III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien.

Von
Walther Jacobj.

1. Einleitung.

Von pharmakologischen Agentien, welche den peripheren Zirkulationsapparat lokal zu beeinflussen vermögen, sind es zur Zeit vor allem zwei, welche ein allgemeines praktisches und theoretisches Interesse gewonnen haben. Es ist dies das Kokain und das Suprarenin. Sie finden, wie bekannt, bei Lokalanästhesie auch miteinander kombiniert Verwendung, wobei das Suprarenin mit seiner stark gefäßverengernden Wirkung die gleichartige Wirkung des Kokains verstärken oder bei den Ersatzmitteln desselben, denen sie fehlt, sie ersetzen soll, um die Anästhesie möglichst dauerhaft zu gestalten. Die Frage, welche Elemente des peripheren Gefäßapparates es sind, an denen das Suprarenin seinen Angriffspunkt hat, wird schon seit längerer Zeit diskutiert, ohne daß jedoch bisher eine gesicherte Entscheidung erreicht wäre. In neuerer Zeit wurde zudem von Fröhlich und Loewi¹⁾ die Beobachtung gemacht, daß die gefäßverengernde Wirkung des Suprarenins durch vorherige Einführung kleiner, an sich unwirksamer Mengen von Kokain erheblicher gesteigert werden kann, als es einer Addition beider Wirkungen entspricht. Man hat diese Erscheinungen als Synergismus oder Sensibilisierung des funktionellen Gewebes bezeichnet, und die Frage, wie sie zu erklären sei, hat erneutes allgemeines Interesse den Vorgängen am peripheren Gefäßapparat, wie sie durch pharmakologische

1) Fröhlich und Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 159.

Agentien bedingt werden können, zugewandt. Das Interesse wuchs, als nachgewiesen wurde¹⁾, daß das Gefäßsystem ständig unter einem wechselnden Einfluß des Suprarenins und ähnlich wirkender Substanzen steht, die als Bestandteil des inneren Sekrets von der Nebenniere und ähnlichen Drüsen in das Blut abgesondert werden, so daß mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß bisher an sich als unwirksam angesehene Dosen solcher Substanzen, wie Kokain, durch Sensibilisierung doch auch praktisch bedeutsame Wirkungen hervorrufen können, indem, je nach der im Blut zirkulierenden Menge des Suprarenins, Pituitrins usw., solche kleine Kokaingaben erheblichen Einfluß auf den Tonus der Gefäße und damit auf die Zirkulation zu gewinnen vermögen²⁾. Bei dieser Sachlage muß es erwünscht sein, um zu einem möglichst klaren Verständnis dieser Erscheinungen zu gelangen, einen unmittelbaren Einblick in die Vorgänge selbst zu gewinnen, d. h. direkt die Veränderungen zu beobachten, welche bei Einwirkung der betreffenden Substanzen an den verschiedenen Teilen des peripheren Gefäßapparates zustande kommen und ebenso die durch sie bedingten Veränderungen am Blutstrom in den Arteriolen und Kapillaren der unmittelbaren Anschauung zugänglich zu machen.

Als ein hierfür günstiges und leicht zu beschaffendes Untersuchungsobjekt könnte vielleicht das zarte und deshalb sehr durchsichtige Froschmesenterium erscheinen, an welchem ja auch die Bedingungen für ein schnelles, unmittelbares Eindringen und Wirksamwerden solcher Substanzen in den Gefäßelementen bei lokaler Applikation ihrer Lösungen auf die betreffenden Gefäßteile gegeben sind. Schon Recklinghausen³⁾ hat aber darauf hingewiesen, daß bei den für die Beobachtung des Mesenteriums in Frage kommenden Versuchsbedingungen die verschiedensten schwer zu beherrschenden Nebenmomente zu Veränderungen an den Gefäßen und der Blutströmung führen können, welche die Klarheit der Versuchsergebnisse und ihrer Beurteilung sehr zu stören geeignet sind. Recklinghausen führt vor allem folgende Komplikationen an: 1. Die starke Verdunstung an der in großer Fläche der Luft exponierten so dünnen Membran; 2. die Darmkontraktionen, welche auch das Stromgebiet der Sektoren des Mesenteriums stark beein-

1) Vgl. Trendelenburg, Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usw. Dieses Archiv 1910, Bd. 63, S. 161. Ebenda Literatur.

2) Vgl. C. Jacobj, Erschöpfung und Ermüdung. München. med. Wochenschr. 1915, S. 485, Schlußsatz.

3) v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung 1883, S. 215.

flussen; 3. die kolossale Hyperämie, welche die Bauchorgane befällt und neben der Kurarewirkung und der Reizung der Nerven (Goltzs Klopversuch) die Herzleistung und damit die Stromkraft und den Blutdruck herabsetzt; 4. die häufige Stasenbildung in der Darmwandung wie im Mesenterium.* Man könnte hier außerdem noch anführen die leicht eintretende Zerrung und Knickung von Gefäßen und den Einfluß der Belichtung, der sie doch sonst entzogen sind.

2. Die Froschschwimmhaut als Beobachtungsobjekt.

Alle diese störenden Momente würden fortfallen oder sich doch leicht vermeiden lassen bei Verwendung der Froschschwimmhaut, die als Demonstrationsobjekt für den Blutkreislauf ja schon seit alters stets umfänglich benutzt wird. Man muß sich deshalb fragen, warum die Froschschwimmhaut zu solchen Untersuchungen über periphere Giftwirkungen am Gefäßapparat bisher so wenig herangezogen wurde. Beim Durchsehen der Literatur konnte ich eine solche Verwendung nur in einigen wenigen Fällen finden. So hat schon 1875 Huizinga¹⁾ nach Aufbringen von Amylnitrit Gefäßerweiterung an der Schwimmhaut direkt mikroskopisch beobachtet; von Anrep²⁾ wurde sodann 1880 nach subkutaner Injektion die gefäßverengernde Wirkung des Kokains mikroskopisch in der Schwimmhaut nachgewiesen. In demselben Jahre beobachtete Hermanides³⁾ mikroskopisch die Gefäße an der Schwimmhaut nach Ergotininjektion, und auch Kluge⁴⁾ sah bei gleicher Applikation, aber bei bloßer makroskopischer Betrachtung, an der Schwimmhaut eine Gefäßverengung nach Digitalis. Bei den letzteren drei Fällen war aber, wie erwähnt, das betreffende Gift immer subkutan injiziert worden. Die Wirkung eines Gefäßgiftes bei unmittelbarer lokaler Applikation seiner wässerigen Lösung auf die Schwimmhaut festzustellen, haben, soweit mir bekannt, außer Huizinga und abgesehen von H. Nick, dessen noch nicht veröffentlichte Versuche aus dem Jahre 1913 ich später kurz hier referieren werde (S. 53), bisher nur Baum 1905, sowie Lichtwitz und Rieder⁵⁾

1) Huizinga, Untersuchungen über die Innervation der Gefäße in der Schwimmhaut des Frosches. Pflügers Arch. f. Physiol. 1875, Bd. XI, S. 207.

2) Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokains. Ebenda 1880, Bd. XXI, S. 56.

3) Hermanides, Die subkutane Injektion von Ergotin. Berlin. klin. Wochenschrift 1880, S. 598.

4) Kluge, Wirkung des Digitalins auf Blutgefäße und Herz. Dubois-Reymonds Arch. f. Physiolog. 1880, S. 470.

5) Rieder, Über die Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 408.

1909 einmal versucht. Es handelte sich dabei um das Suprarenin, von dem Lichtwitz bei dieser Applikationsweise eine Wirkung auf die Gefäße nicht hatte feststellen können, was Prof. Heubner veranlaßte, Rieder diese Versuche wiederholen zu lassen, welcher letzterer aber gleichfalls, selbst bei Anwendung von konzentrierten Lösungen 0,5:100, keine Gefäßwirkung, und auch bei Eintauchen des halben Frosches in 0,05 % ige Lösung keine Resorptionswirkung auftreten sah.

