VIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Bedeutung der Bestandteile der Ringerschen Lösung für die Gefäßerregbarkeit überlebender Organe.

Von

Dr. Albert K. E. Schmidt.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die Versuchsreihe, über die hier berichtet wird, sollte zur Klärung der Frage beitragen, wie die Gefäße durch die Kationen von Alkali- und Erdalkalisalzen beeinflusst werden. Dabei ergaben sich auch Hinweise auf die Bedeutung der Hydroxylionen für die Gefäßerregbarkeit.

Methode.

Die Versuche wurden an überlebenden Kalt- und Warmblüterorganen mittels der Durchströmungsmethode vorgenommen. Zu Versuchen am Frosch diente das Læwen-Trendelenburgsche Präparat; von Warmblüterorganen benutzte ich insbesondere Extremitäten von Katzen, Kaninchen und Ratten. Der Salzgehalt der Durchströmungsflüssigkeit wurde entweder durch Injektion des zu untersuchenden Salzes in das Zuleitungssystem geändert; oder es wurde von einem bestimmten Zeitpunkt ab aus einem besonderen Reservoir eine Ringersche Flüssigkeit von veränderter Zusammensetzung zugeleitet. Bei der Injektion wurde auf gleichmäßiges Einfließen in die Zuleitungskanüle geachtet (1 ccm in 15 Sekunden), beim Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit eine Unterbrechung des Durchflusses vermieden. Außerdem wurde bei letzterer Methode darauf geachtet, daß die beiden Vergleichslösungen unter gleicher Druckhöhe einströmten. Die Gefäßweite ergab sich aus der aus der Venenkanüle abfließenden Tropfenzahl.

Es wurde beobachtet: 1. welche unmittelbare Wirkung eine Änderung der Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit auf den Gefäßtonus ausübt, und 2. wie sich danach das Reaktionsvermögen

des durchströmten Gefäßgebietes gut abstufbaren Reizen gegenüber ändert. Für die letztere Fragestellung war die Adrenalinempfindlichkeit der beste Maßstab. In weiteren Versuchsreihen wurde auch die Veränderung der Erregbarkeit durch faradische Reizung der sympathischen Fasern festgestellt. In einzelnen Versuchen (mit CaCl_2) prüfte ich auch die Gefäßreaktion auf Coffein und Serunkolloide.

Es wurde mit Sorgfalt darauf geachtet, daß bei Veränderung der Konzentration eines Bestandteiles die übrige Zusammensetzung der Durchleitungsflüssigkeit gleich blieb, soweit eine Abweichung nicht besonders erwähnt ist. Einzelheiten der Versuchsanordnung ergeben sich aus den nachfolgenden Protokollen.

Versuche mit Abänderung der CaCl_2 -Konzentration.

Es wurde zunächst die Wirkung eines erhöhten CaCl_2 -Gehaltes der Ringerschen Flüssigkeit in der Weise geprüft, daß während

Versuch 1 (aus Protokoll 18).

6. V. 1914. Ätherisierte Katze durch Entbluten getötet und sofort mit Ringer durchströmt. Präparation des linken Vorderbeines für Durchströmung. Dauernde Durchströmung mit Ringerscher Lösung. Siehe auch Kurven in Kurve 1.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
4 ^h 55'	Supraren. synthet. 1:2 Mill.	Verengung um 47%
5 ^h 39'	Nach Abklingen der Adrenalinwirkung: CaCl_2 0,01 g Nach Abklingen der unmittelbaren Wirkung auf den Gefäßtonus:	Erweiterung > 20 >
5 ^h 43'	Supraren. synthet. 1:2 Mill.	Verengung > 12 >
5 ^h 54'	, , 1:2 ,	, > 13 >

Kurve 1. Aus Protokoll 18. Unmittelbare Gefäßwirkung und Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration. Versuche an überlebenden Warmblütergefäßen (Katze).

der dauernden Durchströmung mit normalem Ringer Chlorecalcium in die Zuleitungskantile injiziert wurde. Als Reagens für die Erregbarkeit diente Adrenalin.

Zunächst sei die unmittelbare Wirkung der CaCl_2 -Vermehrung auf den Gefäßtonus besprochen, die sich in Versuchsbeispiel 1 als Erweiterung kundgab. Wie in diesem Versuche trat in der überwiegenden Anzahl der Versuche nach Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration Erweiterung des durchströmten Gebietes ein. Dies gilt für das Läwen-Trendelenburgsche Froschpräparat ebenso wie für die Extremitätengefäße der Warmblüter, es gilt in gleicher Weise für Durchströmung mit erhöhter CaCl_2 -Konzentration wie für die Injektion von CaCl_2 bei dauernder Durchströmung mit normalem Ringer. Zum Belege seien beigefügt die Versuchsbeispiele 2 und 3, bei denen der Venenausfluß während der Durchströmung mit normalem Ringer und hernach mit Ringer mit 10facher Erhöhung des CaCl_2 -Gehaltes durch fortlaufende Zählung der Tropfen 5 bzw. 3 Minuten lang bestimmt wurde. In diesen Versuchen mit länger dauernder Vermehrung der CaCl_2 -Konzentration war auch die Gefäß-erweiterung von längerer Dauer. Die Übersicht aller meiner Versuche mit Veränderung der CaCl_2 -Konzentration (32 Versuche) zeigt in 30 Versuchen Erweiterung der Gefäße, während 2 mal Verengering der Gefäße eintrat.

Versuche 2 und 3 (aus Protokollen 136 und 137).

Präparat 1. Frosch (*Rana temporaria*) am 16. X. 1919 präpariert.

2. „ „ „ „ 17. X. 1919 „

Zeit	Präparat	Durchströmungs- flüssigkeit	Druck in cm	Gezählte Tropfen	Tropfen- zahl in der Minute
11 ^h 16'—11 ^h 21'	1	Normaler Ringer mit 0,024% CaCl_2	37	203	41
11 ^h 26'—11 ^h 31'		Ringer mit 0,24% CaCl_2	37	220	46
10 ^h 13'—10 ^h 16'	2	Normaler Ringer mit 0,024% CaCl_2	31	86	29
10 ^h 21'—10 ^h 24'		Ringer mit 0,24% CaCl_2	31	128	43

Bei vorübergehender Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration durch einmalige Injektion von 0,01 g CaCl_2 war auch die vasodilatatorische Wirkung vorübergehend. Während eine solche vorübergehende Vermehrung der Tropfenzahl bei Injektion in das System den Einwand zuläßt, sie könnte durch Druckerhöhung entstanden sein, ist dieser

Einwand für die Dauerdurchströmung ausgeschlossen, weil beide Durchleitungsflüssigkeiten genau unter dem gleichen Druck standen. Auch bei den Injektionsversuchen spricht gegen eine rein mechanische Deutung, daß schon $\frac{1}{4}$ Minute nach Kontrollinjektionen, die mit normaler Ringerlösung unter den gleichen Kautelen vorgenommen wurden, eine Veränderung der Ausflußgeschwindigkeit nicht mehr bestand.

Völlig konstant war eine Verminderung der Adrenalinempfindlichkeit nach Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration nachweisbar. (In 58 Versuchen positives Ergebnis.) Bei Injektionsversuchen (0,01 g CaCl_2) war sie etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang herabgesetzt, bei Dauerdurchströmung mit einer Flüssigkeit mit einem erhöhten CaCl_2 -Gehalt während dieser Zeit und mit um so längerer Nachwirkung, je länger die vermehrte CaCl_2 -Konzentration eingewirkt hatte. Als Versuchsbeispiel kann Versuch 1 dienen, bei welchem die durch die gleiche Adrenalinmenge ausgelöste Verengung noch $\frac{1}{4}$ Stunde nach Injektion von CaCl_2 bedeutend herabgesetzt war und nur noch 13 gegenüber 45% bei normalem Ringer betrug.

Als weiteres Beispiel bringe ich den Injektionsversuch 4, bei dem die Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Änderung des CaCl_2 -Gehaltes auch beim Kaltblüter nachgewiesen wird. In

Versuch 4 (aus Protokoll 19).

