IX.

Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren.¹⁾

Von

D. Gerhardt.

(Mit 7 Curven.)

Das Suchen nach besonderen Substanzen in den Nebennieren, das früher nur durch die Beziehungen des Organs zu der Broncekrankheit oder durch den mikroskopischen Befund eigenthümlicher Massen in den Nebennierenvenen veranlasst war²⁾, erhielt neue, stärkere Anregung, als im Jahre 1894 Oliver und Schäfer³⁾ und gleichzeitig Cybulski und Symonowicz⁴⁾ die mächtige blutdrucksteigernde Eigenschaft des Nebennierenextractes entdeckten. Die Arbeiten von Moore⁵⁾, S. Fränkel⁶⁾, Mühlmann⁷⁾, Gürber⁸⁾, Abel und Crawford⁹⁾ u. A. ergaben übereinstimmend, dass jene merkwürdige physiologische Wirkung des Organauszuges geknüpft sei an die Anwesenheit einer schon früher von Vulpian, Arnold u. A. studirten Substanz, die namentlich durch intensive Farbenreactionen mit Metall-, zumal Eisensalzen gut charakterisirt war. Die fragliche Substanz wurde bald als Brenzcatechin, bald als Pyridinbase, bald speciell als Piperidinderivat angesehen. In den letzten Jahren ist es O. v. Fürth¹⁰⁾ im Hofmeister'schen Laboratorium ge-

1) Kurz vorgetragen in der pharmakologischen Section der Naturforscherversammlung zu München 1899.

2) Manasse, Virch. Archiv Bd. CLXXIII.

3) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. 1894.

4) Cybulski und Symonowicz, Pflüger's Archiv Bd. LXIV.

5) Moore, Journ. of Physiol. 1895 und 1897.

6) S. Fränkel, Wiener med. Blätter. 1896.

7) Mühlmann, Deutsche med. Wochenschr. 1896.

8) Metzger, Dissert. Würzburg 1897.

9) Abel und Crawford, John Hopkins Hosp. Boulet. 1897.

10) O. v. Fürth, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIII, XXVI u. XXIX. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIV.

lungen, sie in einer Form zu erhalten, die zwar nicht krystallisirte, sich aber doch soweit chemisch rein erwies, dass sie einer genaueren Analyse zugänglich wurde. Mit grosser Wahrscheinlichkeit konnte v. Fürth die „eisengrüne Substanz“ der Nebennieren als hydrirtes Dioxypyridin darthun.

Untersuchungen über die physiologische Wirkung des von v. Fürth isolirten Körpers, die ich zusammen mit dem Autor vornahm, ergaben zunächst, dass jene Substanz (er nennt sie Suprarenin) in der That das physiologisch wirksame Princip des Organs darstellt; nach intravenöser Injection von minimalen Mengen konnten wir die für Nebennierenextract charakteristische Blutdrucksteigerung¹⁾ feststellen, die auch dann noch eintrat, wenn durch Verbluten oder durch gefässlähmende (Chloral, Chloroform, Amylnitrit) oder herzlähmende Mittel (Kalisalze) der arterielle Druck auf recht geringe Höhe (10—20 mm Hg) gesunken war.

Wie mit Nebennierenextract erhielten wir auch mit Lösungen von Suprarenin nur bei Injection in die Venen jene frappante Wirkung: nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Minute steigt der Blutdruck rasch empor, erreicht innerhalb 10—30 Secunden den Höhepunkt, bleibt nur etwa eben so lange gleichmässig hoch und sinkt dann in den folgenden 2 Minuten langsam wieder bis zum Ausgangswerth oder (häufiger) bis 20—30 mm unter denselben ab; bei Hunden brachten schon $\frac{1}{5}$ mg, bei Kaninchen $\frac{1}{20}$ mg Suprarenin Steigerung des arteriellen Druckes auf das Doppelte und — zumal wenn die Vagi durchschnitten waren — aufs Dreifache des Normalen hervor. Bei kleineren Dosen war der Erfolg geringer und von kürzerer Dauer. Bei Subcutaninjection waren diese Dosen unwirksam, wohl weil die Substanz zu rasch oxydirt wird (und zwar, wie Langlois²⁾ für das Extract wahrscheinlich machte, in der Leber); wohl aber konnte v. Fürth bei Anwendung erheblich grösserer Mengen auch nach subcutaner Einverleibung Drucksteigerung sehen; solche grosse Dosen haben aber, im Gegensatz zu den gewöhnlichen, zum Theil tödtliche Giftwirkung, zum Theil Nachwirkungen; einer von Fürth's Hunden zeigte am folgenden Tag eine Reihe von nervösen, tetanieartigen Symptomen, Reiz- mit folgenden Lähmungserscheinungen, denen das Thier schliesslich erlag, der Zustand hatte grosse Aehnlichkeit mit den Krämpfen nach Exstirpation der Schilddrüse.

1) Ausführliche Litteraturangaben sind in den Arbeiten von Fürth, dann bei Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII und bei Boruttau, Pflüger's Archiv Bd. LXXVIII enthalten.

2) Langlois, Arch. de Physiol. 1898.

Die im folgenden besprochenen Beobachtungen sind indessen sämmtlich nach intravenöser Injection der Substanz angestellt.¹⁾

I.

