in den Vordergrund. Sie haben die Verengerung der kleinsten Gefässe während der Drucksteigerung an inneren Organen (Niere, Milz), sowie an den Extremitäten plethysmographisch nachgewiesen und konnten zugleich auch eine Verstärkung der Herzthätigkeit am blossgelegten Herzen beobachten. Da sie fanden, dass auch die Leistung der Muskeln unter dem Einfluss der Nebennierenextracte eine Steigerung erfährt, so betrachten sie auch die Erscheinungen bei der Blutdrucksteigerung als eine musculäre Wirkung, die in erster Linie durch Beeinflussung der Gefässmusculatur aber auch des Herzens selbst zu Stande kommt.

Für eine pharmakologische Charakterisirung der Wirkung schien es nun wünschenswerth, zu ermitteln, in wie weit auch bei Ausschluss der peripheren Gefässverengerung eine Blutdrucksteigerung zu beobachten ist, welcher Antheil an derselben also dem Herzen allein zukomme. Der Nachweis einer solchen directen Herzwirkung beim Warmblüter ist bisher überhaupt noch nicht einwandfrei erbracht. Denn Oliver und Schäfer konnten zwar eine Verstärkung der Herzcontractionen beobachten; da sie aber am nicht chloralisirten Thiere arbeiteten und hier durch die Verengerung der kleinsten Gefässe bei der Injection von Nebennierenextract gleichzeitig eine Erhöhung der peripheren Widerstände stattfindet, so ist die verstärkte Herzarbeit keine eindeutige Erscheinung.

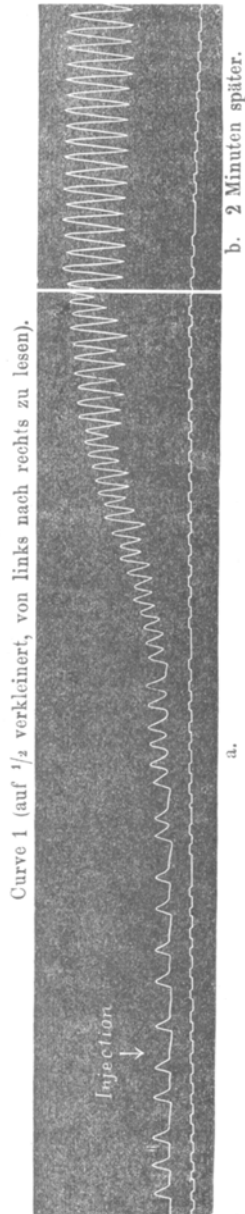
Obgleich es nun schwierig ist, den Einfluss des Herzens und den einer peripheren Gefässverengerung auseinander zu halten, so kommt

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. S. 226.

man doch auch dieser weiteren Analyse der Wirkung mit Hilfe des Chloralhydrates näher. Denn führt man so lange Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis die Gefässe ad maximum erweitert sind, und der minimale Blutdruck von 10—20 mm Hg ausschliesslich durch die Herzkraft erhalten wird, so ist in diesem Zustande tiefster Chloralisierung eine Wiederverengerung der vollständig gelähmten Gefässe nicht wahrscheinlich. Die grossen pulsatorischen Schwankungen, welche das Anfangs noch gut arbeitende Herz in dem gänzlich erschlafften Gefässsystem erzeugt, werden bei fortgesetzter Chloralzufuhr kleiner, und die Pulse seltener. Intravenöse Injection von Nebennierenextract steigert aber auch in diesem Zustande den Blutdruck noch bis zu sehr ansehnlichem Werthe, z. B. von 15 auf 70 mm Hg. Ein an der Niere angelegtes Roy'sche Onkometer zeigt während dieser bedeutenden Blutdrucksteigerung im Gegensatze zum Versuche am leicht chloralisirten Thiere keine Gefässverengerung mehr an. Wenn sich aber selbst andere Gefässgebiete anders verhalten sollten, und die Wiederverengerung einzelner Gebiete auch bei tiefster Chloralisierung nicht mit völliger Sicherheit auszuschliessen wäre, die Steigerung der Herzkraft macht sich in diesen Versuchen auch dadurch untrüglich geltend, dass die durch fortgesetzte Einführung von Chloralhydrat klein gewordenen Pulse an Grösse ungemein zunehmen und oft ganz enorme pulsatorische Schwankungen durch Steigerung des Pulsolumens zu Stande kommen. Die nebenstehende Curve 1 giebt ein Bild dieser Wirkung.