7. V. 1914. Frosch nach Læwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringer durchströmt (s. Kurve 2).

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 13'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengung um 87%
12 ^h 20'	CaCl_2 0,01 g	Erweiterung > 25 >
12 ^h 22'	Supraren. synthet. 1:3 Mill.	Verengung > 40 >
12 ^h 54'	„ „ 1:6 „	„ > 33 >
1 ^h 12'	„ „ 1:6 „	„ > 37 >

Tropfen i. 15 Sek.

Kurve 2. Aus Protokoll 19. Unmittelbare Gefäßwirkung und Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit durch Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration (am Frosch).

diesem Versuch wurde die Verminderung der Adrenalinempfindlichkeit durch längere Zeit verfolgt. Während sich die Reaktionsfähigkeit der Gefäße nach $\frac{1}{2}$ Stunde noch fast ebenso weit herabgesetzt erwies, wie unmittelbar nach der CaCl_2 -Injektion, war sie nach 1 Stunde schon merklich gestiegen, freilich noch nicht zu ihrem ursprünglichen vor der Applikation von CaCl_2 beobachteten Grad.

Mit den mitgeteilten Beobachtungen stimmt es überein, daß Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration während einer starken Adrenalinwirkung den Krampf der Gefäße lösen kann. Dies veranschaulicht die Kurve 3. Es handelt sich nicht um eine einfache Gegenwirkung der beiden Zusätze, indem die Adrenalinverengung etwa nur um den Betrag verringert worden wäre, der dem erweiternden Effekt der vermehrten CaCl_2 -Konzentration entsprochen hätte; die unmittelbare Wirkung der letzteren betrug sonst immer nur 20—30% und war weit flüchtigerer Natur. Hier ist durch die Lösung des Adrenalinkrampfes durch CaCl_2 eine Erweiterung um 300% für längere Dauer eingetreten. Es muß sich also um ein Unempfindlichwerden des Angriffspunktes der Adrenalinwirkung handeln.

Kurve 3. Aus Protokoll 28.
Wirkung der Erhöhung der
 CaCl_2 -Konzentration wäh-
rend der Adrenalinvasokon-
striktion (am Frosch).

der Gefäße abhängig. Präparate, bei denen man vorher eine sehr intensive Adrenalinempfindlichkeit beobachtet hatte, konnten durch einmalige Injektion von 0,01 g CaCl_2 nur gegen niedrige Konzentrationen von Adrenalin unempfindlich gemacht werden. Zeigten sich die Gefäße eines Präparates jedoch von vorneherein nicht sonderlich ansprechbar, so konnte die erregbarkeitsherabsetzende Wirkung des Calciums ganz besonders deutlich demonstriert werden, ja solche mit Calcium »behandelte« Gefäße reagierten gelegentlich auf Adrenalin überhaupt nicht mehr.

Während in der Regel nach Injektion von Calcium eine Verminderung oder Unterdrückung der Adrenalinvasokonstriktion beobachtet wurde, konnte in zwei Versuchen eine deutliche Umkehr der Adrenalinwirkung festgestellt werden, wie sie nach Applikation von Ergotoxin, Apokodein (Dale), Aconitin und Nikotin (Macht) auftritt. Als Versuchsbeispiel bringe ich die Durchströmung des Vorderteils

einer Ratte (vgl. Versuch 5) von der Aorta aus. Wie an diesem Gefäßgebiet konnte die Umkehr gelegentlich auch an den Hinterextremitäten des Frosches beobachtet werden.

Versuch 5 (aus Protokoll 70).

18. VI. 1914. Ratte, durch Entbluten getötet, vordere Extremitäten und Kopf von der Aorta aus durchströmt. Venenkanüle in Vena cava superior.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 28'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengung um 50%
12 ^h 54'	CaCl ₂ 0,01 g	Erweiterung » 25 »
12 ^h 57'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	» » 25 »

Die geschilderte Herabsetzung der Adrenalinempfindlichkeit, die wir während und nach einer Steigerung der CaCl₂-Konzentration durch Injektion in das System erzeugten, trat auch während einer Dauerdurchströmung mit einer an CaCl₂ angereicherten Ringerschen Lösung ein (s. Versuchsbeispiel 6).

Versuch 6 (aus Protokoll 30).

12. V. 1914. Frosch, nach Læwen-Trendelenburg präpariert, von 11^h 00' an mit normalem Ringer, von 1^h 00' an mit Ringer + 0,24% CaCl₂ durchströmt. Zweimalige Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit bei Durchströmung mit normalem Ringer; bei CaCl₂-reicherem Ringer erweist sich die gleiche Adrenalinmenge als unwirksam.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
b 11 ^h 00'	Ringersche Flüssigkeit	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengung um 50%
12 ^h 35'			
b 1 ^h 00'	Ringer mit 0,24% CaCl ₂	» » 1:6 »	» » 17 »
3 ^h 05'			

Dem Einwand, daß die Adrenalinempfindlichkeit vielleicht mit der Dauer der Durchströmung an sich schon abgenommen hätte, kann durch den Hinweis begegnet werden, daß das Reaktionsvermögen Adrenalin gegenüber an überlebenden Organen lange Zeit konstant bleibt, ja, daß die Präparate nach mehreren Stunden, selbst am 2. und 3. Tage noch empfindlicher werden.

Hatte sich herausgestellt, daß erhöhte CaCl₂-Konzentration die Adrenalinempfindlichkeit herabsetzt, so war bei Versuchen mit Durch-

strömungsflüssigkeiten von vermindertem oder fehlendem CaCl_2 -Gehalt zu erwarten, daß CaCl_2 -Mangel unter sonst gleichen Bedingungen die Adrenalinempfindlichkeit steigerte. In der Tat war dies der Fall. Dies zeigen die beigefügten Versuchsbeispiele 7 und 8.

Versuch 7 (aus Protokoll 145).

Frosch (*Rana temporaria*), nach Läden-Trendelenburg präpariert. Wirkung der Verminderung der CaCl_2 -Konzentration auf die Adrenalinempfindlichkeit.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Geringste wirksame Adrenalinkonzentration
ab 10 ^h 00'	Normaler Ringer (mit 0,024% CaCl_2)	Adrenalin 1:55 Mill. 1:200
10 ^h 45'		
ab 11 ^h 25'	Ca-freier Ringer	
11 ^h 55'		

Versuch 8 (aus Protokoll 90).

Froschpräparat.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
ab 10 ^h 00'	Normaler Ringer	Supraren. synthet. 1:20 Mill. 1:20	Verengung um 10% 38
12 ^h 10'			
ab 12 ^h 15'	CaCl_2 -freier		
2 ^h 16'			

Die an manchen Präparaten mit der Dauer der Durchströmung selbständig auftretende Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit kann zur Erklärung dieses Phänomens nicht herangezogen werden, denn jene tritt erst nach mehreren Stunden oder am folgenden Tag ein. Daß nur Ca-Mangel die Ursache der Erregbarkeitssteigerung war, zeigte sich daran, daß diese durch Anwendung von CaCl_2 -haltiger Durchströmungsflüssigkeit wieder rückgängig gemacht werden konnte. Die Erregbarkeit sank wieder auf normale Werte.

Während im Versuch 7 der Schwellenwert der verengend wirkenden Adrenalinkonzentration aufgesucht wurde, und sich bei CaCl_2 -freiem Ringer etwa 4 mal niedriger erwies als bei normalem Ringer, wurden in Versuch 8 die Ausschläge der Vasokonstriktion auf gleiche Adrenalingaben hin verglichen und bei CaCl_2 -freiem Ringer fast 4 mal so groß gefunden.

Wie Adrenalin schienen auch die Serumkolloide bei erhöhtem CaCl_2 -Gehalt weniger intensiv zu wirken, als bei normaler Ringerdurchströmung. Für Plasma konnte diese Verminderung der Reaktion nicht deutlich erkannt werden, weil die Plasmawirkung bei den angewandten Präparaten überhaupt nur minimale Ausschläge aufwies.

Im Gegensatz zur Adrenalinempfindlichkeit konnte das Reaktionsvermögen des peripheren Vasomotorenapparates Coffein gegenüber durch Variation der CaCl_2 -Konzentration nicht abgeändert werden. Dies macht es wahrscheinlich, daß Adrenalin und Coffein an verschiedenen Angriffspunkten wirken, zu welchem Schluß auch die in einer anderen Versuchsreihe aufgedeckte Tatsache berechtigt, daß Adrenalin die Gefäße überlebender Organe noch zu einem Zeitpunkt verengt, wenn diese durch Coffein nicht mehr ansprechbar sind¹⁾.