Daß man die Schwimnhaut zu unmittelbarer Gefäßbeobachtung bei lokaler Applikation von Gefäßgiften nicht öfter herangezogen hat¹⁾, dürfte demnach wohl seinen Grund nicht darin haben, daß man von vornherein an einer schnellen gleichmäßigen und gesicherten Resorption durch die Epidermis des Frosches zweifelte. Nun ist aber schon 1795 von Townson²⁾ festgestellt, daß der Frosch durch seine Haut Wasser in großem Umfange zu resorbieren vermag. Spätere Untersuchungen wie die von Leydig³⁾ und Overton⁴⁾ haben die Permeabilität der Froschhaut für wasser- und lipoidlösliche Stoffe bestätigt. Ja, Wolkensteins⁵⁾ Versuche haben sogar ergeben, daß Atropin und Strychnin, auf die Froschhaut gebracht, Allgemeinwirkungen bedingen, und also von hier aus sehr wohl resorbiert werden können. Diese Versuche beweisen also, daß die Epidermis des Frosches kein unbedingtes Hindernis für die Aufnahme wässriger Lösungen in das tieferliegende Gewebe bildet, wie dies bei der Epidermis von Warmblütern ja allerdings der Fall ist, die man als völlig undurchlässig für alle wasserlöslichen und lipoid-schwer oder -unlöslichen, dabei nicht flüchtigen Stoffe zu betrachten hat. Wollte man also die Froschschwimnhaut zu solchen Versuchen über lokale Wirkungen der Gefäßgifte heranziehen, so mußte vor allem vorher durch Versuche festgestellt werden, in welchem Umfang und in welcher Zeit die hier in Frage kommenden Gefäßgifte die Epidermis der Frosch-

1) Zur Beobachtung von Entzündungsvorgängen dagegen ist die Schwimnhaut des Frosches mit Erfolg herangezogen worden. So von W. Jones und Salviotti. Heinz, Handb. d. exper. Path. u. Pharm. Bd. I, 1, S. 265.

2) Townson, *Observationes physiologicae de amphibis. Partis secundae de Absorptione fragmentum.* Gottingae 1795, zitiert nach Gaupp, *Anatomie des Frosches*, II. Aufl., 1904.

3) Leydig, *Integument brünstiger Fische und Amphibien.* Biolog. Zentralblatt 1876, Bd. XII.

4) Overton, *Thesen über die Wasserökonomie und osmotischen Eigenschaften der Amphibienhaut.* Verhandl. d. phys.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg. Neue Folge 1904, Bd. 36, S. 277.

5) Wolkenstein, *Zur Frage über die Resorption der Haut.* Zentralbl. f. d. mediz. Wissenschaft 1875, Jahrg. XIII, S. 417.

schwimmhaut zu passieren vermögen und ob dementsprechend bei der lokalen Applikation ihrer Lösungen auf dieselbe in kürzerer Zeit mit einer gesicherten lokalen Wirkung am Gefäßapparat gerechnet werden kann.

3. Versuche über periphere Gefäßgifte von H. Nick.

Da man sich im hiesigen Institut schon längere Zeit vor dem Kriege mit der Wirkung des Kokains beschäftigt hatte und C. Jacoby, da ihm vieles dafür zu sprechen schien, daß der eigenartige vorteilhafte Einfluß kleiner Kokaingaben bei sogenannten Erschöpfungszuständen und auch bei der Höhenkrankheit mit auf eine periphere Gefäßwirkung desselben zurückzuführen sei (vgl. Anm. 1, S. 50), so veranlaßte er bereits 1913 H. Nick¹⁾, der sich bei seinen Untersuchungen über den Einfluß des Luftdrucks auf den Gefäßapparat mit Beobachtung der Blutzirkulation in der Froschschwimmhaut eingehend beschäftigt hatte, festzustellen, ob sich, ebenso wie es Anrep nach subkutaner Applikation gesehen hatte, auch beim Aufbringen einer Kokainlösung auf die Schwimmhaut eine gefäßverengernde Wirkung nachweisen lasse. Nicks Versuche ergaben in der Tat ein unzweideutig positives Resultat. Bei Aufbringen von Kokainlösungen auf die Schwimmhaut lag die geringste wirksame, die Gefäße verengernde Konzentration bei 0,04 %. Bei 0,1 % hatte die Verengung nach 1½ Minuten ihr Maximum erreicht, wobei der Querschnitt um 30—70 % vermindert war. Dies hielt nach Abspülen noch 3 Minuten an, und nach 7—10 Minuten war die Wirkung verschwunden. Er konnte ferner durch elektrische Reizung des Rückenmarks auch feststellen, daß auch nach Ausschaltung der Gefäßnervenenden durch Kurare das Kokain noch lokal auf die Gefäßwand wirkt und also jenseits des Kurarepunktes seinen Angriffspunkt haben muß. Nicht nur Kokain selbst, sondern auch die bekannten Kokainersatzmittel Eukain und Tropakokain ließen gleichfalls ihren Einfluß auf die Gefäße bei lokaler Applikation erkennen, aber, indem sie ihrerseits die Gefäße erweiterten. Tropakokain war dabei in Lösungen von 0,2—0,3 % noch eben unwirksam. Bei 0,5 % erfolgte die Erweiterung der Arterien, welche 40—120 % des normalen Querschnittes betragen konnte, sofort und hatte nach 30 Sekunden ihr Maximum erreicht. Nach Abspülen der Pfote ging die Wirkung aber sogleich zurück und war nach 3 Minuten verschwunden. Beim Eukain lag die eben wirksame

1) H. Nick, Ein Beitrag zur Frage der mechanischen Beeinflussung der Blutzirkulation durch die Luftdruckerniedrigung im Höhenklima. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, S. 401.

Konzentration bei 0,7%. Bei 1,4% betrug das Maximum der Erweiterung 30–50%. Nach Abspülen aber war schon nach 2 Minuten jede Wirkung geschwunden. In gleicher Weise von H. Nick mit **Adrenalinlösungen** ausgeführte Versuche ergaben, daß auch dieses bei äußerlicher Applikation in einer Stammlösung 1:1000 wirksam ist, und also die Haut zu passieren vermag, da es dabei zu einer starken Arterienverengung bereits nach 25 Sekunden kam, die nach 1½ Minuten ihr Maximum erreicht hatte. Bei Verdünnung der Lösung konnte er allerdings kein regelmäßiges Auftreten von Kontraktionen mehr beobachten, wenschon solche gelegentlich nach 1:1500 und 1:5000 noch eintraten. H. Nick hat nun im Anschluß an diese Ergebnisse gleichfalls bei lokaler Applikation Versuche darüber angestellt, ob die gefäßerweiternde Wirkung des Eukains und Tropakokains durch Kokain und Suprarenin beeinflusst werden kann. Er gewann bei diesen Versuchen zwar den Eindruck, als ob bei eingetretener Gefäßerweiterung nach Eukain und Tropakokain Kokain keine Verengung mehr bewirke, aber Eukain und Tropakokain auch nicht eine durch Kokain erzeugte Gefäßverengung zu lösen imstande sei. Auch wurde eine durch Tropakokain erweiterte Arterie durch Suprarenin nicht mehr verengt, wie ähnlich schon Låwen¹⁾ fand, dagegen verengerte sich nach Suprarenin die durch Eukain erweiterte Arterie. Da bei diesen letzteren antagonistischen Versuchen die Ergebnisse sehr ungleich ausfielen, wohl mit deshalb, weil die alten Sommerfrösche im August unbrauchbar wurden, so mußten die Versuche abgebrochen werden. In der Hoffnung, daß bei weiteren Untersuchungen einheitlichere Resultate später sich würden erzielen lassen, wurden diese Untersuchungen nicht sogleich veröffentlicht und blieben, da der Krieg dazwischen kam, bisher unpubliziert liegen. Im Einverständnis mit Herrn Dr. Nick habe ich ihre Ergebnisse deshalb hier in kurzer Zusammenfassung wiedergeben zu sollen geglaubt.