Versuch 2.

Kaninchen von 1800 g, Carotis mit dem Manometer verbunden. Eine Venencanüle in der Vena jugularis ext. ist mit einer Bürette verbunden, aus der von 10 h. 30 m. bis 11 h. 4 m. allmählich 24 cem 5 proc. Chloralhydratlösung eingeflossen sind. Tracheotomie, künstliche Respiration.



Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Höhe der Pulsweite in mm Hg	Bemerkungen
11 h 4 m	24	12	12—14	Zufuhr von Chloralhydrat abgebrochen.
11 h 6 m	22	12	11—12	
11 h 7 m	15	—	5—6	
				Injection von 0,3 cem 10 Proc. Nebennierenextract.
11 h 7½ m	56	8	28	
11 h 8 m	70	17	22	
11 h 15 m	64	21	16	
11 h 20 m	54	21	4—6	
11 h 30 m	32	18	6	
				Allmähliches Absinken des Druckes.

Solche Versuche zeigen, dass das Herz bei der Blutdrucksteigerung durch Nebennierenextracte nicht bloß theilhaftig ist, wie schon die Beobachtungen von Oliver und Schäfer lehrten, sondern dass die Steigerung der Herzthätigkeit wohl den wesentlichsten Factor der Wirkung darstellen dürfte. Diese directe Beeinflussung der Herzthätigkeit erinnert beim Warmblüter an die Wirkung der Substanzen der Digitalingruppe. Im Gegensatz zu stärkeren Digitalingaben folgt aber auf die Steigerung der Herzthätigkeit auch bei öfters wiederholten Injectionen von Nebennierenextract nicht Lähmung des Herzens, und nach dem Anstieg des Blutdruckes fällt derselbe niemals unter den früheren Werth. Die energische Herzwirkung erweist sich also in diesem Sinne als ungefährlicher.

*Ueber Wiederbelebung des Warmblüterherzens durch
Nebennierenextract.*

Die intensive und dabei unschädliche Steigerung der Herzthätigkeit in diesen Fällen legte mir den Gedanken nahe, ob es durch Nebennierenextract nicht gelingt, die Herzthätigkeit auch in solchen Zuständen noch zu heben, wo sie dem Erlöschen bereits nahe ist und wir kein anderes Mittel kennen, Herzschlag und Leben länger zu erhalten. Zum Zwecke solcher Versuche führte ich immer weiter Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis auch die motorischen Ganglien des Herzens einer Narkose verfallen, und das Herz seine Thätigkeit einzustellen beginnt. Die Pulse werden dann immer kleiner, sie werden arhythmisch und lassen endlich diastolische Stillstände zwischen sich. Injicirt man in diesem Momente Kochsalzlösung oder etwa Digitalinsubstanzen in das Venensystem, so kann damit dem unmittelbar bevorstehenden Herzstillstande nicht mehr vorgebeugt werden. Injicirt man aber Nebennierenextract, so beginnt das Herz nach 10—20 Secunden wieder frequenter und wieder rhythmisch zu arbeiten, die Pulse werden gross und der Blutdruck steigt in überraschend