Die enorme Blutdrucksteigerung auf das Doppelte, ja das Dreifache des Normalen beruht nach übereinstimmender Angabe der meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, auf Contraction der kleinen Arterien. Die gefässverengernde Wirkung lässt sich am besten demonstrieren bei directer Application der Substanz auf freiliegende Gefässe, z. B. auf das Mesenterium, auf geröthete Schleimhäute, blutende Wundflächen. Die Ophthalmologen haben sich diese Eigenschaft des Nebennierenextractes bereits zu Nutze gemacht, sie verwenden dasselbe in der Form des Extr. haemostaticum suprarenale von Merck²⁾, neuerdings auch in Form des von Fürth dargestellten Präparates³⁾ mit Erfolg, um die Blutfülle der entzündeten Bindehaut zu mindern.

Dass diese Gefässverengerung wesentlich (wenn auch nicht ausschliesslich) auf directer Beeinflussung der Muskelfasern oder der Nervenenden, nicht lediglich auf Erregung der vasomotorischen Centren beruhe, erhellt einmal aus der localen Wirkung beim Aufträufeln des Extractes; es geht ferner aus der Thatsache hervor, dass der Erfolg der Injection auf den Blutdruck auch nach Durchschneidung der Gefässnerven oder des Rückenmarks bestehen bleibt, wenn auch in vermindertem Maasse (Oliver-Schäfer⁴⁾, Velich⁵⁾, Biedl⁶⁾, Boruttau⁷⁾).

Ob ausser den Gefässmuskeln auch das Herz direct zu stärkerer Action angeregt wird, blieb zunächst unentschieden. Oliver und Schäfer erwiesen es aus Versuchen an überlebenden Froschherzen; die meisten späteren Autoren begnügen sich mit der Constatirung der Gefässwirkung, Cyon⁸⁾ leugnet direct die Beeinflussung des

1) Die einfacheren Versuche wurden im Laboratorium der medicinischen Klinik mittels Hürthle'schen Gummimanometers, diejenigen, bei welchen doppelte Druckschreibung und künstliche Athmung nöthig war, im hiesigen pharmakologischen Institut mittels des dort zu Druckregistrirversuchen üblichen, mit zwei Quecksilbermanometern armirten Apparates ausgeführt.

2) Bates, New-York med. Journ. 1896. — Darier, Annal. de l'Oculiste. 1896. — Dor, Sem. méd. 1896. — Königstein, Wiener med. Pr. 1897.

3) H. Landolt, Centralbl. f. pr. Augenheilkde. 1899.

4) Oliver-Schäfer, Journ. of Physiol. 1894.

5) Velich, Wiener med. Blätter. 1896.

6) Biedl, Wiener klin. Wochenschr. 1896.

7) Boruttau, Pflüger's Archiv Bd. LXXVIII.

8) Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

Herzens. Erst in der letzten Zeit ist durch Hedbom¹⁾, Cleghorn²⁾, Borruttau, namentlich aber durch die exacten Versuche Gottliebs³⁾ am isolirten Herzen die Verstärkung des Herzschlags als directe Folge der Extracteinspritzung erwiesen worden.

Ich selbst habe keine derartigen Versuche am isolirten Herzen angestellt; ich glaube aber aus gleichzeitig angestellten Druckmessungen in der Carotis und einer Lungenvene ähnliche Schlüsse ziehen und dabei auch eine Vorstellung über den Grad dieser Herzwirkung erlangen zu können.

Wenn der Arteriendruck gesteigert wird durch mehr directe Vermehrung der peripheren Widerstände (durch Compression der Bauchaorta, Splanchnicusreizung, allgemeinen Gefässkrampf, durch Strychninvergiftung), dann steigt gleichzeitig der Druck im linken Vorhof, weil der linke Ventrikel bei der Erschwerung seiner Entleerung alsbald insufficent wird und nicht genügend Blut aus dem Vorhof aufnehmen kann. Anders verhält sich der Vorhofdruck, wenn der allgemeine Gefässkrampf durch Erregung des vasomotorischen Centrums (durch Reizung sensibler Nerven, durch directen elektrischen oder durch Reiz des Erstickungsblutes) erzeugt wird⁴⁾. In diesem Fall sinkt der Druck im linken Vorhof (in Versuchen von Openchowski⁵⁾ von 14 auf 7 mm Hg) und steigt erst, wenn der Carotidruck auf Höhen von etwa 300 mm Hg angelangt ist; dann kann er rasch anwachsen, bis auf 50 mm, während der Carotidruck alsbald bis nahezu zum Ausgangspunkt abfällt. Hier muss irgend ein, vermuthlich nervöser, Reiz den Ventrikel zu verstärkter Thätigkeit anregen; dadurch erfolgt zuerst sogar Uebercompensation, der Ventrikel kann vermöge ausgiebigerer Erschlaffung und Zusammenziehung mehr Blut aus dem Vorhof schöpfen, der Vorhofdruck sinkt dementsprechend, und erst bei excessiv hohem Arteriendruck versagt die Kraft des Ventrikels, und das Blut staut sich im Vorhof.

Bei meinen Nebennierenversuchen (vgl. die nebenstehende Tabelle) steigt nun der Druck im linken Vorhof (ich maass ihn des geringeren Eingriffs halber in einem Lungenvenenast) um 5—30 ccm Wasser, wenn die Vagi erhalten waren; in diesem Fall scheint also keine nachweisbare Mehrleistung der linken Kammer zu bestehen. Waren aber die Vagi durchtrennt, dann liess sich einige Male ganz zu Anfang der Wirkung eine geringe Senkung des Vorhofdrucks, aber

1) Hedbom, Skand. Archiv f. Physiol. Bd. VIII.

2) Cleghorn, Amer. Journ. of Physiol. Vol. II.

3) Gottlieb, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmacol. Bd. XXXVIII u. XLIII.

4) Kanders, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI.