Schon bei diesen Untersuchungen Nicks zeigte sich der große Vorteil, den die Verwendung der Schwimmhaut als Untersuchungsobjekt auch dadurch bietet, daß sie infolge der absoluten Lokalisierbarkeit der Wirkungen die Möglichkeit gibt, zwei verschiedene Schwimmhäute desselben Tieres, sogar der gleichen Pfote als Vergleichsobjekte heranzuziehen.

Durch diese Nicksehen Untersuchungen war somit jedenfalls festgestellt, daß nicht nur das Kokain, sondern auch das Suprarenin

1) Låwen, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415.

bei Aufbringen einer konzentrierten Lösung auf die Schwimmhaut die in dieser befindlichen Gefäße direkt zu beeinflussen vermag. Dieses Ergebnis steht nun aber in auffallendem Widerspruch zu dem bereits oben erwähnten Befund Rieders¹⁾. Professor Heubner hat aber auch neuerdings nochmals die Durchlässigkeit der Froschhaut für verschiedene Gifte von Lang²⁾ eingehend prüfen lassen, wobei aber diesmal nicht mehr der lokale Wirkungseffekt der Substanzen auf die Gefäße, sondern ihre Allgemeinwirkungen als Zeichen für die Resorption zugrunde gelegt wurden.

Bei diesen Versuchen wurden aber die Beine der Frösche in die betreffenden Lösungen bis zum Knie eingetaucht. Lang stellte auf solche Weise bei einer 0,07%igen Lösung von Strychnin. nitric. bereits nach $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Minute Tetanus, bei einer 0,5%igen Coffeinelösung aber erst nach 1 Stunde die Erscheinungen der Coffeinhypertonie (Spreizung der Schwimmhäute), bei einer 5%igen Bariumchloridlösung nach 30—40 Minuten Herzperistaltik fest, wodurch also die mehr oder weniger schnelle Resorption dieser Lösungen bewiesen war.

Strophanthin, Pilokarpin und Muskarin kamen dagegen bei dieser seiner »perkutanen Anwendung«, wobei ihr Einfluß auf das Herz beobachtet wurde, nur äußerst schwach zur Wirkung. Bei Kurare trat eine Lähmung der Nervenenden nicht auf. Adrenalin verminderte die Wirkung gleichzeitig angewandten Strychnins, aber nicht von Coffein und Barium. Kurare wurde also offenbar nicht von der Froschhaut aus in wirksamen Mengen resorbiert. Indessen konnte er feststellen, daß, wenn er die Adrenalinlösung in Säckchen aus frisch abgezogener, noch lebender Froschhaut brachte, wohl von innen nach außen ein Übertreten in die umgebende Lösung, in welche die Säckchen eintauchten, stattfand, nicht hingegen, wenn auf die Hautfläche der Säckchen das Adrenalin von außen einwirkte.

1) Rieder selbst zitiert nun allerdings in seiner Arbeit diejenige Baums »Über die örtliche Einwirkung von Nebennierensubstanz, Brenzkatechin und Spermin auf die Zirkulation« (Berliner klin. Wochenschrift 1905, S. 86), in welcher Baum darauf hinweist, daß die lokale Adrenalinwirkung an der Froschschwimmhaut leicht zu beobachten sei. Rieder meint dann zwar, daß Baum keine näheren Angaben über seine Applikationsweise gegeben habe, was aber nicht zutrifft, da Baum S. 87 bei Besprechung des Spermins sagt »wie bei den Nebennierensubstanzen prüfte ich dies an der Zunge und Schwimmhaut von kurarisierten Fröschen. Träufelt man ein Tröpfchen Spermin auf die Schwimmhaut unter Beobachtung derselben unter dem Mikroskop, so sieht man ...«

2) Lang, 18 Versuche über die Durchlässigkeit der Froschhaut für Gifte. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 1.

Diese Ergebnisse hätten davon abschrecken können, die Schwimmhaut des Frosches als Beobachtungsobjekt zu vergleichenden Versuchen über die Wirkung peripherer Gefäßgifte heranzuziehen. Da uns aber die positiven Ergebnisse Nicks vorlagen, erschien es doch angezeigt zunächst festzustellen, worauf dieser Widerspruch zwischen Lichtwitz, Rieder und Lang einerseits, und Baum und Nick andererseits zurückzuführen ist, ob er sich nicht vielleicht dadurch erklärt, daß bei den Riederschen Versuchen die Gefäße der Tiere aus irgendwelchen Gründen eine zu geringe Reaktionsfähigkeit besaßen, um bei den geringen übergehenden leicht zersetzlichen Mengen des Suprarenins eine Verengung deutlich sichtbar hervortreten zu lassen. War dies der Grund für das negative Ergebnis, so konnte erwartet werden, daß der Effekt auch bei Übergang kleiner Mengen Adrenalin klarer hervortreten werde, wenn man die Gefäße vorher durch stärkere Erweiterung für eine Verengung geeigneter gemacht hatte, sofern nur dabei die Wirksamkeit des Suprarenins nicht gleichzeitig beeinträchtigt war.

Es handelte sich also zunächst darum, ein Gefäßgift zu finden, das bei lokaler Applikation auch lokal eine solche Gefäßerweiterung möglichst sicher und anhaltend hervorzurufen vermag. So versuchten wir zunächst das Veronalnatrium, dessen lähmende Wirkungen auf den peripheren Gefäßapparat nach den Untersuchungen im hiesigen Institut¹⁾ als eine schnell auftretende und recht energische, dabei aber offenbar doch verhältnismäßig einfache angesehen werden durfte. Zudem hatten ja die Versuche von Holzbach²⁾ gelehrt, daß die Wirkung des Suprarenins durch Veronalnatrium nicht aufgehoben wird. So wurden denn schon im Sommer 1914 von mir zunächst Versuche mit Veronalnatrium und Kokain angestellt.

4. Eigene Versuche.

Methode.

Zu den Versuchen wurden immer männliche *Rana temporaria* verwandt. Durch Injektion einer 1%igen Kurarelösung in den Bauchlymphsack von der Mundhöhle aus mittels einer kalibrierten Glaspipette wurde die Beweglichkeit der Tiere aufgehoben. Sollte auch

1) C. Jacobj und Roemer, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 261.

2) Holzbach, Experimentell-pharmakologische Studie zur Frage der peritonitischen Blutdrucksenkung. Ebenda 1912, Bd. 70, S. 183.

der Nerveneinfluß auf die Gefäße ausgeschaltet werden, so wurde die Kurarewirkung weiter so verstärkt, daß sich selbst nach starker elektrischer Reizung vom Rückenmark aus keine Gefäßkontraktion mehr in der Schwimmhaut nachweisen ließ, mithin die motorischen Nervenenden der Gefäßmuskulatur gelähmt waren. In diesem Falle erweiterten sich dann aber auch, wie in der Schwimmhaut, so im ganzen Körper die Gefäße, und mit dem absinkenden Blutdruck wurde der Blutstrom auch in den Schwimmhautgefäßen erheblich vermindert, was bei manchen Versuchen allerdings störend wirkte. Zur Feststellung der Erregbarkeit der Gefäßnervenenden nach Kurare benutzte ich, wie seinerzeit Nick¹⁾, die faradische Reizung des Rückenmarks bei Anwendung eines Elementes von 1,4 Volt, wobei die Grenze der Erregbarkeit der Gefäße bei einem Rollenabstand von etwa 40 cm, die nur um wenige Zentimeter schwankte, lag. Wenn bei 20 cm Rollenabstand keine Kontraktion mehr eintrat, konnte die Lähmung der Gefäßnervenenden als eingetreten angesehen werden. In den ersten Versuchen waren die Schwimmhäute auf Korkplatten über dreieckigen Ausschnitten aufgesteckt. Später wurden sie, um die Verletzungen mit den Nadeln zu vermeiden, einfach auf Glasplatten ausgebreitet, wobei unter jede einzelne Schwimmhaut zwischen die Zehen ein schmales, spitzwinkliges Glasdreieck so untergeschoben wurde, daß der mittlere Teil der Schwimmhaut glatt auf der Fläche desselben lag, ohne an die Zehen zu reichen, so daß an den Gefäßen keine Zerrung oder Knickung eintreten konnte. Die Ränder dieser etwa 1 mm dicken Glasplättchen waren rund abgeschliffen, damit sie nicht zu Läsionen der Epidermis Veranlassung gaben. Die Frösche selber waren horizontal gelagert. Zur mikroskopischen Beobachtung wurde hauptsächlich Objektiv C und Okular 3 von Zeiß verwandt, wobei die Messungen mit einem Okularmikrometer erfolgten.