Da wir nach zahlreichen anderen Feststellungen anzunehmen haben, daß die verengende Wirkung der Baryumionen auf die Gefäße von einem anderen Angriffspunkt aus erfolgt als die Vasokonstriktion durch Adrenalin, so war nicht zu erwarten, daß Veränderung der CaCl_2 -Konzentration auch die Erregbarkeit der Gefäße durch Baryum in gleicher Weise modifiziere, wie die Adrenalinempfindlichkeit. Daß die Gefäße vor und nach der CaCl_2 -Injektion auf die gleichen Gaben von BaCl_2 mit gleichgroßen Ausschlägen der Verengung antworten, zeigt Versuch 9.

Versuch 9 (aus Protokoll 37).

Frosch (*Rana temporaria*), nach Läden-Trendelenburg präpariert, von 9^h 45' an mit Ringer durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 00'	Baryumchlorid 0,01 g	Verengung um 37%
12 ^h 08'	Calciumchlorid 0,01 »	Erweiterung » 11 »
12 ^h 11'	Baryumchlorid 0,01 »	Verengung » 33 »

In anderen Versuchen wurde die kleinste wirksame Konzentration von BaCl_2 festgestellt und von veränderter CaCl_2 -Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit unabhängig gefunden.

Wie verschieden sich die Gefäße der Baryum- und Adrenalinwirkung gegenüber bei Veränderung der CaCl_2 -Konzentration ver-

1) Schmidt, Beitrag zur Untersuchung peripherer und zentraler Gefäßwirkungen am Frosche. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, 3. u. 4. Heft.

halten, geht aus folgendem Versuchsbeispiel hervor (Versuch 10), in welchem Barytsalze und Adrenalin ohne und mit vorangehender CaCl_2 -Injektion geprüft wurden.

Versuch 10 (aus Protokoll 131).

10. X. 1919. Frosch (*Rana temporaria*), nach Låwen-Trendelenburg präpariert.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
4 ^h 42'	Baryumchlorid 0,01 g	Verengung um 33%
4 ^h 51'	Calciumchlorid 0,01 g	Erweiterung „ 11 „
	Baryumchlorid 0,01 g	Verengung „ 33 „
5 ^h 15'	Adrenalin 1 : 2 Mill.	„ „ 60 „
5 ^h 35'	Calciumchlorid 0,01 g	Erweiterung „ 50 „
	Adrenalin 1 : 2 Mill.	Verengung „ 20 „

Versuche mit faradischer Reizung: Bei der Parallele, die zwischen der Gefäßwirkung des Adrenalins und derjenigen der faradischen Sympathikusreizung besteht, war zu prüfen, ob auch die elektrische Erregbarkeit der Vasomotoren von der Änderung des CaCl_2 -Milieus abhängig ist. Die Methode, in dem freigelegten sympathischen Beckenplexus die zu den hinteren Extremitäten ziehenden Vasokonstriktorenfasern zu reizen, ist von Pearce angegeben. Der Effekt einer solchen Reizung war nun in der Tat abhängig vom Ca -Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit, sei es, daß dieser durch eine einmalige Injektion von CaCl_2 vorübergehend oder durch Verwendung einer Ringerschen Flüssigkeit von erhöhter CaCl_2 -Konzentration dauernd vermehrt war. Es konnte gezeigt werden, daß ein und dieselbe elektrische Reizstärke bei Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration schwächer oder gar nicht mehr wirkte (vgl. Versuchsbeispiel 11 und 12),

Versuch 11 (aus Protokoll 132).

Frosch (*Rana temporaria*), mit Ringerscher Lösung durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 10'	CaCl_2 0,01 g	7 Stromeinheiten	Verengung um 29%
12 ^h 02'			Erweiterung „ 25 „ (von kurzer Dauer)
12 ^h 30'		7 „	Keine deutliche Wirkung
12 ^h 32'		14 „	Verengung um 33%

Versuch 12 (aus Protokoll 142).

24. X. 1919. Frosch (*Rana temporaria*), mit Ringer durchströmt.

Zeit	Injektion in die Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
4 ^h 28'	CaCl ₂ 0,01 g	27 Stromeinheiten	Verengerung um 50%
4 ^h 34'			Erweiterung > 40 > (von kurzer Dauer)
4 ^h 36'		27 >	Verengerung um 16%

und daß nach Kalkvermehrung ein höherer Schwellenwert aufgesucht werden mußte (vgl. Versuchsbeispiel 13).

Versuch 13 (aus Protokoll 140).

Frosch (*Rana temporaria*), zur Durchströmung präpariert, Sympathikus-Beckengeflecht zur elektrischen Reizung freigelegt.

Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Reizung des Sympathikus	Veränderung der Gefäßweite
ab 4 ^h 30'	Normaler Ringer (mit 0,024% CaCl ₂)		
5 ^h 02'		14 Stromeinheiten	Verengerung um 25%
ab 5 ^h 33'	Ringer mit 0,24% CaCl ₂		
5 ^h 33'		14 >	Keine Wirkung
5 ^h 38'		16 >	> >
5 ^h 43'		19 >	> >
5 ^h 48'		27 >	> >
5 ^h 55'		40 >	Verengerung um 27%

Es seien hier auch die Versuche 14 und 15 einander gegenübergestellt, die einem möglichen Einwande begegnen, es könnte die Abschwächung oder das Ausbleiben der Vasokonstriktion bei der späteren elektrischen Reizung eher ein Ermüdungssymptom als die Folge der Vermehrung des CaCl₂-Gehaltes sein. Bei den Versuchen der Protokolle 134 und 135 ist dieser Möglichkeit Rechnung getragen worden. Unabhängig von der Reihenfolge der Reizungsversuche erwies sich das elektrische Reaktionsvermögen der Vasomotoren durch die jeweilige CaCl₂-Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit beeinflußt. Die Unterschiede im Reaktionsvermögen der Gefäße, die sich in den angeführten Versuchsbeispielen bald in der Änderung der Reizschwelle, bald in der Änderung des Ausschlages bei gleicher Stromstärke zeigten, waren zwar in einzelnen anderen Fällen weniger auffallend, sie waren jedoch immer deutlich bemerkbar.

Versuch 14 (aus Protokoll 135).

Frosch (*Rana temporaria*), Sympathikusgeflecht präpariert.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Reizschwelle der Vasokonstriktoren
ab 10 ^h 52'	Normaler Ringer (mit 0,024% CaCl_2)	Verengerung bei 11 Stromeinheiten
11 ^h 20'		
ab 11 ^h 32'	Ringer mit 0,24% CaCl_2	Keine Wirkung durch 11 Stromeinheiten
12 ^h 00'		Verengerung erst bei 19 Stromeinheiten
12 ^h 12'		

Versuch 15 (aus Protokoll 134).

Frosch (*Rana temporaria*), Sympathikusgeflecht präpariert.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Reizschwelle der Vasokonstriktoren
ab 11 ^h 33'	Ringer mit 0,24% CaCl_2	Durch 11 Stromeinheiten keine Verengerung Durch 11 Stromeinheiten Verengerung um 38%
11 ^h 48'		
ab 11 ^h 56'	Normaler Ringer	

Versuche mit Calciumlaktat und Calciumformiat.

Zur Entscheidung, ob die Beeinflussung der Gefäße durch Veränderung der CaCl_2 -Konzentration eine Funktion des Kations Ca oder des Anions Cl sei, wurden Versuche mit Calciumlaktat und Calciumformiat angestellt. Aus den Versuchen mit Calciumlaktat und Calciumformiat geht hervor, daß die unmittelbare Wirkung der Calciumsalze auf den Gefäßtonus eine Funktion des jeweiligen Anions sein muß; das Laktat und Formiat führen, im Gegensatz zur erweiternden Wirkung des Chlorids, eine Gefäßverengerung herbei (vgl. Versuch 16 und 17).

Versuch 16 (aus Protokoll 47).

25. V. 1914. Frosch, nach Læwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektionen	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 07'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengerung um 70 %
5 ^h 02'	Calc. lactic. 0,01 g	„ „ 22 „
5 ^h 05'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	„ „ 44,5 „

Versuch 17 (aus Protokoll 96).