5) Openchowski, Pflüger's Archiv Bd. XXVII.

TABELLE I.
Mittelgrosser Hund; Ablesungen nach je 6 Sekunden.

Carotis	A. pulm. in mm Hg	V. pulm. in cm Wasser	Pulszahl in 5 Sec.	Bemerkungen	Carotis	A. pulm. in mm Hg	V. pulm. in cm Wasser	Pulszahl in 5 Sec.	Bemerkungen
148	20	2		Inject. $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin	104	18	2	22	Injection $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin
142	20	2	22		104	18	2	22	
142	20	2	22		106				
165	18	2	21		106	18	2	23	
165	18	3	17		118	18	2	22	
160	20	$4\frac{1}{2}$	10		120	18	1,5	22	
170	22	8	6		140	18	1,5	22	
180	27	8	4		176	18	1,5	22	
180	28	8	4		200	18	1,5	22	
175	28	$7\frac{1}{2}$	4		218	19	1,5	25	
170	28	$7\frac{1}{2}$	4		214	20	2	24	
165	$27\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{2}$	5		212	20	2	24	
160	26	$7\frac{1}{2}$	6		200	20	2,5	24	
150	24	7	7		198	20	2,5	24	
145	22	7	7		192	20	2,5	23	
				Bigeminus- typus	176	20	2,5	24	
					170	20	2,5	23	
142	22	7	8		164	20	2,5	24	
142	22	$6\frac{1}{2}$	8		156	20	2,5	24	
155	22	6	10	Pulse wieder regelmässig	150	20	2,5	26	
160	21	$5\frac{1}{2}$	11		20	2,5	25		
157	21	5	13						
150	21	$4\frac{1}{2}$	18						
145	22	$4\frac{1}{2}$	19						
140	22	4	19						
Carotis- druck sinkt gleich- mässig weiter.									
				Vagi durch- schnitten.					
84	14	2	23	Suprarenin					
88	14	2	22	$\frac{2}{10}$ mg	136	21	2,5	23	$\frac{3}{10}$ mg injiziert
92	15	2	22		136	21	2,5	22	
94	15	2	23		170	24	—	23	
112	15	2	22		208	25	2,5	—	
120	15	2	24		234	25	3	24	
126	15	2	23		240	26	3	24	
134	15	2	23		246	26	3,5	25	
140	15	2	23		240	26	3,5	25	
148	15	2	22		235	25	3,5	25	
150	15	2	22		226	24	3,5	25	
148	15	2	22		212	24	3,5	25	
145	15	2	22		200	24	3	25	
140	15	2	23		188	24	3	25	
136	15	2	23		178	24	2,5	25	
132	15	2	22		170	24	2,5	25	
130	15	2	23		160	24	2,5	25	
124	15	2	22		152	24	2,5	25	
120	15	2	23		145	23	2,5	24	
					140	23	2	23	
					138	32	2	23	
					fällt bis				
					95				

nur um ca. $\frac{1}{2}$ ccm Wasser beobachten, selten blieb er ungeändert, gewöhnlich stieg er parallel dem Arteriendruck, aber nur um 2—3, selten bis 5 cm; dieser Werth ist viel geringer, als bei mechanischer Gefäßverengerung (Aortencompression) erreicht wird, trotzdem in solchen Fällen der Arteriendruck in der Regel weniger hoch ansteigt, als in den Nebennierenversuchen¹⁾. Daraus lässt sich wohl der Schluss ziehen, dass neben der Gefäßwirkung auch eine Wirkung auf den Herzmuskel besteht, die aber geringer ist wie jene bei Reizung des vasomotorischen Centrums. v. Basch²⁾ und Kauders³⁾ finden die Ursache der verstärkten Action des linken Ventrikels für diesen letzteren Fall (Reizung des Gefässnervencentrums) in Erregung des Accelerans; der Umstand, dass in den Nebennierenversuchen erst nach Ausschaltung des Vagus, also erst nachdem der Acceleranseinfluss deutlicher hervortreten kann, jene verstärkte Thätigkeit der linken Kammer beobachtet wird, legt auch für diese Versuche eine ähnliche Deutung nahe; indessen weisen die Versuche am isolirten Herzen darauf hin, dass es sich hier jedenfalls um directe Wirkung auf das Herz handelt, wenn dadurch auch die Acceleranswirkung natürlich nicht ausgeschlossen wird.

II.

Nächst der Drucksteigerung ist Verlangsamung und Vergrößerung der einzelnen Pulse das auffallendste Phänomen nach intra-venöser Injection der Nebennierensubstanz.

Ueber die Thatsache ihres Vorkommens, sowie darüber, dass sie nach beiderseitiger Vagotomie ausbleibt, stimmen alle Autoren überein, in der Deutung differiren sie. Die ersten Untersucher führten sie auf Erregung des Vaguscentrums zurück; Biedl und Reiner⁴⁾ suchten sie als abhängig von der Blutdrucksteigerung darzustellen, analog der Pulsverlangsamung nach anderweitiger Drucksteigerung (durch Aortencompression, Splanchnicusreizung u. s. w.). Cyon dagegen bezieht sie auf Reizung der Hypophyse durch den beginnenden Druckzuwachs in den Hirngefäßen. Er folgert das hauptsächlich daraus, dass die Pulsverlangsamung nur während des Druckanstiegs bestehe, vom Maximum ab durch Ac-

1) Velich führt einen Versuch an, in dem der Vorhofdruck weit stärker anstieg, von 6 auf 30 mm Hg; da der Arteriendruck vor der Injection auf 32 mm stand, war der linke Ventrikel wohl kaum bei normaler Leistungsfähigkeit, daher der hohe Vorhofdruck.