A. Versuche mit Veronalnatrium und Kokain.

Gleich bei den ersten Versuchen, die ich im Mai 1914 anstellte, zeigte sich nach Aufbringen einer konzentrierteren Veronalnatriumlösung (1:6), wie sie zunächst damals verwandt, und wenn nichts näheres angeführt ist, zu den Versuchen auch sonst benutzt wurde, eine ganz ungeheure Veränderung am Gefäßapparat und in der Blutströmung. Die nachfolgenden Protokolle mögen als Beispiel für die Einzelheiten des Verlaufes solcher Versuche dienen.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 76, S. 407 ff.

Versuch 1 vom 26. V. 1914.

Rana temporaria, 31 g Gewicht, kurarisiert.

12^h 27'. Elektrische Reizung bei 25 cm Rollenabstand ergibt nur eine ganz geringe Arterienverengung; also sind die Gefäßnervenenden durch Kurare noch nicht völlig gelähmt.

12^h 50'. Der Querschnitt einer eingestellten Arterie beträgt 8 Teilstriche.

12^h 53'. Veronalnatriumlösung wird auf die Pfote aufgeträufelt.

12^h 54'. Nachdem die Arterie sich für einen Augenblick auf 5 verengt hat, erweitert sie sich nun auf 10 Teilstriche. Ein hellroter, kräftiger und sehr schneller Strom geht durch die Arterie und gleichzeitig bietet sich ein sehr überraschender Anblick dar. Vorher kaum oder gar nicht sichtbare Kapillaren füllen sich plötzlich reichlich mit Blut, so daß wie mit einem Schlage ein stark verzweigtes und mit Blut stark und lebhaft durchströmtes Kapillarnetz sichtbar wird. In Kapillaren, durch die vorher langsam sich ein Blutkörperchen durchpreßte, gehen jetzt 3 Blutkörperchen nebeneinander mit großer Geschwindigkeit durch. Der Anblick dieser starken Arterien- und Kapillardurchströmung der Schwimnhaut überrascht, da man derartiges unter gewöhnlichen Verhältnissen nie sieht.

1^h 08'. Arterie 10 Teilstriche. Es besteht noch die lebhafte Blutströmung.

1^h 09'. Cocain. muriaticum-Lösung 1:6 auf die Schwimnhaut geträufelt.

1^h 10'. Arterie hat sich auf 5 Teilstriche kontrahiert. Der Kapillarstrom hat sich gleichzeitig sehr verlangsamt. Jedoch behalten die Kapillarlumina ihre Weite bei. Eine Kapillare, die vor dem Kokainaufträufeln 2 Teilstriche weit war, ist dies jetzt auch noch.

1^h 14'. Arterie 4 Teilstriche.

1^h 19'. Arterie hat sich wieder auf 6 Teilstriche erweitert. Die Kapillaren blieben weit.

Da durch mehrere solche damals sogleich angeschlossene Versuche die Sicherheit des Auftretens der beschriebenen Erscheinungen festgestellt war, konnte ich auch am 3. Juli 1914 bei einem Vortrag »Über die Verwendbarkeit des Kokains als Mittel gegen Erschöpfungs- und Ermüdungszustände im Heere«, welcher im hiesigen Pharmakologischen Institut den Sanitätsoffizieren und Offizieren des I. Rgt. 180 von C. Jacobj gehalten wurde, die hierbei besonders betonte gefäßverengernde Wirkung des Kokains an den mit Veronalnatrium erweiterten Gefäßen der Froschschwimnhaut bereits durch Mikroprojektion in überzeugendster Weise der Versammlung vorführen.

Am 2. August 1914 rückte ich ins Feld ein. Im Winter 1917/18 an ein hiesiges Lazarett kommandiert, versuchte ich, die Untersuchungen wieder aufzunehmen. Eine erfolgreiche Fortführung derselben war aber bei der mir nur ab und zu zur Verfügung stehenden kurzen Zeit nicht möglich. Im Juni 1919 konnten die Untersuchungen wieder aufgenommen werden. Ich begann dabei mit der nochmaligen Feststellung der Veronalnatriumwirkung, die auch jetzt genau wieder das oben beschriebene Bild zeigte, wie der folgende Versuch beweist.

Versuch 2 vom 27. VI. 1919.

Rana temporaria durch Kurarisierung bewegungslos.

5^h 38—58'. Die Arterie schwankt zwischen 4—5 Teilstrichen. Eine im Gesichtsfeld liegende Kapillare ist 1,75 Teilstriche weit.

5^h 59'. Aufräufeln einer 10 %igen Veronalnatriumlösung.

6^h 00'. Arterie 6 Teilstriche, Kapillarstrom etwas lebhafter.

6^h 05'. Arterie 7 Teilstriche.

6^h 06'. Arterie 8—9 Teilstriche. Der Kapillarstrom ist ungewöhnlich lebhaft. Die Kapillaren werden von einem dichten Blutkörperchenstrom durchsetzt, welcher sich sehr schnell bewegt. Die oben mit 1,75 Teilstrichen gemessene Kapillare ist jetzt deutlich auf 2 Teilstriche erweitert.

6^h 09'. Absaugen der Veronalnatriumlösung.

6^h 10'. Die Arterie zeigt 9, die Kapillare immer noch 2 Teilstriche.

6^h 11'. Arterie 8 Teilstriche.

Neben der starken Erweiterung der Arterien und der Beschleunigung ihres Blutstromes fiel auch jetzt wieder besonders der allgemein erweiterte und verstärkte Kapillarkreislauf auf. Als ich aber nun feststellen wollte, ob es sich dabei um eine allgemeine Erschlaffung der Kapillarröhren handelt, wurde mir die Schwierigkeit klar, dies einwandfrei nachzuweisen, denn vor der Einwirkung des Veronalnatriums war es nicht möglich, den Wandabstand der Kapillaren an allen diesen dort festzustellen, wo man solche nachher zu Gesicht bekam, weil die überwiegende Mehrzahl der Kapillaren überhaupt erst deutlich sichtbar wurde, nachdem sie mit Blutkörperchen sich gefüllt hatten, so daß auch der Abstand ihrer Wände erst dann mit Sicherheit bestimmt werden konnte. Die Kapillarwände als solche sind eben im übrigen Gewebe sehr schwer zu erkennen. Erst nachdem man sie einmal an einer bestimmten Stelle bei Füllung des Lumens mit Blutkörperchen gesehen hat, kann man sie fest im Auge behalten und auch nach Entleerung der Blutkörperchen als vorhanden feststellen. Unter diesen Umständen ist es begreiflicherweise ohne besondere vorangegangene Beobachtung der durch Veronalwirkung sichtbar gemachten Kapillare nicht möglich, mit einiger Sicherheit zu sagen, ob nach Einwirkung einer Substanz tatsächlich eine Querschnittänderung eingetreten ist. Aber auch wo eine solche nachzuweisen ist, muß berücksichtigt werden, daß bei eintretender Erweiterung und Füllung des Kapillarinneeren mit Blutkörperchen, dies auch der bloße Ausdruck einer rein mechanischen passiven Dehnung der Wand sein kann, die durch den Blutdruck ausgeübt wird und Folge, sei es eines verstärkten Blutstromes durch Erweiterung der zuführenden Arterien, oder eines verminderten Abflusses durch Stau-

ung des Blutes in den abführenden Venen sein kann, mithin nicht auf einer Herabsetzung des Tonus der Kapillarwand zu beruhen braucht. Ebenso wenig wird man aber auch eine mit absinkender Füllung infolge der Blutstrombedingungen eintretende Verengung der Kapillaren ohne weiteres als aktive Tonuserhöhung der Kapillarwand, als Kontraktion, deuten dürfen, da es sich ebensowohl hier einfach um den Nachlaß der vorangegangenen passiven Dehnung handeln kann.