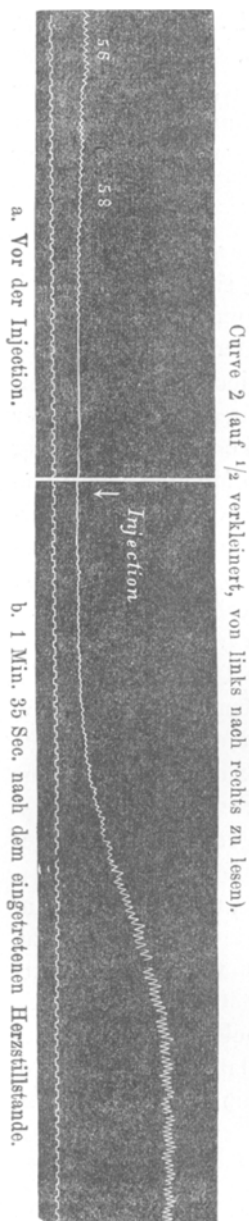
kurzer Zeit auf verhältnissmässig bedeutende Höhe. Ist das Herz so vor dem drohenden Stillstand gerettet worden, so bleibt es meist 20—30 Minuten lang in guter Thätigkeit und erst, wenn nach der flüchtigen Wirkung der Nebennierensubstanz das Chloralhydrat wieder die Oberhand gewinnt, erlahmt die Herzthätigkeit wieder, kann aber durch eine zweite Injection von Neuem gesteigert und stundenlang erhalten werden.

Aber selbst dann, wenn der Ventrikel fast völlig stillsteht, d. h. wenn seine Bewegungen so schwach sind, dass sie sich kaum mehr auf das Hg-Manometer übertragen und am geöffneten Thorax durch Beobachtung des blossgelegten Herzens nicht mehr wahrnehmbar sind, gelingt es noch, durch Injection von Nebennierenextract das Herz zu neuer Thätigkeit anzuregen, solange der Herzmuskel genügend erregbar ist. Diese Wiederbelebung des Herzens kann auffallend lange, bis etwa 5 Minuten nach dem durch Chloralhydrat eingetretenen Herzstillstand bewerkstelligt werden, wenn man durch Compression des Thorax oder Massage des Herzens die Wirkung der Injection unterstützt. Zwar gelingt es in einzelnen Fällen nach dem durch Chloralhydrat herbeigeführten Herztode auch durch die von Boehm ¹⁾ bei der Kalivergiftung und beim Chloroformtode des Herzens studirte Wirkung der Thoraxcompression allein ein Wiederauftreten von Pulsen zu erzielen; unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen blieben dieselben aber stets so schwach, dass sie die Quecksilbersäule des Manometers eben nur in Bewegung zu setzen vermochten, und überdauerten die Wiederbelebungsversuche nur ganz kurze Zeit. Nach vorheriger Injection von Nebennierenextract genügen hingegen selbst 1—5 Minuten nach den letzten spontanen Pulsen nur wenige Thoraxcompressionen, um neue Pulse anzuregen, und dieselben nehmen so rasch an Energie und Frequenz zu, dass der Blutdruck in überraschend kurzer Zeit von $\frac{1}{2}$ —1 Minute nach Wiederbeginn der Herzschläge bis zu 50—60 mm Hg ansteigt. Von 17 derartigen Versuchen misslang die Wiederbelebung des Herzens nur in 2 Fällen, in denen das Herz durch allzu langdauernde Chloralisierung (2—3 Stunden) schon zu stark geschädigt war. Zwei Versuchsbeispiele mögen hier folgen.

Versuch 3 (Curve 2).

Kaninchen von 1500 g Gewicht. 3 h. 30 m. durch 1,1 g Chloral narkotisirt, Carotis mit dem Manometer verbunden. Tracheotomie, künstliche Respiration.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 68.



Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
4 h 20 m bis	—	Allmähliche Injection von 0,7 g Chloralhydrat (3 Proc.) in die Vena jugularis.
4 h 50 m	—	
4 h 50 m	30	
4 h 54 m	20	
4 h 56 m	18	Herzbewegungen an der Curve kaum mehr sichtbar.
4 h 58 1/2 m	—	
4 h 58 1/2 m bis 5 h	11	Während 1 Min. 35 Sec. verzeichnet der Schwimmer eine fast völlig gerade Linie ohne Erhebungen.
5 h — m	Inject.	5 Sec. nach der Injection sind die ersten schwachen Pulse sichtbar, 45 Sec. nach derselben beträgt der Blutdruck
5 h 1 m	60	weiter allmähl. Absinken des Druckes.
5 h 5 m	52	
5 h 10 m	40	
5 h 15 m	28	

Versuch 4.