2) v. Basch, Allgemeine Physiol. und Pathol. des Kreislaufs.

3) Kauders, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI.

4) Biedl und Reiner, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

celeransreizung verdeckt werde. Biedl und Reiner stützen ihre Ansicht auf Beobachtungen entgegengesetzter Art: sie finden die Vaguspulse nicht während des Druckanstiegs, sondern erst nach dem Ueberschreiten des Höhepunkts; nur bei hirnwärts gerichteter Injection in die Carotis wollen sie Vaguspulse gleich zu Beginn der Druckerhebung gesehen haben.

TABELLE II.

Mittelgrosser Hund. Injection von 0,2 mg Suprarenin. Ablesung alle 6 Sekunden.

Carotisdruk	Pulszahl in 6 Sec.
36	13
54	11
72	11
104	9
104	6
104	6
106	6
106	6
110	8
110	9
113	9
110	11
106	13
90	13
82	13
68	14

Meine Curven zeigen in dieser Hinsicht wechselndes Verhalten; einige Male treten die Vaguspulse nur während des Anstiegs, andre Male erst im absteigenden Schenkel auf; am häufigsten beginnen sie im letzten Theil des aufsteigenden Schenkels und dauern während des ganzen weiteren Verlaufs der Druckänderung (s. Tabelle II), in diesem Fall sind sie aber selten regelmässig, sondern meist unterbrochen durch Reihen kleiner beschleunigter Pulse (Fig. 1), manch-

Fig. 1.) Kaninchen, $\frac{1}{20}$ mg Suprarenin injicirt.
Abwechselnd Vagus- und Acceleranspulse während des Höhestadiums der Wirkung, Ausgangswerth 100, maximaler Werth 130 mm Hg (die Ordinaten um 30 mm verkürzt).

mal hinwiederum treten zwischen solchen kleinen regelmässigen, beschleunigten Schlägen nur vereinzelte grosse, langsame Pulse auf,

1) Alle Curven sind um $\frac{1}{3}$ verkleinert.

sodass die eigentlichen Vaguspulse nur am Anfang und wieder am Ende der Druckschwankung deutlich werden (Fig. 2). Man bekommt so leicht den Eindruck, dass Vagus- und Acceleransreizung nebeneinander bestehen, und dass im Beginn der Druckschwankung die erstere, später die des Accelerans überwiegt, dass aber des öfteren auch der Antagonist zwischendurch den stärkeren Einfluss gewinnt.

Fig. 2. Kaninchen, 0,02 mg Suprarenin injicirt; Vaguspulse am Anfang und Ende der Druckschwankung; dazwischen Acceleranspulse; zwischen beiden Theilen der Curve 60 Sekunden; Ordinaten um 2 cm verkürzt.

Bei einem Versuch waren schon vor der Injection die Pulse ungewöhnlich langsam, wie sich später zeigte, in Folge von Vagusreiz durch mangelhafte künstliche Ventilation; hier bestanden während der ganzen Dauer der Extractwirkung die grossen langsamen Vaguspulse (Fig. 3); in diesem Fall war der Vagus also während dieser

Fig. 3. Hund, Injection von 0,2 mg. Schon vor der Injection mässig starke Vaguswirkung (durch mangelhafte Respiration); bedeutende Steigerung der Vaguswirkung während der Druckschwankung; Ordinaten um 15 mm verkürzt.

ganzen Zeit reizbar geblieben und der schon bestehende Grad der Reizung war durch das Suprarenin erhöht worden; das steht in ge-

wissem Gegensatz zu Angaben von Cyon und Anderen, wonach während des Höhestadiums der Nebennierenwirkung der Vagus unerregbar sei, Angaben, denen ich auch auf Grund eigener Versuche mit faradischer Reizung des Vagus widersprechen muss.

Wie aber auch die Vaguspulse in der Curve vertheilt sein mögen, in einer Hinsicht stimmen alle meine Versuche überein: die Vaguspulse treten immer erst auf, wenn der Blutdruck bereits deutlich, meist etwa 20–30 mm Hg, gestiegen ist; sie erscheinen also zwar nicht regelmässig, wie Biedl und Reiner wollen, am Ende, aber doch immer erst im Verlauf, nicht am Anfang der Druck-

Fig. 4. Druckverlauf bei einem grossen Hund nach Injection von 0,2 mg Suprarenin. Ordinaten um 5 cm verkürzt. Vaguspulse trotz geringen Druckanstieges. (Der Blutdruck sinkt weiterhin nicht mehr ab.)

Fig. 5. Absinken des schon gesteigerten Druckes mit Beginn der Vaguswirkung. (Hund, $\frac{2}{10}$ mg Suprarenin injicirt.) Der Abstand von der Abscisse um 4 cm verkleinert.

steigerung. Meine Versuche lassen also recht wohl die von Biedl und Reiner vertretene Deutung zu, dass die Vaguswirkung nicht durch centrale oder periphere Vagusreizung durch das Suprarenin, sondern nur durch die Blutdrucksteigerung an sich bedingt sei; auffallend bleibt bei dieser Deutung allerdings die verhältnissmässig starke Vaguswirkung nach Injection kleiner Dosen, die den Blutdruck nur wenig erhöhen (s. Fig. 4). — Nur in wenigen Versuchen zeigte sich der Einfluss des Vagus so stark, dass neben der Pulsverlangsamung auch ein Absinken des Druckes deutlich wurde (s. Fig. 5).