28. VII. 1914. Frosch, nach Läwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektionen	Veränderung der Gefäßweite
11 ^h 25'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengung um 87 %
11 ^h 50'	Calc. formic. 0,01 g	„ „ 8,3 „
11 ^h 53'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	„ „ 21 „

Daß neben den Kationen auch die Anionen für den Ablauf von Organfunktionen bedeutsam sind, ist schon aus den Untersuchungen über die Abhängigkeit der Reaktionsfähigkeit des Froschherzens von Anionen hervorgegangen (Cook¹), Franca²), Lussana³), Clark⁴), Sakai⁵)), auch die Reizbarkeit des isolierten Froschherzens erwies sich in mancher Beziehung abhängig von der Anionenwirkung (Loeb⁶), Schwarz⁷)).

Die Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit muß hingegen als Wirkung des Kations gedeutet werden. Sie ist bei allen untersuchten Calciumsalzen zu beobachten gewesen, beim Laktat und Formiat zwar nicht so ausgesprochen wie beim Chlorid, was sich vielleicht aus dem relativ geringeren Ca-Gehalt des Moleküls jener Salze erklären läßt.

Analogien zu der hier sich offenbarenden physiologischen Bedeutsamkeit der Kationenkonzentration, speziell der Ca-Ionen, finden sich in den Ergebnissen der Untersuchungen Loeb's am Froschmuskel.

Das Problem der Wirkung des Calciums auf die Gefäße selbst war schon früher Gegenstand von Untersuchungen; Chiari und Fröhlich⁸) erschlossen die Wichtigkeit der Kalksalze mittelbar daraus, daß während der Oxalsäurevergiftung mittels Adrenalin eine ungewöhnlich starke Hypertonie erzeugt werden konnte. Sie führten diese Erscheinung auf Kalkmangel in den Gefäßen zurück. Ihrer Deutung ist aber durch spätere Autoren widersprochen worden (Kretschmer⁹) und Schafir¹⁰)). Jedenfalls war es notwendig, auch

1) Cook, American Journal of Physiologie 1909, Bd. 24, S. 263.

2) Franca, Arch. di Fisiol. 1909, Bd. 7, S. 609.

3) Lussana, Arch. internat. d. Physiol. 1911, Bd. 11, S. 11.

4) Clark, Journal of Physiologie 1913, Bd. 47, S. 661.

5) Sakai, Zeitschr. f. Biologie 1914, Bd. 64, S. 1.

6) Loeb, Amer. Journal of Physiologie 1902, Bd. 6, S. 411.

7) Schwarz, Pflügers Archiv 1907, Bd. 117, S. 161.

8) Chiari und Fröhlich, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910, S. 214.

9) Kretschmer, Ebenda 1910, Bd. 57, S. 438.

10) Schafir, Zeitschr. f. Biologie 1916, Bd. 66, S. 141.

auf einem direkten Wege Aufschluß über die Veränderung von Gefäßtonus und Gefäßerregbarkeit durch Kalksalze zu erlangen.

Über die gefäßerweiternde Wirkung des CaCl_2 in größerer Dosis liegt bereits eine Beobachtung von Rutkewitsch¹⁾ vor, der sich von dieser Erscheinung bei der Durchströmung von überlebenden Nieren überzeugen konnte.

Der Einfluß einer erhöhten Ca-Konzentration auf den Vasomotorenapparat ist auch von therapeutischer Bedeutung. Eine Anreicherung des Blutes mit Ca-Salz durch langdauernde Kalkzuführung per os wurde von dem Verfasser zur Bekämpfung einer eigenartigen paroxysmalen Lähmung (*Myoplegia paroxysmalis congenita*) mit Erfolg versucht. Da auf Grund gewisser pathologisch-physiologischer Untersuchungen die Annahme berechtigt erschien, daß die bei diesem Leiden auftretenden Lähmungsanfälle von einer als Konstitutionsanomalie bestehenden erhöhten Erregbarkeit des adrenalinempfindlichen Vasomotorenapparates der Muskelgefäße und einer dadurch bedingten arteriellen Ischämie der Muskulatur herrühren, wurde bei zwei mit paroxysmaler Lähmung behafteten Personen mehrere Monate hindurch eine Calciumkur durchgeführt. Daß sich daraufhin in beiden Fällen keinerlei Lähmungserscheinungen mehr zeigten, bei dem einen seit 1914 bis jetzt, bei dem anderen bis zu seinem Lebensende (Tod im Felde 1918), spricht für eine günstige Beeinflussung der spezifischen Disposition des Leidens²⁾.

Es liegt nahe, Calcium in gleicher Weise auch bei anderen nachweislich auf Gefäßkrisen beruhenden Krankheiten (vasomotorischer Hemikranie usw.) und bei rein vasomotorisch bedingter allgemeiner Hypertonie des Kreislaufs anzuwenden.

Magnesiumchlorid.

Versuche mit MgCl_2 wurden in der Weise vorgenommen, daß der Durchströmungsflüssigkeit 1 ccm einer 1%igen MgCl_2 -Lösung durch Injektion in die zuführende Kanüle zugesetzt wurde.

Das Magnesiumchlorid bewirkte unmittelbar ein Nachlassen des Gefäßtonus. Die Adrenalinreaktion war kurz nach der Injektion von MgCl_2 schwächer als vorher; der adrenalinempfindliche Apparat wurde durch Mg-Ionen also im gleichen Sinne beeinflusst wie durch Erhöhung der Calciumkonzentration, nur in geringerem Maße.

1) Rutkewitsch, Die Wirkung der Calcium- und Strontiumsalze auf das Herz und das Blutgefäßsystem. Pflügers Archiv 1900, Bd. 129, S. 487.

2) Albert K. E. Schmidt, Die Paroxysmale Lähmung. Verlag Julius Springer 1919.

Versuch 18 (aus Protokoll 46).

22. V. 1914. Frosch (*Rana temporaria*), nach Låwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 15'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengung um 83%
12 ^h 39'	MgCl ₂ 0,01 g	Erweiterung > 30 >
12 ^h 42'	Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengung > 62 >

Es besteht demnach hinsichtlich der Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit für Calcium- und Magnesiumchlorid kein Antagonismus, wie es für die Narkosewirkung von Meltzer und Auer¹⁾ festgestellt wurde; vielmehr läßt sich das Verhalten der beiden Salze zu den Gefäßen eher in eine Parallele zu ihrer Wirkung auf den Froschmuskul setzen, die Loeb als gleichsinnig gefunden hat.

Daß Magnesiumsalze auch andere adrenalinempfindliche Apparate des Organismus unerregbarer machen, berichten Airila und Bardy²⁾. Injektion von MgSO₄ unterdrückt die durch Adrenalin auszulösende experimentelle Glykoseurie.

Kalium- und Natriumchlorid.

Die Versuche mit KCl und NaCl seien zusammen mitgeteilt, da sich bei ihnen hinsichtlich der Beeinflussung der Adrenalinempfindlichkeit ein deutlicher Antagonismus zeigte.

Versuch 19 (aus Protokoll 37).

15. V. 1914. Frosch, nach Låwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
11 ^h 06'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Verengung um 76,9%
11 ^h 47'	KCl 0,01 g	> 66 >
11 ^h 51'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	Erweiterung > 14 >
11 ^h 54'	> > 1:6 >	Verengung > 10 >
12 ^h 43'	NaCl 0,01 g	> > 27 >
12 ^h 46'	Supraren. synthet. 1:6 Mill.	> > 37 >

Hinsichtlich des unmittelbaren Einflusses auf die Gefäße bestand zwischen KCl und NaCl kein Unterschied. Wurde in der Durch-

1) Meltzer und Auer, Americ. Journal of Physiol. Bd. 21, S. 400.

2) Airila und Bardy, Skand. Archiv für Physiol. 1915, Bd. 32, S. 246. Ref. im Zentralbl. f. Bioch.

strömungsflüssigkeit die KCl-Konzentration erhöht, so trat als primäre Wirkung auf den Gefäßtonus eine Verengung ein. Das gleiche war der Fall, wenn die NaCl-Konzentration erhöht wurde. Auf die gefäßverengende Wirkung der Kaliumsalze haben Braun und Held¹⁾ schon hingewiesen.