Kaninchen 1200 g. Carotis mit dem Manometer verbunden, Tracheotomie und künstliche Respiration.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 30 m bis	—	Allmähliche Einführung von 17,7 cem 5 Proc. Chloralhydrat = 0,855 g in die Vena saphena
11 h 59 m	—	
11 h 59 m	10	
11 h 59 1/2 m bis 12 h 3 m	—	werden die letzten Pulse gezeichnet. Es folgt hierauf durch 3 Min. 20 Sec. vollständiger Herzstillstand.
	—	während desselben 8—10 kräftige Thoraxcompression, dennoch bleibt der Herzstillstand bestehen.
12 h 3 m	—	Injection von Nebennierenextract 0,5 cem 10 Proc. 25 Sec. später eine Thoraxcompression, worauf der Schwimmer nicht mehr zur Abscisse abfällt. Der Blutdruck steigt bei kräftigen Pulsen nach 40 Sec. auf
12 h 4 m	62	weiter allmähl. Abfall des Blutdruckes.
12 h 6 m	58	
12 h 10 m	50	
12 h 15 m	42	

Intravenöse Injection von Nebennierenextract ist somit auch nach minutenlangem, fast völligem Stillstand im Stande, das Herz zu energischen und frequenten Pulsen anzu-

regen und den fast zur Abscisse gesunkenen Blutdruck auf einen relativ hohen Werth zu heben, auf dem derselbe dann lange Zeit verharren kann. Für den Hund sind solche lebensrettende Gaben unschädlich. Wenn es sich auch am Menschen zeigen sollte, dass die Injection kleinster Dosen von Nebennierenextract ohne ernstere Vergiftungserscheinungen ertragen wird, so erhellt die Bedeutung der Nebenniere für die Therapie von selbst. Denn in manchen Zuständen von Herzcollaps kommt es ja nur darauf an, das Herz über einen vorübergehenden gefahrdrohenden Moment hinwegzubringen, um das Leben zu erhalten. Ein solcher Fall wäre z. B. der drohende Herztod in der Chloroformnarkose; denn in diesem Falle befindet sich das Herz vorübergehend bis zur Austreibung des an Chloroform zu reichen Blutes in einem ähnlichen Zustande, wie er in den mitgetheilten Experimenten durch Chloralhydrat für längere Zeit herbeigeführt ist. Mit deriedereinsetzenden Herzthätigkeit wird auch die Gefahr durch Austreibung des chloroformhaltigen Blutes beseitigt. In der That gelingt es auch an Kaninchen, wenn durch bruske Chloroformeinathmung Herzstillstand eingetreten ist, den Blutdruck durch Nebennierenextract wieder in wenigen Minuten nicht blos zur Norm, sondern sogar über dieselbe zu steigern.

Ueber den Angriffspunkt der Wirkung im Herzen.

Bei einer so energischen Beeinflussung der Herzthätigkeit entsteht naturgemäss die Frage, an welchen Theilen des Herzens die wirksame Substanz angreife. Als Versuchsobject für die Untersuchung dieser Frage konnte vorerst nur das Froschherz in Betracht kommen; dabei machte sich aber der Umstand unangenehm geltend, dass das Froschherz der Wirkung der Nebennierenextracte gegenüber sich als weit unempfindlicher erwies, und bei der Anwendung relativ grösserer Gaben auch die Unreinheit der angewandten Extracte weit stärker in den Vordergrund trat, als bei den geringen am Warmblüter bereits wirksamen Gaben.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche die Erscheinungen am Blutdruck des Warmblüters nach Nebennierenextract und nach den Substanzen der Digitalisgruppe darbieten — Blutdrucksteigerung und Beeinflussung des Vaguscentrums, Drucksteigerung und Vergrösserung des Pulsvolumens am tief chloralisirten Thiere sind beiden Wirkungen gemeinsam —, lag es am nächsten, an einen den Digitalissubstanzen analogen Angriffspunkt der Wirkung zu denken. Oliver und Schäfer haben ja auch, wie schon erwähnt, die Wirkung der Nebennierenextracte auf eine Beeinflussung der Musculatur, und zwar in erster Linie