Uebrigens ist die Vaguswirkung nicht ganz constant; bei manchen Thieren bleibt sie ganz oder fast ganz aus; einige Male war sie anfangs deutlich, nach mehrmaliger Injection trat sie aber nicht mehr hervor; es dürfte sich um rasch eintretende Ermüdung des Vaguscentrums handeln.

Auf Acceleranswirkung zu beziehende Pulsbeschleunigung findet sich nicht regelmässig auf der Höhe der Wirkung (s. Tabelle I S. 165); sie hielt sich bei meinen Versuchsthieren in mässigen Grenzen, die Pulszahl stieg, auch nach Vagotomie, höchstens von 13 auf 18 in 5 Secunden, also etwa aufs anderthalbfache; bleibende Beschleunigung beobachtete ich nicht. — Erwähnenswerth ist noch, dass auch nach Vagotomie gelegentlich während des Höhestadiums der Wirkung einzelne Pulse ausfallen, vermuthlich als Zeichen relativer Schwäche des Herzens gegenüber den vermehrten Widerständen (vgl. Fig. 6).

Fig. 6. Plötzlicher temporärer Abfall des Druckes und Verkleinerung der Pulse kurz nach Erreichung des Maximums (Hund, Vagotomie, 0,4 mg Suprarenin injicirt).
Ordinaten um 9 cm verkürzt.

III.

Mit besonderem Interesse habe ich das Verhalten des Druckes in den Lungenarterien während der Suprareninwirkung verfolgt. Die Lungengefässe nehmen bekanntlich gegenüber Giften und Gefässneryencentrum eine Sonderstellung ein; man erhält weder bei Halsmarkreizung noch bei Digitalisverabfolgung eine bemerkenswerthe Steigerung des Druckes in der Lungenarterie; der Contrast im Verhalten des Druckes in den Arterien des grossen und kleinen Kreislaufs ist so stark, dass man immer wieder die Existenz von Lungengefässnerven überhaupt geleugnet hat¹⁾. Es lag nahe, die ex-

1) Vgl. Knoll, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII.

quisit gefässverengernden Eigenschaften des Suprarenins auch für diese Frage mit heranzuziehen.

In etwa 20 Versuchen, in denen ich gleichzeitig den Druck in Carotis und einem Lungenarterienast sich registriren liess, erhielt ich in der Lungenarterie entweder gar keine Steigerung oder, das häufigere Verhalten, eine nur unerhebliche, etwa 6 mm (vgl. Fig. 7), nur selten mehr, als Maximum in einem Versuch 15 mm Hg betragende. Wenn überhaupt der Pulmonalisdruck sich hob, dann erfolgte der Beginn des Anstiegs, die Erreichung des Gipfelpunkts und, allerdings weniger deutlich, auch die Erreichung des Ausgangswerthes in beiden Gefässgebieten gleichzeitig.

Als Beispiel diene der eben erwähnte Versuch, in dem der Pulmonalisdruck die höchste von mir beobachtete Erhebung zeigte; die der Steigerung folgende Druckabnahme war hier in beiden Gefässen aussergewöhnlich stark.

Secunden nach der Injection von $\frac{2}{10}$ mg	Carotis	A. pulmon.
10	124	22
20	150	29
30	185	33
40	205	37
50	210	37
60	207	36
70	198	34
80	184	30
90	160	25
100	138	22
110	110	17
120	80	14
130	68	14

Fig. 7. Anfang, Akme und Ende der Druckschwankung in Carotis (obere Curve) und A. pulmon. (untere Curve). Ordinate nicht verkürzt.

Erst im Lauf meiner Untersuchungen wurde mir die Arbeit Velich's¹⁾ bekannt, der die Frage nach der Drucksteigerung im kleinen Kreislauf im Wesentlichen schon gelöst hatte. Er fand, dass in der Pulmonalarterie eine kleine Drucksteigerung eintritt, dass diese aber durchaus nicht der im grossen Kreislauf sich abspielenden proportional ist, sondern weit hinter ihr zurücksteht, ja dass sie manchmal ausbleibt; directe Inspection der Lungen ergab, dass hier

1) Velich, Wiener med. Wochenschrift. 1898.

die an anderen Organen wahrzunehmende Blässe nicht auftritt, dass sie sich auch nicht durch directes Aufträufeln des Extracts hervorrufen lässt. In einem Versuch studirte Velich auch den Druck im linken Vorhof, er fand, dass auch hier der Druck anwächst, u. z. recht erheblich, von 6 auf 30 mm Hg. Der Autor hält deshalb für möglich, dass die Druckzunahme in der Lungenarterie auch durch Rückstauung vom Vorhof her bedingt sei; den Hauptgrund sieht er aber in dem gesteigerten Zufluss aus den Körperven.