Die Adrenalinempfindlichkeit jedoch beeinflussen KCl und NaCl in entgegengesetztem Sinne. Wenn der Salzgehalt der Ringerschen Flüssigkeit, deren Bestandteile sich in einem gegenseitigen Gleichgewicht halten, nach der Richtung des KCl verschoben wurde, so erwiesen sich vorher stark konstringierende Adrenalindosen wirkungslos oder führten sogar zu einer Erweiterung der Gefäße, wurde dagegen die NaCl-Konzentration erhöht, so erschien auf Adrenalin wieder eine stärkere Verengung.

Auch hierfür enthält die Kationenreihe, die Loeb für die Auflösung von Muskelkontraktionen aufgestellt hat, eine Analogie, hinsichtlich dieser Wirkung auf den Muskel verhalten sich die K- und Na-Ionen nämlich gleichfalls antagonistisch.

Lithiumchlorid.

Versuch 20 (aus Protokoll 46).

22. V. 1914. Frosch, nach Læwen-Trendelenburg präpariert, mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt.

Zeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 15'	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	Verengung um 83%
12 ^h 21'	LiCl 0,01 g	„ „ 50 „
12 ^h 24'	Supraren. synthet. 1 : 10 Mill.	„ „ 33 „

Lithiumchlorid verengte die Gefäße mit Ausnahme von einem Versuch, bei dem sich Gefäßerweiterung einstellte; in dieser primären Wirkung steht es in einer Reihe mit den oben erwähnten Alkali- und Erdalkalichloriden.

In seiner Beeinflussung der Adrenalin-erregbarkeit steht es dem KCl nahe; es vermag die Erregbarkeit des Präparates gegen Adrenalin herabzusetzen; doch schien es nach dieser Richtung nicht so intensiv zu wirken, wie erhöhte K-Konzentrationen. An manchen Präparaten mit ursprünglich hoher Adrenalinempfindlichkeit erwies sich eine einmalige Injektion von 0,01 g Lithiumchlorid mittleren und großen Adrenalindosen gegenüber als wirkungslos; nur bei Adrenalin-

1) Braun und Held, Pflügers Archiv 1903, Bd. 103, S. 276.

konzentrationen, die dem Schwellenwert nahe lagen, kam an solchen Präparaten die Herabsetzung der Empfindlichkeit durch LiCl zum Ausdruck.

Durchströmung mit modifizierter Ringerscher Flüssigkeit.

Abwechselnde Durchströmung desselben Präparates mit Ringerscher Flüssigkeit, deren einzelne Bestandteile der Reihe nach vermindert wurden oder fehlten, ergänzten die bisher mitgeteilten Ergebnisse.

Versuch 21 (aus Protokoll 24).

Frosch, nach Lāwen-Trendelenburg präpariert und mit Lösung von verschiedenem Salzgehalt durchströmt.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
12 ^h 00'	Normaler Warmblüter- ringer (mit 0,9% NaCl)		
12 ^h 35'		Supraren. synthet. 1:10 Mill.	Verengung um 15 %
12 ^h 55'	Ringer ohne CaCl ₂		
1 ^h 15'		» » 1:10 »	» » 33,3 »
1 ^h 43'	Ringer ohne KCl		
1 ^h 53'		» » 1:10 »	» » 42,7 »
2 ^h 03'		» » 1:10 »	» » 66,6 »
2 ^h 20'	Ringer ohne NaHCO ₃		
2 ^h 30'		» » 1:10 »	» » 38 »
2 ^h 48'	Physiologische NaCl- Lösung 0,6%		
2 ^h 58'		» » 1:10 »	» » 26 »
3 ^h 02'		» » 1:10 »	Erweiterung » 8 »

In dem beigegeführten Versuchsbeispiel 21 sehen wir zunächst als Folge des CaCl₂-Mangels eine Verstärkung der Adrenalinreaktion.

Nachdem in früher mitgeteilten Versuchen die Konzentrations-erhöhung der Kaliumionen eine starke Beeinträchtigung der Adrenalinempfindlichkeit im Sinne einer Herabsetzung bedingt hatte, war von vornherein zu erwarten, daß nun eine Verminderung ihrer Konzentration in entgegengesetztem Sinne wirken müsse. Dies trifft in der Tat zu, wie Versuchsbeispiel 21 belegt. Es ist aber bemerkenswert, daß die durch vorangehenden CaCl₂-Mangel bewirkte Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit beim Fehlen der Kaliumionen noch eine weitere Erhöhung erfuhr, obgleich zu dieser Zeit die Ca-Ionen wieder vorhanden waren; der erregbarkeitserhöhende Einfluß der Kalium-Ionenverminderung konnte also durch die Anwesenheit der Ca-Ionen nicht ausgeglichen werden.

Die Verminderung der Konzentration des Na-Ions ergab (wie bei Kalium) das Gegenstück der bereits beschriebenen Wirkung des vermehrten Natriumgehaltes. Wurde die Konzentration durch Weglassen von NaHCO_3 verringert, so sank die Adrenalinempfindlichkeit. Es könnte freilich in diesen Versuchen noch strittig sein, ob die Erregbarkeitsherabsetzung wirklich auf den geringeren Natriumgehalt zurückzuführen sei, oder nicht vielmehr auf die Ca- und K-Ionen, die nun wieder zugegen waren. Dies letztere Bedenken fällt weg im Hinblick auf die nächste Modifikation der Durchströmungsflüssigkeit. Während der Durchströmung mit 0,6%iger Kochsalzlösung schwand die Fähigkeit, auf Adrenalin mit Verengung zu antworten, noch mehr, ja bei der Fortsetzung dieser Durchströmung löste Adrenalin schließlich Erweiterung aus. Ca- und K-Ionenwirkung kam hierfür nicht in Betracht, wohl aber noch die erregbarkeitsherabsetzende Wirkung der Natriumionenverminderung, denn außer durch den Mangel an NaHCO_3 unterschied sich diese letzte Durchströmungsflüssigkeit von den vorher durchgeleiteten durch den geringeren NaCl-Gehalt; dieser betrug bei den bis dahin durchgeleiteten Flüssigkeiten 0,9% (Rezept des Warmblüter-Ringers), in der physiologischen Kochsalzlösung jedoch nur noch 0,6%.

Pearce¹⁾ hat an Froschpräparaten, die vorher bei Durchströmung mit Tyrodelösung normale Adrenalinreaktion gezeigt hatten, bei nachheriger Durchleitung von physiologischer Kochsalzlösung gleichfalls eine Abschwächung oder Umkehr der Adrenalinempfindlichkeit beobachtet. Er hat sie aber in anderem Sinne gedeutet; er nahm an, die Aufhebung der Adrenalinempfindlichkeit beruhe auf dem Calciummangel der physiologischen Kochsalzlösung. Er zog daraus den indirekten Schluß, eine Erhöhung der Calciumkonzentration müsse die Erregbarkeit der Gefäße steigern. Diese Deutung der Ergebnisse von Pearce berücksichtigt aber nicht, daß der physiologischen Kochsalzlösung, abgesehen von Chlorkalcium, auch alle anderen Salze der Tyrodelösung bis auf Kochsalz fehlen. Der gleiche Einwand gilt für die Auffassung von Del Campo²⁾, der einen analogen Einfluß des Wechsels von Tyrodelösung gegen physiologische Kochsalzlösung als Durchströmungsflüssigkeit auf die Erregbarkeit der Vasokonstriktorenerven fand und in Übereinstimmung mit Pearce die Verminderung

1) Pearce, Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 243.

2) Del Campo, Über die Vasomotoren der hinteren Extremitäten des Frosches und deren Erregbarkeitsverhältnisse. Ebenda Bd. 69, S. 87. — Derselbe, Untersuchungen zur Dynamik der Adrenalinwirkung auf die Gefäße des Kaninchenohrs. Ebenda Bd. 69, S. 111.

der Erregbarkeit in Kochsalzlösung auf den Kalkmangel schob. Meine eigenen Versuche mit isolierter Weglassung nur eines einzigen Salzes aus der Ringerlösung oder der Anreicherung mit einem einzelnen Bestandteil erweisen zur Genüge, daß die Deutung von Pearce und Del Campo nicht zutrifft. Calciummangel steigert, wie die mitgeteilten Versuche zeigen, die Adrenalinempfindlichkeit und die verengernde Wirkung der Nervenreizung. Eine Aufklärung der Ergebnisse von Pearce und Del Campo bringen dagegen die folgenden Versuche, welche die große Bedeutung erwiesen haben, die dem Fehlen der Hydroxylionen in der Kochsalzlösung für die Reaktionsfähigkeit der Gefäße zukommt.