der Gefässe, aber auch des Herzens selbst zurückgeführt. Sie stützen sich dabei unter Anderem auf einen Versuch, in dem sie bei der Durchströmung der Herzspitze mit Ringer'sche Flüssigkeit vorübergehenden systolischen Stillstand beobachtet haben. Nach meinen eigenen zahlreichen Versuchen tritt jedoch bei intravenöser Einführung der Nebennierenextracte in die Bauchvene des Frosches, ebenso wie an dem am Williams'schen Froschherzapparate arbeitenden Herzen niemals systolischer Stillstand ein. Es muss sich demnach um eine von der der Digitalissubstanzen grundverschiedene Wirkung handeln.

Injectirt man Nebennierenextract in die Bauchvene des Frosches, so entsteht schon nach den kleinsten Gaben (0,1—0,2 ccm) ein eigenartiger Zustand von Herzperistaltik. Dieselbe unterscheidet sich aber sehr wesentlich von der nach den Substanzen der Digitalingruppe auftretende Peristaltik; denn hier handelt es sich nicht um unvollständige Diastole, das Herz ist vielmehr gross, diastolisch, und dabei ziehen mächtige, unregelmässige Contractionswellen über den Ventrikel hin. Zwischen diesen kräftigen, aber ungeordneten Herzcontractionen treten dabei sehr häufig vorübergehende, diastolische Stillstände des Herzens auf. Der Versuch am Williams'schen Apparate zeigt, dass in diesem Stadium unregelmässiger Contractionen das Pulsvolum zugenommen hat, obgleich das Herz sich nicht vollständig entleert. Der peristaltische Charakter der Herzthätigkeit bleibt nach der Injection längere Zeit (15—20 Minuten) bestehen und verschwindet dann allmählich, um dem normalen Typus der Contractionen Platz zu machen. Die ausführlichere Schilderung dieser Erscheinungen, deren Deutung ungemein schwierig ist, kann ich hier übergangen, da in diesen Versuchen ein Aufschluss über den Angriffspunkt der Reizwirkung im Herzen nicht gewonnen wurde.

Dass aber eine solche Reizwirkung auch beim Froschherzen besteht, geht auf das Deutlichste daraus hervor, dass der Muscarinstillstand durch Nebennierenextract in der für Erregungsmittel des Herzens charakteristischen Weise vorübergehend aufgehoben wird.

Versuch 5.

Rana temporaria, Herz freigelegt, Cantile in die Bauchvene eingebunden.

Zeit	Zahl der Pulse in Min.	Bemerkungen
11 h 40 m	52	Einen Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens gebracht.
11 h 47 m	0	Muscarinstillstand vollständig.
11 h 48 m	—	Injection von 0,3 ccm Nebennierenextract 10 Proc. in die Bauchvene.

Zeit	Zahl der Pulse in Min.	Bemerkungen
11 h 50 m	36	Kräftige, aber peristaltische Contractionen des Ventrikels allein, Vorhöfe schlagen kräftig mit.
11 h 52 m	42	
11 h 59 m	16	
12 h 7 m	6	Muscarinstillstand beginnt wieder einzutreten. Nach einigen Tropfen 1 pro mille Atropin aufs Herz.
12 h 8 m	48	