Meine Beobachtungen stimmen im Ganzen mit denen Velich's überein, nur habe ich durchweg (Versuche an 6 Hunden) geringeren Druckzuwachs in der Pulmonalarterie gefunden. — Als Ursache dieser Drucksteigerung glaube ich Stauung vom linken Herzen her ausschliessen zu können ¹⁾. Denn bei gleichzeitiger Messung in der Lungenvene (es wurde, wie bei der Lungenarterie, in den zum linken Unterlappen eintretenden Hauptast die Canüle herzwärts eingebunden, die Schwankungen des Wassermanometers wurden, um den Versuch nicht zu sehr zu compliciren, einfach abgelesen, während der Druck in Carotis und Pulmonalarterie mittelst Quecksilbermanometer registrirt wurde, vgl. Tabelle S. 165) fand sich zwar auch hier, wie oben angeführt, ein Steigen des Wassers im Manometer, aber es stand in keinem Verhältniss zu den Druckschwankungen in der Lungenarterie. So stieg in einem Versuch mit sehr niedrigem arteriellem Druck (ca. 50 mm Hg) der Druck in der Pulmonalvene um 5 cm Wasser = 3,5 mm Hg, in der Lungenarterie überhaupt nicht, in einem andern Ven. pulm. um 3, Art. pulm. um 12 mm, in einem weiteren V. p. 1,5, Art. pulm. um 13 mm Hg, ohne dass die Drucksteigerung in der Carotis in diesen Versuchen erkennbare Unterschiede aufwies. Hier kann der geringe Druckzuwachs in den Lungenvenen nicht Ursache der Steigerung in der Lungenarterie gewesen sein; zu anderem Zweck angestellte Versuche, bei denen ich durch Aufblasen eines Ballons im linken Vorhof die Mitralöffnung theilweise verlegte, ergaben, dass der Druck in der Lungenarterie erst dann merklich steigt, wenn er in der Lungenvene um mehr als 5 cm Wasser gestiegen ist.

Da wir ferner Contraction der Lungengefässe nach dem oben

1) Diese Schlussfolgerung gilt streng genommen nur für die Verhältnisse nach Vagotomie; denn bei erhaltenen Vagus kommen im linken Vorhof mitunter höhere Drucksteigerungen vor, die wohl Rückstauung bis in die Lungenarterie bedingen können; doch scheint der Mitteldruck in der Lungenarterie bei erhaltenen Vagus — soweit man aus den durch Schleuderung stark entstellten Curven des Quecksilbermanometers entnehmen kann — auch nicht oder kaum höher anzuwachsen als nach Vagotomie.

Berichteten ausschliessen können, bleibt als Erklärung für die Drucksteigerung in der Lungenarterie in der That nur die von Velich angegebene, dass bei dem hohen Druck die Arteriolenverengung im grossen Kreislauf übercompensirt wird, und factisch durch die von der Verengung nicht betroffenen Gefässgebiete dem rechten Herzen mehr Blut zugeführt wird, wie dies Slaviansky und v. Basch für allgemeinen Gefässkrampf direct gemessen und Openchowski bei Reizung der N. splanchnici (wobei sicher keine Herznerven mit erregt werden konnten) ebenfalls als einzig mögliche Erklärung der Drucksteigerung in der Art. pulm. angenommen hat. Directe Messung im rechten Vorhof (durch eine von der V. jugul. eingeführte Cantile) ergab mir dieser Hypothese entsprechend eine geringe Drucksteigerung von höchstens 5 cm Wasser, während der Carotidruck von 140 auf 250 stieg; andererseits zeigte mir ein zu diesem Zweck angestellter Versuch, dass nach raschem Zulauflassen von 50 cem physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis der Druck in der Lungenarterie in der That um 4–5 mm Hg, nach Zufluss von 100 cem sogar um 10 mm Hg steigen kann, allerdings geht diese Erhebung schon nach 20 Sec. wieder zurück.

Es wird bei Suprareninjection ein ähnlicher Zustand erreicht, wie ihn kürzlich Moritz¹⁾ bei Besprechung seiner Modellversuche erörtert hat: Einengung des ganzen Kreislaufgebietes bei gleichbleibender Flüssigkeitsmenge hat für das Herz denselben Effect wie Zunahme der Flüssigkeit bei gleichbleibender Gefässweite, nämlich Drucksteigerung an allen Stellen. Dazu kommt, dass, nach den Messungen von Slaviansky und von Basch die Blutgeschwindigkeit in den grossen Venen, mithin im Kreislauf überhaupt zunimmt, und dass die grössere Geschwindigkeit der relativ grösseren Blutmenge natürlich nur unter Drucksteigerung geleistet werden kann. Die (wenigstens in einem Theil der Fälle) zweifellos bestehende Mehrarbeit des rechten Herzens müssen wir mithin als eine indirect bedingte ansehen, nicht etwa als Zeichen einer directen Einwirkung des Nebennierenextracts auf das rechte Herz.

Dem Nebennierenextract gegenüber zeigen also die Lungengefässe und das rechte Herz eine ähnliche Immunität, wie gegenüber den bekannten Herzmitteln, wie Digitalis, oder der CO₂-Vergiftung, oder der directen Erregung des Gefässnervencentrums²⁾.

1) Moritz, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXVI.

2) Vgl. Knoll, Wiener Akademieber. 99. III.

IV.

Ausser den Lungenarterien sind nach den Lehren der Physiologie auch die Hirnarterien unabhängig von vasomotorischen Einflüssen, wenigstens lässt sich eine Beeinflussung durch die gebräuchlichen gefässerengernden Maassnahmen nicht nachweisen ¹⁾ (nur die Frage, ob sie gefässerweiternde Nerven enthalten, wird noch verschieden beantwortet). Dass sie auch gegen Nebennierenwirkung refractär sind, hat schon Spina ²⁾ sehr einfach dargethan durch Bestimmung der aus der Vena facialis auslaufenden Blutmenge; vor der Einspritzung flossen 20—30, nachher 35—50 Tropfen in $\frac{1}{2}$ Min. aus, ein andermal aus dem Sinus facialis vorher 16, nachher unzählige in 1 Minute. In einigem Widerspruch hierzu steht eine Angabe von Fr. Pick ³⁾; er fand nach Injection von Nebennierenextract in der Jugularvene Stromverlangsamung; sie war zwar geringer als in anderen Venen, hat aber die Blutgeschwindigkeit bis nahezu auf die Hälfte des Ausgangswerthes herabgedrückt; vermuthlich ist in seinen Fällen durch den Einfluss der Gesichts- und Hals-, vielleicht auch der Armvenen das abweichende Resultat bedingt.