Ich möchte deshalb auch zunächst es unentschieden lassen, auf welche Weise die Kapillarerweiterung nach Veronalnatrium zustande kommt, die ich allerdings auch an Kapillaren nachweisen konnte, die schon vor der Veronalnatriumwirkung sichtbar und meßbar waren, und deren Durchmesser sich unter dem Einfluß des Veronalnatriums in manchen Fällen allerdings meßbar erweiterte, wie obige Versuche zeigen, wo der Querschnitt z. B. von $1\frac{3}{4}$ auf 2 oder sogar wie in einem anderen Versuch von 2 auf 3 Teilstriche zunahm. In anderen Fällen konnte eine solche meßbare Veränderung aber nicht festgestellt werden, obgleich auch dann der Wechsel in der Füllung der Kapillaren mit Blutkörperchen sehr deutlich hervortrat. Man muß sich eben klar machen, daß eine Kapillare, die leer erscheint, weil man zwischen ihren Wänden keine Blutkörperchen sieht, keineswegs leer ist, sondern erfüllt mit dem als solches allerdings nicht sichtbaren Blutserum, welches sie sehr wohl unter Druck halten und dabei sie in mehr oder weniger schnellen Strom passieren kann, ohne daß man von diesem etwas wahrnimmt.

Es muß auch darauf hingewiesen werden, daß bei solchen Versuchen mit Veronalnatrium man nicht selten der starken Gefäß-erweiterung eine schnell vorübergehende Verengung der Arterien vorangehen sah.

Über die Frage, welche Teile es sind, durch deren Beeinflussung das Veronalnatrium diese lokale Gefäßerschaffung und dementsprechend wohl auch die eben erwähnte vorangehende kurze Verengung bedingt, konnte, soweit es sich um den peripheren Nervenendapparat handelte, von elektrischer Reizung des Rückenmarkes Aufschluß erwartet werden. Eine solche Prüfung des Verhaltens der unter Veronalnatriumwirkung stehenden Gefäße ergab, je nach der Stärke der Veronalnatriumwirkung, eine Aufhebung, bzw. Herabsetzung ihrer Erregbarkeit vom Nerven aus. Diese Erscheinung, die ich schon 1914 festzustellen in der Lage war, möge durch die folgenden Versuche veranschaulicht sein.

Versuch 3 vom 23. VI. 1914.

Rana temporaria, 33 g Gewicht, infolge Kurarisierung bewegungslos.

12^h 30'. Die Arterie ist 5 Teilstriche breit. Auf elektrische Reizung bei 25 cm Rollenabstand verengert sie sich deutlich.

12^h 38'. Aufträufeln einer 10% igen Lösung von Veronalnatrium.

12^h 41'. Arterie 8 Teilstriche.

12^h 44'. Arterie 9 Teilstriche.

12^h 45'. Elektrische Rückenmarkreizung Rollenabstand 25 cm. Die erweiterten Gefäße verändern sich in keiner Weise. Die Reizung ist also völlig unwirksam.

12^h 55'. An der anderen Schwimmhaut der gleichen Pfole, auf welche aber das Veronalnatrium nicht eingewirkt hatte, verengerte sich bei gleicher Reizung mit 25 cm Rollenabstand die zur Beobachtung eingestellte Arterie sehr energisch. Abgesehen von dem unter Veronalnatriumwirkung stehenden Gebiet funktionierte also der Gefäßnervenapparat des Tieres in durchaus normaler Weise.

Versuch 4 vom 27. V. 1914.

Rana temporaria, 36 g Gewicht, mit Kurare unbeweglich gemacht.

1^h 03'. Die Arterie ist 7—8 Teilstriche breit. Auf elektrische Reizung 25 cm Rollenabstand verkleinert sie ihren Durchmesser auf 4—5 Teilstriche.

1^h 07'. Veronalnatriumlösung wird auf die Schwimmhaut gebracht.

1^h 08' 30". Arterie ist noch 8 Teilstriche. Die Kapillarströmung nimmt aber bereits zu.

1^h 09'. Bei elektrischer Reizung 25 cm Rollenabstand kommt der Blutstrom in der Arterie zu stehen und wird sogar für einen Augenblick rückläufig. Die Arterie verengert sich noch ein wenig, offenbar infolge der hier noch nicht vollkommen entwickelten Veronalnatriumwirkung.

1^h 10'. Die Arterie noch immer 8 Teilstriche. Die Kapillaren bei sehr starkem Kapillarstrom erweitert.

1^h 12'. Arterie 12 Teilstriche. Ungeheuer starker Kapillarstrom.

1^h 17'. Arterie 9 Teilstriche.

1^h 20'. Es wird nochmals Veronalnatriumlösung aufgebracht.

1^h 21'. Bei Reizung mit 25 cm Rollenabstand tritt nun statt Verengung sogar eine geringe Erweiterung der Arterie ein.

1^h 22'. Arterie 11 Teilstriche.

In diesem letzten Versuch tritt also an den unter voller Veronalnatriumwirkung stehenden Gefäßen bei elektrischer Reizung des Rückenmarkes sogar eine Erweiterung auf, die wohl so zu deuten ist, daß hier dem in seiner nervösen Innervation gelähmten Gefäß von den außerhalb der Veronalwirkung liegenden und sich deshalb auf den elektrischen Reiz stark kontrahierenden übrigen Gefäßen das Blut so gewaltsam zugepreßt wird, daß dasselbe dadurch unter weiterer Dehnung seiner Wand noch stärker erweitert wird.

Aus solchen Versuchen geht aber hervor, daß unter der Einwirkung der auf die Schwimmhaut gebrachten Veronalnatriumlösung der Einfluß des Nervensystems auf das lokal beeinflusste periphere Gefäßgebiet herabgesetzt oder völlig ausgeschaltet wird. Unentschieden bleibt dabei zunächst allerdings, ob es sich hier um die Beeinflussung der Gefäßnervenenden selbst, d. h. um eine dem Kurare gleichartige Wirkung handelt, oder ob peripher von diesem Angriffspunkt des Kurares liegende Teile ergriffen sind.

Läßt man nun nach einer solchen durch Veronalnatrium erzeugten Erweiterung der Arterien und Füllung des Kapillarnetzes mit einem blutkörperchenreichen Strom auf die gleiche Schwimmhaut eine Kokainlösung einwirken, so zeigt sich, wie wir dies schon im ersten Versuche sahen, und auch die nachfolgenden Versuche ergeben, daß die durch Veronalnatrium erweiterten Arterien sich auf das prompteste wieder verengern und auch der Blutstrom in den Kapillaren dementsprechend wieder absinkt. Dabei ist es aber sehr bemerkenswert, daß hier mit dem Absinken des Blutstroms eine typische Verengung der Kapillaren keineswegs zur Beobachtung kommt, wie sich dies auch aus Versuch 1 und 7 ersehen läßt. Die Verengung der Arterien nach Kokain tritt nun aber auch, wie dies schon Nick nachgewiesen hat, ein, wenn infolge energischer Kurarewirkung elektrische Reizung vom Rückenmark aus auf die Gefäße ohne Erfolg bleibt, d. h. wenn die Gefäßnervenenden durch die Kurarewirkung ausgeschaltet sind, wie dies in dem als Beispiel wiedergegebenen Versuch 6 der Fall ist.

Versuch 5 vom 2. VII. 1914.

Rana temporaria, 24 g Gewicht, mit Kurare unbeweglich gemacht.