Die Frage, ob der Angriffspunkt dieser Reizwirkung der Herzmuskel oder die Ganglien des Herzens sind, konnte durch Versuche zur Entscheidung gebracht werden, bei denen ich die von den Venensinus ausgehenden Bewegungsimpulse durch die sogenannte erste Stannius'sche Ligatur ausschloss. Trennt man den Ventrikel durch diese Ligatur von der nervösen Verbindung mit den motorischen Ganglien des Sinus ab, so steht bekanntlich auch nach Lösung der Ligatur der ganze Rest des Herzens still. Auf jeden Reiz an der ganglienfreien Herzspitze antwortet der Ventrikel dann mit einer Contraction, und es lässt sich leicht feststellen, bei welcher Stromstärke der elektrische Reiz auf den ganglienfreien Muskel vor und nach der Application des Giftes eine Contraction auslöst. Es stellte sich heraus, dass die Muskeleerregbarkeit nach Injection von Nebennierenextract etwas herabgesetzt war. Gleichzeitig begann aber nach der Injection der bis dahin infolge der ersten Stannius'sche Ligatur stillstehende Ventrikelrest rhythmisch und frequent zu schlagen, und alle weiteren Versuche haben bestätigt, dass wir in der intravenösen Injection einer kleinen Menge von Nebennierenextract ein sicheres Mittel haben, den Ventrikel wieder zum rhythmischen Schlagen zu bringen, wenn derselbe durch erste Stannius'sche Ligatur von den motorischen Ganglien des Sinus abgetrennt stillsteht. Die Erscheinungen lassen sich am besten mittelst der Engelmann'schen Methode am suspendirten Herzen registriren, wie dies an der zu Versuch 6 gehörigen auf S. 111 stehenden Curve ersichtlich ist. Bei 4 setzen die Ventrikelpulse sogleich nach der Injection ein, der Ventrikel pulsiert dabei in frequenten und rhythmischen Schlägen, aber sein Rhythmus ist vollständig unabhängig von dem der Sinuspulsationen, die als kleinere Erhebungen an der Curve ausgeprägt sind. Nach einer längeren Reihe von Ventrikelpulsen tritt dann vorübergehender diastolischer Stillstand des Herzens ein, doch beginnt das Herz (bei 6 in der Curve) stets wieder spontan zu schlagen, und dieser Wechsel von frequenten Pulsreihen und dazwischen geschobenen diastolischen Stillständen wiederholt sich immer von Neuem, bis die Reizwirkung

des Giftes vorübergeht, und der Ventrikel wieder völlig stillsteht. Eine neue Injection ruft dann wieder die gleichen Erscheinungen hervor. Reizt man dabei während eines diastolischen Stillstandes die Herzspitze, so ruft der mechanische Reiz nicht bloß eine, sondern eine ganze Reihe von Contractionen hervor.