Spina führt als weiteren Beweis für die Gefässerweiterung im Hirn die Thatsache an, dass freigelegtes und von Dura entblösstes Hirn sich unter dem Einfluss der Injection röthe und vorwölbe, Cyon will diesen Beweis nicht gelten lassen, er findet an der blossgelegten Dura Gefässerengung und fasst den Hirnprolaps nach Durchtrennung der Dura als Folge von Blutung auf.

Ich habe bei 4 Hunden den Druck im Gebiet der oberen Hohlvene gemessen, im tiefsten Theil der V. jugularis commun., und habe hier deutliche Drucksteigerung gefunden, sie erreichte zwar nur mässige Grade, 4—5 cm Wasser, aber ihr Verlauf war im Ganzen dem des Druckanstiegs in den peripheren Arterien parallel, er erreichte das Maximum zur selben Zeit, hielt sich allerdings in ein paar Beobachtungen auf dieser Höhe etwas länger, als der Arteriendruck, fiel aber als Regel ganz allmählich wieder, um gleichzeitig mit dem arteriellen Druck das Ausgangsniveau zu erreichen. Im Gegensatz hierzu sieht man in der unteren Hohlvene (ich verband das Manometer mit dem centralen Stück der Nierenvene) mit der Wirkung der Nebennieren-

1) Diese physiologischen Versuche haben auf die klinische Betrachtungsweise noch wenig Einfluss gehabt, wie z. B. die Theorien über das Cheyne-Stokes'sche Athemphänomen beweisen.

2) Spina, Wiener klin. Wochenschr. 1897 und Pflüger's Archiv Bd. LXXIV.

3) Fr. Pick, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII.

substanz den Druck um 2—4 cm Wasser sinken, um allmählich mit dem Abfallen des Arteriendruckes wieder zum früheren Stand zu steigen.

Als Beispiel seien die Zahlen aus zwei Versuchen am selben Hund angeführt.

Vagi intact		Vagi durchschnitten			
Carotisdruck in mm Hg	V. jugul. in mm Wasser	Carotisdruck in mm Hg	V. jugul. in mm Wasser	Carotisdruck in mm Hg	V. cav. inf. in mm Wasser
140	20	170	20	90	14
150	30	230	20	114	15
160	50	236	30	136	14
180	50	280	35	146	14
204	50	300	35	166	13
200	60	290	32	180	11
184	90	270	30	196	10
180	100	260	30	194	10
164	60	250	29	190	9
150	50	232	28	180	7
160	30	224	30	170	5
150	40	224	30	160	5
		230	29	154	5
		190	27	140	5
		186	28	130	5
		180	28	124	6
		180	26	120	7
		170	24	112	7
		164	24	106	8
		156	25	96	9
		154	25	94	10
		146	25	90	10
		140	25	80	10
				72	11
				70	11

Es muss also im Gebiet der V. cava superior irgendwo stärkerer Zufluss venösen Blutes stattfinden, und da kommt wohl hauptsächlich das Hirngefäßssystem in Betracht. Es war a priori wahrscheinlich, dass, wenn die Hirngefäße an der sonst allgemeinen Vasoconstriction nicht theilnehmen, dass dann durch sie viel mehr Blut als in der Norm ins Venensystem abfließe. Mir schien nun interessant, den Druck des Liquor cerebrosppinalis während dieser Periode zu bestimmen. Leider kann ich nicht über sichere Resultate berichten. Ein mit dem Duralsack des Conus medullaris verbundenes Wassermanometer zeigte gar keine Schwankungen. Ich trepanirte nun bei zwei anderen Thieren den Schädel, spaltete die Dura, schraubte eine eingepasste Canüle in das Trepanloch und verband diese mit dem Wassermanometer oder einer Marey'schen Capsel oder dem Hürthle'schen Federmanometer; bei Injection der Substanz, die den Arterien-
druck um 40 mm Hg hob, stieg der Liquordruck nur um 1—2 cm

Wasser. Bayliss und Hill¹⁾ weisen darauf hin, dass diese Methode fehlerhaft sei, weil das sich vordrängende Hirn die Knochenöffnung verlege; ich kann den Einwand nicht widerlegen und messe deshalb meinen Zahlen keinen entscheidenden Werth bei; immerhin ist zu erwähnen, dass die respiratorischen Schwankungen deutlich erhalten blieben.

Bayliss und Hill geben Steigerung des Hirndrucks nach Injection von Nebennierenextract an, theilen aber nichts über die Grösse dieser Steigerung mit.

Da es noch strittig ist, ob Freilegen und einfaches Beobachten der Hirnoberfläche eine ausreichende Methode sei, um Engerwerden der Hirngefässe festzustellen, verzichtete ich auf ähnliche Experimente. Man kann sich aber leicht überzeugen, dass die Gefässe des Augenhintergrunds während der Nebennierenwirkung sich erweitern, und zwar sowohl Arterien wie Venen, und dass die vorher weisse Papille rosa wird. Hier ist also die Gefässerweiterung zweifellos; sie wird im Zusammenhang mit den angeführten Beobachtungen auch für die eigentlichen Hirngefässe (die Retinalgefässe zeigen ja auch unter anderen Umständen, bei Erstickung, reflectorischer Reizung des verlängerten Marks, dasselbe Verhalten wie die Hirngefässe, d. h. sie erweitern sich, während die Körpergefässe sich verengern) als erwiesen anzusehen sein.