4^h 23'. Arterie 4,5 Teilstriche breit.

4^h 24'. Auf elektrische Reizung 25 cm Rollenabstand tritt nach 10 Sekunden deutliche Kontraktion der Arterie auf.

4^h 25'. Die Arterie ist wieder 4,5 Teilstriche breit.

4^h 27'. Aufträufeln einer 10%igen Veronalnatriumlösung auf die beobachtete Schwimmhaut.

4^h 34'. Die Arterie 6,5 Teilstriche. Der Kapillarstrom ist ungeheuer verstärkt.

4^h 36'. Arterie 7 Teilstriche.

4^h 38' wird Cocain. muriatic. 0,2% aufgebracht.

4^h 40'. Arterie 3 Teilstriche. Die Kokainlösung wird abgespült.

4^h 52'. Arterie hat sich noch weiter auf 2 Teilstriche verengert.

Dieser Versuch zeigt, daß bei nicht vollständiger Kurarisierung der Gefäßnervenenden die Arterien sich unter der Wirkung der

10%igen Veronalnatriumlösung noch stark erweitern, und der Kapillarkreislauf noch wesentlich verstärkt wird, daß dann aber Cocain muratic. 0,2% trotzdem eine sehr starke Kontraktion der Arterien hervorruft.

Versuch 6 vom 3. VII. 1914.

Rana temporaria, 18 g Gewicht, stark kurarisiert.

11^h 40'. Bei faradischer Reizung vom Rückenmark aus mit 20 cm Rollenabstand tritt keine Verengung ein.

11^h 42'. Arterie 5 Teilstriche.

11^h 43'. Aufträufeln von 10%iger Veronalnatriumlösung. Danach tritt keine Gefäßerweiterung auf, da infolge der energischen Kurarisierung mit Lähmung der Gefäßnervenenden der Gefäßtonus erloschen ist und damit die Arterien maximal erweitert sind.

11^h 50'. Reizung, 20 cm Rollenabstand ohne Wirkung auf das Gefäß.

11^h 51'. Arterie 5 Teilstriche.

11^h 52'. Aufträufeln von 0,2%igem Cocain. muratic.

11^h 54'. Die Arterie zieht sich auf 3 Teilstriche zusammen.

11^h 56'. Die Arterie ist nur noch 2 Teilstriche breit.

Es zeigt dieser Versuch also auch, daß, nachdem einmal der Tonus der Arterien durch Kurare infolge Lähmung der Nervenenden ausgeschaltet ist, auch das Veronal eine stärkere Erschlaffung nicht mehr bewirkt. Der Umstand, daß an den durch Veronalnatrium erweiterten Gefäßen Kokain noch eine Verengung hervorruft, deutet zunächst darauf hin, daß der Angriffspunkt des Veronalnatriums, sei es in dem kurarisierbaren Nervenende selbst, oder aber doch zwischen ihm und dem durch Kokain noch erregbaren kontraktilem Apparat der Gefäßwand liegt. Als letzterer kommt aber für das Kokain selbst wohl nur das Muskel- und elastische Gewebe in Frage. Da, wenn eine Wirkung vorläge, welche durch Beeinflussung der Gefäßelemente der Kapillaren (Gefäßendothel) zur Verengung führte, diese auch an den Kapillaren selbst eintreten müßte, was indessen, wie schon aus Versuch 1 hervorgeht, nicht der Fall ist.

Nun kann aber, und dies ist sehr bemerkenswert, diese Kokainverengung der peripheren Arterien, welche stets, auch nach Abspülen des Kokains, noch längere Zeit anhält, sofort wieder behoben und in das Gegenteil umgewandelt werden, sobald von neuem Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht wird, wie dies der folgende Versuch zeigen möge.

Versuch 7 vom 4. VIII. 1919.

Rana temporaria, 25 g Gewicht, durch Kurarisierung völlig bewegungslos.

- 5^h 22' p. m. Arterie 5 Teilstriche.
- 5^h 25'. Arterie 4—5 Teilstriche.
- 5^h 26'. Aufträufeln von Veronalnatriumlösung.
- 5^h 27' 30". Arterie 7 Teilstriche.
- 5^h 29'. Arterie 8—9 Teilstriche.
- 5^h 30'. Arterie 9 Teilstriche, die Blutströmung ist sehr stark. Kapillaren stark mit Blut gefüllt.
- 5^h 34'. Arterie 9—10 Teilstriche. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
- 5^h 35'. Aufträufeln einer 1 %igen Lösung von Cocain. muriatic.
- 5^h 35' 45". Arterie 5 Teilstriche.
- 5^h 39'. Arterie 4 Teilstriche.
- 5^h 40'. Arterie hat sich so stark kontrahiert, daß ein Lumen kaum mehr zu sehen ist. Die Blutströmung in den Kapillaren ist infolge der mangelnden arteriellen Blutzufuhr ganz zum Stehen gekommen. Eine besondere Verengung der Kapillaren wird dagegen nicht beobachtet.
- 5^h 43' wie 5^h 40'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
- 5^h 48' wie 5^h 40'. Aufträufeln von Veronalnatriumlösung.
- 5^h 50'. Besserung des Kreislaufes.
- 5^h 51'. Arterie 7 Teilstriche.
- 5^h 52'. Arterie 7—8 Teilstriche.
- 5^h 53'. Arterie 9 Teilstriche. Die Blutströmung in den Kapillaren ist wieder sehr stark, so wie sie für das Veronalnatrium charakteristisch ist.
- 6^h 02'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
- 6^h 03'. Arterie 10 Teilstriche.
- 6^h 07'. Arterie hat sich allmählich wieder auf die normale Weite 5 verengert.
- 6^h 13'. Arterie blieb 5 Teilstriche. Aufträufeln einer 1 %igen Lösung von Cocain. muriatic.
- 6^h 14'. Arterie hat sich so stark kontrahiert, daß sie kaum noch zu sehen ist.
- 6^h 15'. Arterie ist so stark kontrahiert, daß sie nicht mehr zu erkennen ist.
- 6^h 17'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
- 6^h 18'. Arterie noch nicht zu finden.
- 6^h 19'. Aufträufeln von Veronalnatriumlösung.
- 6^h 20'. Arterie ist wieder deutlich zu sehen.
- 6^h 21'. Arterie 7 Teilstriche.
- 6^h 23'. Arterie 10 Teilstriche.
- 6^h 25'. Nochmals Veronalnatriumlösung aufgeträufelt.
- 6^h 28'. Arterie 10 Teilstriche. Überall sehr reger, für Veronalnatrium typischer Kapillarkreislauf.
- 6^h 31'. Arterie 10 Teilstriche.
- 6^h 40'. Arterie 10 Teilstriche.
- 6^h 41'. Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung.
- 6^h 42'. Arterie 9—10 Teilstriche.

Da bei allen diesen Versuchen jederzeit festgestellt werden konnte, daß die Schwimmhäute, welche mit der betreffenden Lösung nicht befeuchtet waren, von den erwähnten Veränderungen am Gefäßapparat völlig unberührt blieben, die an der einzelnen Schwimmhaut beobachteten Wirkungen der Substanzen also absolut lokalisiert blieben, so können zentral gelegene Nervenapparate für das Zustandekommen der Wirkungen sicher nicht in Betracht kommen.

Da nun das Veronalnatrium die durch Kokain bedingte Erregung der in der Gefäßwand liegenden kontraktilen Elemente auch wieder aufzuheben vermag und zwar, ohne daß diese dadurch die Fähigkeit verlieren, sich auf Kokain energisch wie zuvor zu kontrahieren, so kann es sich bei der durch Veronalnatrium bewirkten Erschlaffung nicht um eine wirkliche Lähmung der kontraktilen Elemente selbst handeln, aber auch nicht um eine solche etwaiger Nervenendapparate. Vielmehr scheint der Vorgang derart aufzufassen zu sein, daß die durch das eine Gift erzeugte Zustandsänderung durch die andere nicht nur reversibel gemacht, sondern auch in ihr Gegenteil verwandelt werden kann, etwa ebenso wie eine quellbare Substanz unter Einfluß einer wasserentziehenden jederzeit zur Schrumpfung gebracht, wenn sie aber geschrumpft ist, unter dem Einfluß einer wasserabgebenden Substanz auch immer wieder in Quellungszustand versetzt werden kann.