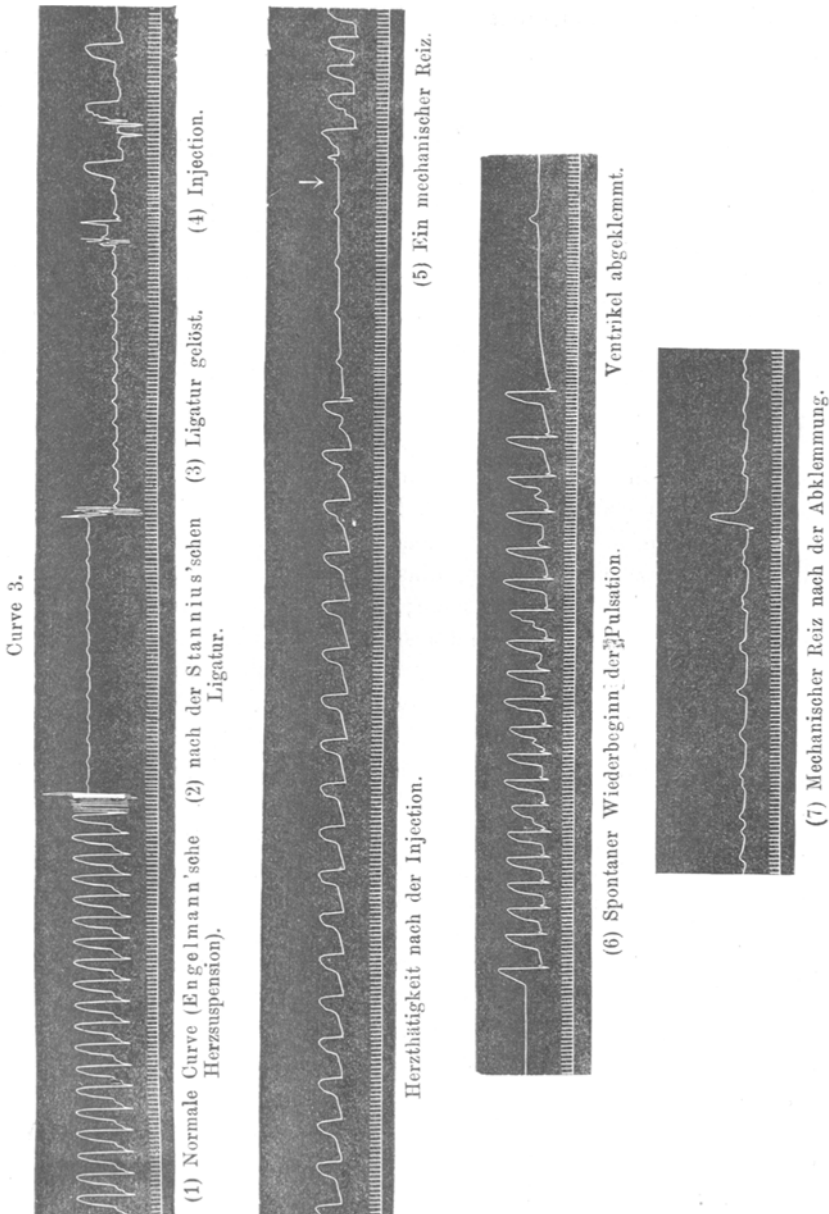
Versuch 6 (Curve 3).

Grosse Esculenta. 1 mg Atropin vor dem Versuche in den Schenkel-lymphsack. Eine Seidenschlinge zwischen Sinus und Vorhöfen mit Umgehung der Aorta angelegt. Canüle in die Bauchvene eingebunden, Herz nach Engelmann suspendirt.

- 4 h. 3 m. Erstes Curvenstück geschrieben, normale Curve des suspendirten Herzens (1).
- 4 h. 4 m. Erste Stannius'sche Ligatur angezogen.
- 4 h. 4—12 m. Stillstand des Ventrikels, Sinuspulsationen dauern fort (2).
- 4 h. 12 m. Ligatur wird wieder gelöst (3).
- 4 h. 12—15 m. Stillstand des Ventrikels dauert fort. Jeder Reiz an der Herzspitze ruft eine Contraction hervor.
- 4 h. 15 m. Injection von 0,5 ccm Nebennierenextract in die Bauchvene.
- 4 h. 15—16 m. Nach der Injection lebhaftes, rhythmisches Schlagen des Ventrikels über eine Minute (circa 40 Ventrikelpulse in 1 Minute) (4).
- 4 h. 16—25 m. Reihen von 14—20 Ventrikelpulsen wechseln mit diastolischen Stillständen; jeder Reiz während der letzteren ruft eine Reihe von Pulsen hervor (5).
- 4 h. 26 m. Auf eine zweite Injection von 0,3 ccm Nebennierenextract erfolgt wieder 1 Min. 50 Sec. lang ununterbrochenes Schlagen des Ventrikels. Während desselben wird der Ventrikel von den Atrioventricularganglien abgeklemt.
- 4 h. 28 m.
- 4 h. 29—31 m. nur das nicht abgeklemmte Ventrikelstück mit den Atrioventricularganglien pulsirt weiter, und mechanischer Reiz an der Herzspitze ruft nur eine Contraction hervor (7).