Bedeutung der Hydroxylionen für die Gefäßerregbarkeit.

Es war zu untersuchen, wie es zu erklären sei, daß sich bei Durchströmung der Präparate mit physiologischer Kochsalzlösung eine so bedeutende Herabsetzung der Vasomotorenerregbarkeit einstellte. Daß der CaCl_2 -Mangel hierfür nicht verantwortlich gemacht werden kann, durfte nach dem oben Mitgeteilten hinreichend erwiesen sein. Die Tatsache, daß die Natriumionen in der froschphysiologischen 0,6%igen Kochsalzlösung im Vergleich zur Ringerschen Flüssigkeit, die in meinen Versuchen zur Anwendung kam (0,9% NaCl), vermindert waren, konnte dagegen zur Erklärung jener Erregbarkeitsverminderung prinzipiell wohl herangezogen werden; hatte sich doch bei den Versuchen mit Variierung des Kochsalzgehaltes gezeigt, daß die Adrenalinempfindlichkeit der Natriumkonzentration der Durchströmungsflüssigkeit direkt proportional ist. Sollte nun aber einem doch immerhin relativ geringen Unterschied in der Na-Konzentration, wie er zwischen Ringerscher Flüssigkeit mit 0,9% NaCl und der für den Frosch isotonischen Kochsalzlösung von 0,6% besteht, ein so gewaltiger Unterschied der Vasomotorenerregbarkeit entsprechen? Das hier offenbar zutage liegende Mißverhältnis forderte zu weiterer Untersuchung der Frage auf.

Zur Aufklärung war es notwendig, Ringersche Lösungen zu prüfen, deren Kochsalzgehalt sich von dem der froschisotonischen Kochsalzlösung nicht unterschied, also Ringer mit 0,6%igem NaCl -Gehalt, sog. Froschringer. Mit solcher Lösung wurde z. B. die Durchströmung des im Versuch 22 bezeichneten Präparates eingeleitet.

Die Reizschwelle für Adrenalin lag bei dieser Durchströmungsflüssigkeit bei einer Verdünnung von 1:30 Mill. Bei Durchleitung von Ringerscher Lösung mit 0,9% NaCl stieg die Erregbarkeit etwas (Reizschwelle bei 1:40 Mill.). Als dann in der

Versuch 22 (aus Protokoll 144).

24. X. 1919. Frosch (*Rana temporaria*). Nach Läwen-Trendelenburg präpariert. Vasomotoren-erregbarkeit bei Variation der Durchströmungsflüssigkeit.

Versuchsphase	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Vasokonstriktoren-erregbarkeit (Reizschwelle)	Vasodilatatorenerregbarkeit (Reizschwelle)
1	ab 10 ^h 15'	Ringer mit 0,6% NaCl	Adrenalin 1:30 Mill.	
	10 ^h 45'			
2	ab 11 ^h 13'	Ringer mit 0,9% NaCl	> 1:40 >	
	11 ^h 37'			
3	ab 11 ^h 50'	Physiologische NaCl-Lösung (mit 0,6% NaCl)	> 1:20 >	Adrenalin 1:30 Mill
	12 ^h 35'			
4	ab 12 ^h 45'	Ringer mit 0,6% NaCl	> 1:40 >	> 1:50 >
	4 ^h 10'			
5	ab 4 ^h 20'	Ringer ohne CaCl ₂	unter Adrenalin 1:1 Mill.	
	4 ^h 43'			
	(4 ^h 50')			
6	ab 4 ^h 58'	Ringer mit erhöhtem Ca-Gehalt (mit 0,24% CaCl ₂)		
	5 ^h 45'			

Folge 0,6% ige Kochsalzlösung durchgeleitet wurde, war unter der Voraussetzung, daß die Erregbarkeitsstufe vom jeweiligen Na-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit abhängig sei, zu erwarten, daß die Reizschwelle wieder bei einem Wert aufgefunden wurde, der dem während der Durchströmung mit Ringer mit 0,6% beobachteten gleichkäme. Dies aber war nicht der Fall. Die Erregbarkeit der Vasokonstriktoren verschwand vielmehr so vollkommen, daß die Adrenalinwirkung sich nur noch an den Vasodilatoren zeigen konnte, also zur Erweiterung führte. An die frühere Höhe, die sie in der Versuchsphase 1 innegehabt hatte, näherte sich die Erregbarkeitsschwelle erst wieder an, als nach einem weiteren Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit wieder Ringer mit 0,6% NaCl durchgeleitet wurde. Der Na-Gehalt, der in den Versuchsphasen 1, 3 und 4 stets der gleiche gewesen war, kann also nicht die wesentliche Ursache für die bedeutende Erregbarkeitsverminderung in Phase 3 gewesen sein. Der Mangel an CaCl₂ in der physiologischen Kochsalzlösung kommt nach früheren Untersuchungen sowie auch nach den Ergebnissen der Ver-

suche in Phase 5 und 6 von Protokoll 144 erst recht nicht in Frage, da CaCl_2 -Mangel ja gerade im Gegenteil erregbarkeitserhöhend wirkt. Der Mangel an Kaliumchlorid ist nach den mitgeteilten Versuchen gleichfalls als Ursache auszuschließen.

Somit führen die Überlegungen schon per exclusionem zu der Bedeutung des NaHCO_3 . Daß dem Zusatz des alkalischen Salzes in der Tat die spezifische Wirkung auf die Adrenalinempfindlichkeit zukommt, zeigen die Versuche 23 und 24.

Versuch 23 und 24 (aus Protokoll 151 und 152).

Präparat 1. Frosch (*Rana temporaria*) am 30. X. 1919 präpariert.

» 2. » » » » 30. X. 1919 »

Präparat	Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion in die Durch- strömungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
1	ab 9 ^h 50'	Normaler Ringer	Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengung um 37%
	10 ^h 20'		» 1 : 100 »	Keine Wirkung
	10 ^h 30'			
	ab 10 ^h 40'	Ringer ohne NaHCO_3	» 1 : 50 »	» »
	11 ^h 2'		» 1 : 20 »	» »
2	ab 3 ^h 30'	Normaler Ringer		
	3 ^h 50'		» 1 : 50 »	Verengung um 13%
	4 ^h 00'		» 1 : 10 »	» » 77 »
	ab 4 ^h 10'	Ringer ohne NaHCO_3		
	5 ^h 00'		» 1 : 50 »	Keine Wirkung
	5 ^h 10'		» 1 : 10 »	» »
	5 ^h 16'		» 1 : 1 »	» »

In beiden Versuchsbeispielen wurde die Gefäßerregbarkeit durch eine Ringersche Lösung, die bis auf den Mangel an NaHCO_3 die gleiche Zusammensetzung wie die zuvor durchgeleitete hatte, ganz erheblich herabgesetzt. Daß das NaHCO_3 tatsächlich für die Erregbarkeit der Gefäße unentbehrlich ist, bestätigte sich auch in mehreren anderen Versuchen (siehe auch Versuchsbeispiel 25 und 26) auf Seite 164.

Der Mangel an NaHCO_3 ist also auch die wesentliche Ursache für die spezifische Beeinflussung der Vasomotorenerregbarkeit durch physiologische Kochsalzlösung.

Nachdem die pharmakologische Analyse bis zu diesem Punkte gefördert war, entstand die weitere Frage, welcher Bestandteil des NaHCO_3 für die Erregbarkeitsänderung verantwortlich zu machen ist.

Die Untersuchung ergab, daß das Hydroxylion der wesentliche Faktor sein muß. Durch das Vorhandensein oder Fehlen

freier Hydroxylionen wird die Gefäßerregbarkeit in allererster Linie bestimmt.

Als Beispiel hierfür sei zunächst der Versuch 27 angeführt.