B. Veronalnatrium und Adrenalin¹⁾.

Nach diesen Versuchen mit Veronalnatrium und Kokain und dem dabei festgestellten eigenartigen Antagonismus beider Substanzen mußte es nun von großem Interesse sein, das Verhalten von Suprarenin an einer solchen unter Veronalnatriumwirkung stehenden Froschschwimmhaut kennen zu lernen, und zu sehen, ob hier wirklich, wie erwartet, die Wirkung desselben an den stark erweiterten Gefäßen auch bei größerer Verdünnung der Suprareninstammlösung, welche bei den Nickschen Versuchen sich als nicht mehr wirksam erwiesen hatte, nun energischer und mit größerer Sicherheit hervortreten werde. In der Tat war dies und zwar in ganz überraschender Weise der Fall, gelang es doch, die durch Veronalnatrium stark erweiterten Gefäße nach Abspülen desselben und Aufbringen einer Lösung von Suprarenin, selbst bei einer Verdünnung derselben auf 1:500 000, noch in promptester Weise vollständig zur Kontraktion zu bringen. Hier lag

1) Wo in den folgenden Versuchen von Adrenalin (Suprarenin) die Rede ist, handelt es sich stets um das Suprarenin. hydrochloric. synthet. D. A. B. 5. der Höchstes Werke.

also eine Erscheinung vor, welche in der Tat sehr den Eindruck einer wirklichen Sensibilisierung, d. h. einer potentiellen Verstärkung der Wirkung des Suprarenins durch das Veronalnatrium machte, da sie keinesfalls als additive Wirkung aufgefaßt werden konnte, weil die Wirkungen beider Substanzen ja sogar in entgegengesetztem Sinne gerichtet waren.

Auch in diesen Versuchen blieben die Wirkungen der angewandten beiden Substanzen, wie wiederholt festgestellt wurde, stets auf die eine Schwimmhautfalte beschränkt, auf welche die Lösung aufgebracht worden war. Die Suprareninkontraktion selbst tritt aber, ebenso wie dies beim Kokain der Fall war, auch ein, wenn man vorher die Erregbarkeit der Gefäße vom Zentrum aus mit Kurare aufgehoben, d. h. den Nervenendapparat ausgeschaltet hatte. Das Adrenalin muß also peripher vom Kurarepunkt zur Wirkung gelangen. Zur Bestätigung des Gesagten seien folgende Versuche angeführt.

Zunächst mag Versuch 8 die Wirkung des Adrenalins in Form seiner Stammlösung 1:1000 bei Applikation auf die normale Schwimmhaut des Frosches nochmals bezeugen.

Versuch 8 vom 16. II. 1918.

Suprarenin 1:1000.

Rana temporaria, 27 g Gewicht, mit Kurare bewegungslos gemacht.

4^h 45'. Die beobachtete Arterie hat eine Breite von 6—7 Teilstrichen.

4^h 54'. Die Arterie hat während der ganzen Zeit von 4^h 45'—4^h 54' die Weite von 6—7 Teilstrichen beibehalten. Es wird deshalb jetzt Adrenalinlösung 1:1000 auf die Schwimmhaut gebracht.

4^h 55' 30" tritt bereits eine Verlangsamung des Arterienstroms ein.

4^h 57'. Die Arterie hat sich jetzt stark kontrahiert. Sie ist kaum noch zu sehen. Der Strom in den Kapillaren steht still. Die Kapillaren sind mit Blutkörperchen dicht gefüllt.

5^h 00'. Die Beobachtung der übrigen Schwimmhäute des gleichen Frosches zeigt, daß die Zirkulation derselben durchaus normal ist.

Dieser Versuch bestätigt also den schon von Nick gemachten Befund, daß das Suprarenin in seiner Stammlösung 1:1000 die Froschschwimmhaut zu passieren vermag und so zu einer lokalen typischen Wirkung auf die Gefäße führt, welche in energischer Kontraktion derselben besteht.

Versuch 9 vom 19. IV. 1918.

Suprarenin 1 : 3000.

Rana temporaria, 41 g Gewicht, durch Kurare unbeweglich gemacht.

11^h 34'. Die Arterie ist 5 Teilstriche breit. Kapillarstrom gut ausgebildet.

11^h 39' wird die Schwimmhaut mit Leitungswasser befeuchtet.

11^h 44'. Die Arterie ist immer noch 5 Teilstriche breit. Darauf wird Adrenalin 1 : 3000 auf die Schwimmhaut gebracht.

11^h 50'. Da bisher keine Veränderung an den Gefäßen aufgetreten ist, wird abermals die Schwimmhaut mit der Adrenalinlösung 1 : 3000 befeuchtet.

11^h 55'. Noch immer keine Veränderung an den Gefäßen zu beobachten, deshalb nochmalige Aufträufelung der Adrenalinlösung.

12^h 03'. Da keinerlei Veränderungen bisher aufgetreten sind, wird die Schwimmhaut abgespült mit Leitungswasser.

12^h 08' wird die Zirkulation in einer anderen Schwimmhaut ebenfalls durchaus normal befunden.

Dieser Versuch zeigt, daß schon die schwache Verdünnung der Adrenalinstantmlösung um das dreifache ihre Wirksamkeit an der normalen Schwimmhaut des Frosches aufhebt.

Versuch 10 vom 14. XII. 1917.

Suprarenin 1 : 10000 vor und nach Veronalnatrium.

Rana temporaria, 38 g Gewicht, mit Kurare bewegungslos gemacht.

6^h 50'. Die Beobachtungsarterie ist 7 Teilstriche breit. Aufbringen von Adrenalin 1 : 10000 auf die Schwimmhaut.

6^h 55'. Die Arterie 6—7 Teilstriche.

7^h 10'. Arterie 6 Teilstriche. Es wird von neuem Adrenalin 1 : 10000 aufgebracht.

7^h 11'. Arterie 6—7 Teilstriche.

7^h 13'. Arterie 6—7 Teilstriche.

7^h 15' wird nochmals Adrenalin 1 : 10000 aufgebracht.

7^h 35'. Nachdem so die Schwimmhaut $\frac{3}{4}$ Stunden mit der Adrenalinlösung benetzt gehalten worden ist, ohne daß an den Gefäßen irgend eine typische Wirkung des Adrenalins nachzuweisen war, wird die Schwimmhaut nun durch Absaugen von Adrenalin befreit und

7^h 37' mit der Veronalnatriumlösung befeuchtet.

7^h 40' wird diese Lösung wieder abgesaugt, und nun das vorher unwirksame Adrenalin 1 : 10000 auf die Schwimmhaut gebracht. Darauf wird der Arterienstrom sofort rückläufig, da sich offenbar die peripheren Gefäßgebiete, entsprechend dem lokalen Wirksamwerden des Adrenalins, zuerst an dem distalen Abschnitt der Gefäße so verengern, daß die Blutmassen aus den kleinen Arteriolen, entgegen der normalen Blutstromrichtung und unter Überwindung des Blutdrucks, zentralwärts zurückgetrieben werden. Dann verschwindet unter Entleerung der Arterie in

der dem Strom entgegengesetzten Richtung die Arterie infolge aufsteigender Kontraktion völlig.

7^h 45'. Außer ganz geringen, zum Teil rückläufigen Bewegungen in den Venen ist die Zirkulation im gesamten Kapillarnetz zum Stehen gekommen.

7^h 48'. Als jetzt die Schwimmhaut der anderen Pfote beobachtet wird, zeigen die Gefäße und der Blutstrom an dieser keinerlei von der Norm abweichende Erscheinungen.

Versuch 11 vom 1. II. 1918.

Suprarenin 1 : 20 000 ohne und nach Veronalnatrium.