Wie ist nun diese auffallende Wirkung zu deuten? Nach allgemeiner Annahme sind zwar die Ganglien im Venensinus das einzige Bewegungscentrum des Herzens, welches dasselbe zu automatischer Thätigkeit befähigt; aber auch unterhalb der ersten Stannius'schen Ligatur sind ja noch Ganglien vorhanden, die Bidder'schen oder Atrioventricularganglien und die allgemeine Annahme geht dahin, dass dieselben ein accessorisches Centrum bilden, das zwar zur Automatie nicht befähigt ist, aber bei stärkeren Reizen in Thätigkeit gerathen kann. Auf der Reizung dieser Ganglien beruht ja der Erfolg der zweiten Stannius'schen Ligatur an der Atrioventriculargrenze,

nach deren Anlegung der Ventrikelrest wieder längere Zeit rhythmisch zu pulsiren vermag. Gerade so wie diese zweite Stannius-



sehe Ligatur wirkt aber die Injection von Nebennierenextract, und aus diesem Verhalten geht wohl mit Sicherheit hervor, dass es sich um

eine chemische Reizung dieser motorischen Ventrikelganglien handelt. Dass die Reizbarkeit der Ventrikelmusculatur dabei nicht zugenommen hat, geht aus dem einfachen Versuche hervor, dass nach Abklemmung der Atrioventricularganglien der Ventrikelrest auch nach Nebenniereninjection stillsteht, und nunmehr jeder mechanische Reiz wieder nur eine Contraction auslöst.

Durch diese Versuche erscheint erwiesen, dass Nebennierenextract am Froschherzen die Erregbarkeit des Herzmuskels nicht steigert, aber einen ungemein energischen Reiz für motorische Gangliengruppen darstellt. Durch eine solche Reizung der Bidder'schen Ganglien wird der Effect der ersten Stannius'schen Ligatur aufgehoben. Nach Abtrennung der Bidder'schen Ganglien durch Ligatur oder Schnitt verhält sich die ganglienfreie Herzspitze aber ganz normal, ja ihre Erregbarkeit ist eher herabgesetzt.

Ob auch andere Gangliengruppen im Herzen, insbesondere die Sinusganglien in gleicher Weise gereizt werden, wie sich dies für die Bidder'schen Ganglien erweisen liess, müssen noch weitere Untersuchungen lehren. Vielleicht bringen dieselben auch eine Aufklärung für die bis jetzt räthselhaften, diastolischen Stillstände während der Wirkung der Nebennierenextracte; dieselben treten auch nach Atropinisirung des Herzens ein und lassen vielleicht an eine Reizung von im Ventrikel gelegenen Hemmungscentren denken. Jedenfalls dürfte es für die Herzphysiologie ein Gewinn sein, in den Nebennieren ein Gift zu kennen, das die Erregbarkeit intracardialer Gangliengruppen in so intensiver Weise beeinflusst, und ich beabsichtige, in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kaiser, dessen Hülfe ich mich auch bei diesen Froschherzversuchen zu erfreuen hatte, diese Verhältnisse näher zu verfolgen.

Wenn es erlaubt ist, die klaren Versuchsergebnisse beim Froschherzen auf das Warmblüterherz zu übertragen, so wäre auch hier nicht eine Muskelwirkung, sondern eine Beeinflussung gangliöser Apparate anzunehmen. Am nicht chloralisirten Thiere ist nach den Beobachtungen von Oliver und Schäfer die Gefässverengung bei Injection von Nebennierenextract festgestellt. Wenn man nun mit der Mehrzahl der Autoren periphere Ganglien für die Gefässinnervation annimmt, so würde man zu einer einheitlichen Auffassung der ganzen Blutdruckwirkung gelangen; im Gegensatze zu der musculären Theorie von Oliver und Schäfer wäre die Blutdrucksteigerung dann zurückzuführen auf eine specifische Einwirkung des Giftes auf die Erregbarkeit intracardialer motorischer Ganglien und jener peripheren Gefässganglien, welche die Gefässweite beherrschen.