Versuch 25 und 26 (aus Protokoll 149 und 150).

Präparat 1. Frosch (*Rana temporaria*), am 28. X. 1919 präpariert.

» 2. » » » » 29. X. 1919 »

Präparat	Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion in die Durch- strömungsflüssigkeit	Veränderung der Gefäßweite
1	ab 4 ^h 30'	Normaler Ringer (mit 0,6% NaCl)	Adrenalin 1 : 40 Mill.	Verengung um 20%
	5 ^h 00'			
2	ab 5 ^h 20'	Derselbe Ringer ohne NaHCO ₃	> 1 : 40 >	Keine Wirkung
	5 ^h 35'			
	ab 10 ^h 00'	Normaler Ringer (mit 0,6% NaCl)	> 1 : 50 >	Verengung um 20%
	10 ^h 20'			
	ab 10 ^h 35'	Derselbe Ringer ohne NaHCO ₃	> 1 : 50 >	Keine Wirkung
	10 ^h 55'			
	11 ^h 05'		> 1 : 40 >	> >
	11 ^h 13'		> 1 : 10 >	> >

Versuch 27 (aus Protokoll 153).

Frosch (*Rana temporaria*) am 30. X. 1919 präpariert.

Versuchs- phase	Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
1	ab 9 ^h 45'	Normaler Ringer	Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengung um 45%
	10 ^h 02'			
2	ab 10 ^h 27'	Normaler Ringer ohne NaHCO ₃	> 1 : 50 >	Erweiterung > 22 >
	10 ^h 42'			
	10 ^h 50'			
	11 ^h 00'		> 1 : 1 >	Keine Wirkung
3	ab 11 ^h 10'	Ringer ohne NaHCO ₃ mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH	> 1 : 50 >	Verengung um 50%
	11 ^h 40'			

Die Erregbarkeit der Gefäßverengerer, die bei Durchleitung von normalem Ringer einem Schwellenwert von Adrenalin 1:50 Mill. entsprochen hatte, wurde durch die Abwesenheit von NaHCO₃ in Versuchsphase 2 ganz erheblich herabgesetzt. Adrenalin in einer

Konzentration von 1:50 Mill. erweiterte nunmehr die Gefäße, Adrenalin 1:10 Mill. blieb ohne Wirkung, erst mit dem 50fachen der in Versuchsphase 1 angewandten Adrenalinkonzentration gelang es, eine Verengung auszulösen. Aber die Sachlage änderte sich, als in Versuchsphase 3 eine Lösung durchgeleitet wurde, die auf folgende Weise zusammengesetzt war: sie war nach dem üblichen, von Ringer angegebenen Rezept angesetzt, nur fehlte auch in ihr das NaHCO_3 , dafür waren ihr jedoch Hydroxylionen durch Natronlauge zugefügt worden, und zwar in der Menge, die der titrimetrisch festgestellten Alkaleszenz der in Versuchsphase 1 verwendeten Ringerschen Lösung entsprach. Unter der Einwirkung einer derart zusammengesetzten Durchströmungsflüssigkeit stellte sich nach einiger Zeit ($\frac{1}{2}$ Stunde) wieder die frühere Gefäßerregbarkeit ein. Adrenalin 1:50 Mill. bewirkte wieder Verengung.

Die Tatsache des Abhängigkeitsverhältnisses von der OH-Ionenkonzentration stellte sich in vielen Versuchen (32 mit positivem Er-

Versuch 28 (aus Protokoll 154).

Frosch (*Rana temporaria*) am 31. X. 1919 präpariert. Einfluß der OH-Ionen auf die Gefäßerregbarkeit.

I-Ionen	Zeit	Durchströmungsflüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
+	ab 3 ^h 45'	Normaler Ringer	Adrenalin 1:50 Mill.	Verengung um 50%
	4 ^h 00'			
—	ab 4 ^h 08'	Physiologische Kochsalzlösung 0,6%		
	4 ^h 35'		> 1:50 >	Keine Wirkung
	4 ^h 45'		> 1:10 >	» »
+	ab 4 ^h 50'	Physiologische Kochsalzlösung 0,6% mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	5 ^h 05'		> 1:50 >	Verengung um 34%
—	ab 5 ^h 15'	Ringer ohne NaHCO_3	> 1:50 >	Keine Wirkung
	5 ^h 35'		> 1:10 >	Verengung um 32%
	5 ^h 42'			
+	ab 5 ^h 05'	Ringer ohne NaHCO_3 mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	6 ^h 10'		> 1:50 >	» » 53 »
—	ab 6 ^h 33'	Ringer ohne NaHCO_3 mit 0,25% $\frac{n}{100}$ H_2SO_4		
	6 ^h 55'		> 1:50 >	Keine Wirkung

Versuch 29 (aus Protokoll 155).

Frosch (*Rana temporaria*) am 24. XI. 1919 präpariert.

OH-Ionen	Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Injektion	Veränderung der Gefäßweite
+	ab 10 ^h 45'	Normaler Ringer mit 0,6% NaCl	Adrenalin 1 : 50 Mill.	Verengung um 60%
	11 ^h 23'			
—	ab 11 ^h 35'	Ringer ohne NaHCO ₃		
	11 ^h 43'			
	12 ^h 03'		> 1 : 50 >	> > 25
	12 ^h 08'		> 1 : 50 >	Keine Wirkung
			> 1 : 10 >	Verengung um 33%
+	ab 12 ^h 15'	Normaler Ringer mit 0,6% NaCl		
	12 ^h 30'		> 1 : 50 >	> > 17
	3 ^h 50'		> 1 : 50 >	> > 42
—	ab 3 ^h 57'	Physiologische Koch- salzlösung 0,6%		
	4 ^h 20'		> 1 : 50 >	Keine Wirkung
	4 ^h 25'		> 1 : 10 >	Verengung um 42%
+	ab 4 ^h 34'	Physiologische Koch- salzlösung 0,6% mit 2,5% $\frac{n}{100}$ NaOH		
	4 ^h 57'		> 1 : 50 >	> > 36

gebnis) heraus. Es sei hier nur noch auf zwei weitere Protokolle aus Versuch 28 und 29 verwiesen. Der Grad der Gefäßerregbarkeit war stets abhängig von der Gegenwart der Hydroxylionen, wobei es keinen Unterschied machte, ob diese nun in NaHCO₃ oder Natronlauge zugefügt wurden. Auch während der Durchleitung von physiologischer Kochsalzlösung bleibt die normale Gefäßerregbarkeit bestehen, wenn nur dieser Lösung Hydroxylionen in einer der Alkaleszenz des normalen Ringer entsprechenden Menge zugefügt sind.

Das hier aufgedeckte Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße und der Anwesenheit von Hydroxylionen steht in Analogie zu der seit den Untersuchungen von Ringer und Groß bekannten Tatsache, daß auch das Herz zu seiner normalen Funktion einer gewissen Alkaleszenz in seiner Nährlösung bedarf.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß die Gefäßwirkung des Baryums nicht in gleicher Weise von der Hydroxylionenkonzentration abhängig ist, wie dies für die Adrenalinwirkung gezeigt werden konnte (vgl. Versuchsbeispiel 30). Es sei dabei auch an das erinnert, was oben bereits über eine gewisse Unabhängigkeit der Baryum-

Versuch 30 (aus Protokoll 145).

Frosch (*Rana temporaria*) am 25. X. 1919 präpariert.

Zeit	Durchströmungs- flüssigkeit	Gefäßverengung durch	Gefäßweiterung durch
ab 10 ^h 01'	Ringer (mit 0,6% NaCl)		
10 ^h 45'		Adrenalin 1 : 55 Mill. (um 19%)	
11 ^h 10'		Baryumchlorid 0,01 g (um 97%)	
ab 11 ^h 20'	Ringer ohne CaCl ₂		
11 ^h 55'		Adrenalin 1 : 200 Mill. (um 30%)	
12 ^h 02'		Baryumchlorid 0,01 g (um 40%)	
ab 12 ^h 15'	0,6 % ige NaCl-Lö- sung (Physiolo- gische Kochsalz- lösung)		
12 ^h 30'			Adrenalin 1 : 50 Mill. (um 37%)
12 ^h 40'		Baryumchlorid 0,01 g (um 91%)	

wirkung von der CaCl₂-Konzentration gesagt wurde. Es spricht auch dieser Befund im Sinne der Annahme, daß die Baryumwirkung einen anderen Angriffspunkt hat, als die des Adrenalins.