V.

Es bestätigt sich somit auch für die Wirkung der charakteristischen Nebennierensubstanz die merkwürdige, freilich teleologisch einleuchtende Sonderstellung des Gefässsystems der Lungen und des Gehirns.

In dieser Hinsicht besteht also ein gewisser Parallelismus zwischen der Wirkung von Halsmarkreizung (durch directe Erregung oder durch Erstickung) und von Suprarenin. Es lag nahe, noch weitere Analogien zu suchen.

Halsmarkreizung bringt nach Ludwig und Thiry²⁾ vorzugsweise die Gefässe der Abdominalorgane zur Contraction, in geringerem Maass die der Haut, wenig oder gar nicht die der Muskeln; die letzteren Gebiete lassen eine Verengerung nur in den feinsten Zweigen, die ersteren auch an den grösseren Stämmen erkennen.

Nach Suprarenininjection werden die Hautgefässe, wie schon Velich³⁾ angiebt, von der Verengerung mit betroffen. Aber der Grad

1) Bayliss und Hill, Journ. of Physiol. Vol. XVIII.

2) Ludwig und Thiry, Wiener Akademieber., 49. II.

3) Velich, Wiener med. Blätter 1896.

der Contraction ist wesentlich geringer als an den Eingeweiden; kleine Risswunden der Haut bluten während der Suprareninwirkung stärker. Dasselbe sieht man an Muskelwunden, und beim Betrachten blossgelegter Muskelgefässe mittelst der Lupe konnte ich eine Veränderung der Lichtung weder an den kleinen Arterien noch an den kleinen Venen wahrnehmen; danach scheint eine mässige Verengung der kleinsten Arterien zu bestehen, sonst würde man voraussichtlich bei dem vermehrten Arteriendruck die Venen stärker anschwellen sehen. Es ergibt sich somit in der That ähnliche Betheiligung verschiedener Gefässprovinzen wie bei der Halsmarkreizung.

Von Cybulski¹⁾, Durduffi²⁾ und Mankowski³⁾ wurde die Vermuthung ausgesprochen, dass die Drucksteigerung bei Erstickung nicht durch Kohlensäureanhäufung im Blut, sondern dadurch bedingt sei, dass aus den Nebennieren das wirksame Secret in vermehrter Menge in den Kreislauf gelange; nach Nebennierenexstirpation soll die Drucksteigerung ausbleiben. Gegen die Richtigkeit dieser letzten Angabe wurden kürzlich von Lewandowski⁴⁾ begründete Zweifel geäussert. Mir scheint gegen die Annahme jener Forscher auch zu sprechen, dass die Steigerung des Blutdrucks bei Erstickung durch Reizung des vasomotorischen Centrums im verlängerten Mark, bei Nebennierenwirkung durch directe Reizung der peripherischen Apparate verursacht wird.

Immerhin ist die Uebereinstimmung beider Einflüsse hinsichtlich der Betheiligung der verschiedenen Gefässprovinzen bemerkenswerth.

Trotz der gewaltigen Aenderungen im Circulationsapparat wird ein- oder mehrmalige Injection der wirksamen Dose ($\frac{2}{10}$ mg) von Hunden gewöhnlich gut überstanden; wenigstens zeigten Hunde, denen an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,2 injicirt wurde, sobald sie aus der Narkose erwacht waren, sowie im Verlauf der folgenden Tage keinerlei Besonderheiten. Das auf die Drucksteigerung fast regelmässig folgende Absinken des Druckes um 10—30 mm Hg unter den Ausgangswerth scheint ohne wesentliche Bedeutung; es gleicht sich in 5—10 Minuten wieder aus. Dagegen scheint das Herz während der Maximalwirkung nahe an der Grenze der Leistungsfähigkeit; darauf weist schon das bei mittleren, mehr noch bei hohen Dosen vorkommende Aussetzen des Herzschlags (auch nach Vagus-

1) s. Szymonowicz, Pflüger's Archiv Bd. LXIV.

2) Durduffi, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII.

3) Mankowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIII.

4) Lewandowski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXVII. 1899.

durchschneidung) und vorübergehende plötzliche Senkungen des Druckes (vgl. Curve 6); besonders gefährlich wird dies bei geschwächtem Herzen, hier können auf der Höhe der Drucksteigerung ganz plötzlich die Pulse sehr frequent und dabei ganz klein werden und kurze Zeit danach, ohne vorhergehende Drucksenkung das Herz dauernd stillstehen; ich sah dies 2 Mal bei Thieren, an denen vorher länger dauernde und mit grösserem Blutverlust verbundene Pulsregistrirversuche mit Blosslegen mehrerer Arterien durchgeführt war, und denen zuletzt, um den tief (auf ca. 30 mm) gesunkenen Blutdruck zu heben, Suprarenin injicirt wurde.

Die Möglichkeit solcher Giftwirkung im Verein mit der grossen Flüchtigkeit der Drucksteigerung haben einstweilen noch verhindert, das Suprarenin in Form von intravenöser Injection zu therapeutischer Anwendung am Menschen zu verwerthen. v. Fürth hat zwar in seiner letzten Abhandlung gezeigt, dass der Eisenverbindung des Suprarenins eine wesentlich länger dauernde Wirkung auf den Blutdruck neben geringerer Giftigkeit zukommt. Immerhin dürfte das Mittel erst, wenn weitere chemische Bearbeitung und ausreichende Thiersuche die nöthige Garantie geben würden, in die menschliche Therapie Eingang finden.