Der Befund, daß zwischen der Vasomotorenenerregbarkeit und den Hydroxylionen ein enges Abhängigkeitsverhältnis besteht, ist ein weiterer Beleg für die Überlegenheit der Ringerschen Lösung vor der noch immer so viel angewandten physiologischen NaCl-Lösung bei der Infusion. Bei Kochsalzinfusionen gelegentlich unterlaufende üble Zufälle und Mißerfolge können demnach zum Teil auf das Un-erregbarwerden der Vasomotoren aus Mangel an Hydroxylionen zurückgeführt werden, und würden sich bei Anwendung von Infusionslösung mit optimaler Askaleszenz vermeiden lassen.

Wir wollen noch kurz die Frage erörtern, was sich aus den mitgeteilten Versuchen für unsere hypothetischen Vorstellungen über den Angriffspunkt des Adrenalins in der Gefäßwand ergibt. Der Befund, daß Calciumionen und Hydroxylionen in der Ringerlösung die Erregbarkeit für die Adrenalinwirkung und für die Nervenreizung entscheidend beeinflussen, die Erregbarkeit für die Wirkung der Baryumionen aber nicht verändern, beweist zunächst die Verschieden-

heit der Angriffspunkte der Adrenalin- und Barytwirkung und spricht damit gegen die von einzelnen Autoren noch festgehaltene Meinung von einer direkten Muskelwirkung des Adrenalins. Denn ob man die Baryumionen für direkte Muskelgifte hält oder auch für sie einen Angriffspunkt in den zwischen Nerv und Muskel gelegenen Gebilden vermutet, jedenfalls muß dieser Angriffspunkt der Barytwirkung peripherer gelegen sein, als der für das Adrenalin, von dem er sich auch in unseren Versuchen verschieden verhält. Andererseits muß dem Adrenalin nach allen vorliegenden Beobachtungen¹⁾ ein Angriffspunkt zugeschrieben werden, der peripher von den eigentlichen noch der Degeneration zugänglichen Nervenendigungen liegt, aber doch wohl noch zum Nervenendapparat im weiteren Sinne gehört: die sog. neuromuskuläre Zwischensubstanz (Langley).

Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß durch das Adrenalin nicht bloß die rezeptorische Zwischensubstanz der vasokonstriktorischen Nerven im Sinne einer Erregung beeinflußt wird, sondern auch die der vasodilatatorischen Nerven; nur ist der verengernde Apparat unter normalen Bedingungen ungleich leichter und schon durch geringere Konzentrationen der Adrenalin-erregung zugänglich, als der erweiternde. Diese Auffassung erklärt auch zwanglos das Phänomen der »Umkehr«, das in meinen Versuchen bei den Veränderungen des Ionenmilieus häufig zur Beobachtung kam. Näheres über die Deutung der »Umkehr«, auf Grund dieser Auffassung findet man in neueren Arbeiten der Asherschen Schule (Pearce²⁾ und insbesondere Streuli³⁾ nach Versuchen an der Harnblase) erörtert. Nach einer Kritik anderer Erklärungsversuche gelangen diese Autoren zu einer Deutung, die sich völlig mit der Annahme eines doppelten Angriffspunktes des Adrenalins an beiden Zwischensubstanzen deckt, welche Ogawa⁴⁾ auf Veranlassung von Gottlieb schon einige Jahre vorher für die Gefäßwirkungen des Adrenalins begründet hat. Die »dualistische Theorie« Ashers nimmt auch für die Harnblase Einwirkungen des Adrenalins auf den fördernden und auf den hemmenden Apparat an; beide Zwischensubstanzen werden von Adrenalin erregt, die der fördernden Nerven aber schon durch kleinste Dosen, die der hemmenden erst durch größere. Ogawa schrieb 1912 zu seiner Deutung: »Alle Beobachtungen werden durch die Annahme

1) Vgl. darüber Meyer-Gottlieb, »Experimentelle Pharmakologie« S. 314, 4. Auflage.

2) Pearce, Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 292.

3) Streuli, Ebenda 1916, Bd. 66, S. 167.

4) Ogawa, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

verständlich, daß das Adrenalin gleichzeitig die rezeptiven Substanzen der Vasokonstriktoren und der Vasodilatoren in Erregungszustand versetzt. Bei hoher Konzentration des Adrenalins überwiegt immer die Erregung der verengernden Apparate. Bei Anwendung bestimmter Konzentrationen dagegen gewinnt die Erregung der Dilatoren nach länger dauernder Einwirkung des Reizes die Oberhand und führt zu Erweiterung. Danach wäre anzunehmen, daß eine Anreicherung mit Kalkionen und eine Herabsetzung der Hydrolytionen die Erregbarkeit der Zwischensubstanz in den Endapparaten der Vasokonstriktoren leichter herabsetzt und aufhebt als die Erregbarkeit des entsprechenden Adrenalinangriffspunktes in den Endapparaten der gefäßerweiternden Nerven.

Zusammenfassung.

1. Bei Durchströmung überlebender Gefäße mit Ringerscher Lösung bewirkt Erhöhung der Ca-Ionenkonzentration durch Injektion von CaCl_2 oder durch Zusatz von CaCl_2 zur normalen Ringerlösung in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche Erschlaffung der Gefäßwände (Erweiterung des durchströmten Gebietes).

Als konstante Wirkung der Vermehrung von Ca-Ionen läßt sich eine Abnahme der Adrenalinempfindlichkeit des gefäßverengernden Apparates nachweisen. Ebenso wird die faradische Reizung der die Hinterextremitäten des Frosches versorgenden Sympathikusfasern am Læwen-Trendelenburgschen Präparate während der Einwirkung einer Ringerlösung mit erhöhtem Ca-Gehalt weniger wirksam. Die Empfindlichkeit für die gefäßverengernde Wirkung der Barytsalze wird dagegen durch Erhöhung der Ca-Konzentration nicht verändert.

2. Sowohl Erhöhung des NaCl- als des KCl-Gehaltes der Ringerlösung bewirken Verengung der Gefäße. Die Adrenalinempfindlichkeit wird dagegen von Na- und K-Ionen im entgegengesetzten Sinne beeinflusst, durch Steigerung des Na-Ionengehalts wird sie erhöht, durch Vermehrung des K-Ionengehalts wird die Adrenalinempfindlichkeit der verengernden Apparate herabgesetzt, ja es kann sogar zur Umkehr des Adrenalineffektes kommen.

3. Nebenbei wurde festgestellt, daß Zusatz von Magnesiumsalz die Gefäße wie die Zunahme der Ca-Konzentration erweitert, die Adrenalinempfindlichkeit aber nur in geringerem Grade verändert. Lithiumsalz wirkt wie Zusatz von KCl, in der Ringerschen Lösung aber schwächer wie dieser.

4. Wegfall der einzelnen Bestandteile der Ringerschen Lösung wirkt auf die Vasomotorenempfindlichkeit im entgegengesetzten Sinne

wie die Vermehrung dieser Bestandteile durch Zusatz. Dementsprechend führt Durchströmung mit Ringerscher Lösung ohne CaCl_2 zu einer Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit des Präparates. Auch Durchströmung mit Ringerlösung ohne KCl steigert die Adrenalinempfindlichkeit, Herabsetzung der Na -Ionenkonzentration von 0,9% auf 0,6% vermindert sie deutlich.

5. Der stärkste Einfluß auf die Vasomotorenerregbarkeit und Adrenalinempfindlichkeit kommt dem Gehalt an OH -Ionen in der Ringerschen Lösung zu. Darin liegt die Bedeutung des Gehaltes der Ringerschen Lösung an NaHCO_3 für die Erhaltung der Vasomotorenerregbarkeit der durchströmten Gefäße. Das NaHCO_3 kann in dieser Beziehung durch NaOH in titrimetrisch entsprechender Menge gleichwertig ersetzt werden. Die Empfindlichkeit der Gefäße für die verengernde Wirkung der Barytsalze wird dagegen durch die Gegenwart von OH -Ionen nicht merklich verändert.

Heidelberg, September 1920.