Rana temporaria, 28,7 g Gewicht, stärker kurarisiert.

6^h 35' beträgt die Weite der Arterie 7 Teilstriche in der Schwimmhaut der rechten Pfote.

6^h 45'. Auf Reizung bei 20 cm Rollenabstand, 40" lang, bleibt das Gefäß unverändert.

6^h 46'. Aufträufeln physiologischer Kochsalzlösung auf die Schwimmhaut hat keinen Einfluß auf das Gefäß.

6^h 50'. Arterie 7 Teilstriche.

6^h 52'. Auf die Schwimmhaut wird Veronalnatriumlösung aufgebracht.

6^h 55'. Arterie 8—9 Teilstriche.

6^h 58'. Die Schwimmhaut wird nochmals mit Veronalnatrium befeuchtet.

7^h 00'. Arterie 9 Teilstriche. Nun wird eine Schwimmhaut der linken Pfote eingestellt. Nachdem eine Arterie in derselben gemessen und 8 Teilstriche während 2 Minuten gezeigt hatte, wird

7^h 07' diese neue Schwimmhaut mit Adrenalin 1 : 20 000 befeuchtet. Die Arterie bleibt darauf unverändert 8 Teilstriche breit.

7^h 14'. Arterie 8 Teilstriche, hat sich also nicht verändert, weshalb nochmals Adrenalin aufgebracht wird.

7^h 16'. Arterie 8—9 Teilstriche. Eine Verengung durch die angewandte Adrenalinlösung ist also auch nach 9 Minuten nicht eingetreten.

7^h 21'. Es wird jetzt wieder die erste Arterie in der rechten Schwimmhaut eingestellt. Ihre Messung ergibt 8 Teilstriche.

7^h 22'. Sie wird nun abermals mit Veronalnatrium befeuchtet.

7^h 27'. Die Arterie, 8 Teilstriche, zeigt äußerst regen Kreislauf, hat sich aber offenbar wegen der starken Kurarewirkung nicht erweitert. Es wird jetzt auf diese veronalisierte Schwimmhaut die gleiche Adrenalinlösung 1 : 20 000, welche sich auf der linken Pfote als durchaus unwirksam erwiesen hatte, aufgebracht. Schon nach 30 Sekunden ist die Arterie infolge Kontraktion dem Auge entschwunden und der gesamte Kreislauf in dem sichtbaren Teile der Schwimmhaut steht still.

7^h 33'. Als jetzt die Schwimmhaut der linken Pfote wieder untersucht wird, ist an dieser noch immer der Kreislauf in allen seinen Teilen völlig normal. Es wird darauf auch auf diese Schwimmhaut nochmals von der Adrenalinlösung 1 : 20 000 aufgebracht.

7^h 40'. Trotz ununterbrochener Beobachtung dieser Schwimmhaut ist bis jetzt auch nicht die geringste Veränderung an den Gefäßen oder im Blutstrom zu sehen gewesen.

7^h 41'. Es wird jetzt wieder die rechte Schwimmhaut eingestellt. In ihr ist auch jetzt noch immer der Kreislauf völlig still gestellt als Folge der 7^h 27' durch Aufbringen der Adrenalinlösung 1:20000 verursachten Adrenalinwirkung.

Diese Versuche zeigen also in einwandfreier Weise, daß verdünntere Lösungen schon von 1:3000 ab auf die Gefäße der normalen Schwimmhaut nicht mehr wirksam sind, daß aber nach Einwirkung der Veronalnatriumlösungen das Adrenalin selbst in Verdünnung von 1:20000 seine Wirkung in maximaler und anhaltender Weise geltend zu machen vermag.

Wie die folgenden Versuche zeigen werden, tritt eine noch immer sehr energische, wenn auch nur kürzere Zeit anhaltende Adrenalinwirkung an mit Veronalnatrium vorbehandelten Schwimmhäuten selbst dann noch auf, wenn man die Verdünnung der Suprareninlösung auf das 500fache getrieben hat, d. h. noch bei einer Lösung von 1:500000. Die Wirkung nimmt aber allerdings mit der Verdünnung, vor allem hinsichtlich der Dauer ab, was aber wohl auch auf der leichten Zerstörbarkeit des Suprarenins beruhen dürfte.

Versuch 12 vom 11. VI. 1914.

Suprarenin 1:260000 nach Veronalnatrium.

Rana temporaria, 31 g Gewicht, starke Kurarisierung, bewegungslos.

6^h 32'. Eine Reizung bei 20 cm Rollenabstand während 20 Sekunden hat keine Arterienkontraktion zur Folge.

6^h 34'. Arterienbreite 11 Teilstriche.

6^h 38' wird 10%ige Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht.

6^h 44'. Die Arterie 12 Teilstriche.

6^h 49'. Die Arterie 11 Teilstriche; weshalb

6^h 50' erneut von der Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht wird.

6^h 52'. Die Arterie 13 Teilstriche.

7^h 00'. Die Veronalnatriumlösung wird abgesaugt.

7^h 01'. Arterie 12 Teilstriche.

7^h 04'. Arterie 10 Teilstriche.

7^h 19'. Arterie 9 Teilstriche.

7^h 21'. Da die Wirkung der 10%igen angewandten Lösung schneller vorübergeht, wird nochmals von derselben auf die Schwimmhaut gebracht.

7^h 23'. Arterie 11 Teilstriche bei stets lebhaftem und verstärkten Kapillarkreislauf.

7^h 26'. Absaugen der Veronalnatriumlösung.

7^h 40'. Arterie 8 Teilstriche.

7^h 43'. Es wird nun Suprareninlösung 1:260000 auf die Schwimmhaut gebracht, worauf alsbald eine Verengung der Arterie eintritt.

7^h 45'. Die Arterie 4 Teilstriche. Der Strom in den Kapillaren ist stellenweise zum Stehen gekommen.

7^h 46'. Arterie 3 Teilstriche.

7^h 50'. Arterie wieder 6 Teilstriche.

7^h 54'. Arterie 8 Teilstriche. Der Blutkreislauf ist wieder lebhafter. Die Suprareninwirkung klingt ab.

Man sieht aus diesem Versuch, daß bei Lähmung der Nervenendapparate durch Kurare, welche zu einer Erweiterung der gesamten Arterien des Körpers und dementsprechend auch zu einem Absinken des Blutdrucks führt, die Veronalwirkung weniger stark ausfällt und bei 10%iger Lösung auch weniger lange anhält, daß aber trotzdem unter dem Einfluß derselben sich auch noch eine Adrenalinlösung von 1:260000 Verdünnung deutlich, wenn auch nur für kurze Zeit wirksam erweist, indem sie zu einer 10 Minuten anhaltenden Verengung der Arterie führt, die ihr Maximum nach etwa 3 Minuten erreicht hat.

Versuch 13 vom 27. VI. 1919.

Suprarenin 1:500000 nach Veronalnatrium.

Rana temporaria, 28 g Gewicht, durch Kurarisierung bewegungslos.

Die von 5^h 38'—5^h 58' beobachtete Arterie zeigt eine zwischen 4 und 5 Teilstrichen schwankende Weite, die vorübergehend für einen Augenblick auf 2—3 Teilstriche sinkt, ein Zeichen, daß die Nervenenden der Gefäße durchaus nicht ausgeschaltet sind, wofür auch die geringe Erschlaffung der Arterie spricht. Bei gutem Kapillarstrom wird eine Kapillare zur Messung gewählt, deren Weite $1\frac{3}{4}$ Teilstriche beträgt.

5^h 58'. Die Arterie zeigt 4—5 Teilstriche.

5^h 59' wird 10%ige Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht.

6^h 00'. Arterie 6 Teilstriche. Kapillarstrom etwas lebhafter.

6^h 04'. Arterie 6 Teilstriche. Deshalb nochmals von der Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht.

6^h 05'. Arterie 7 Teilstriche.

6^h 06'. Arterie 8—9 Teilstriche. Sehr lebhafter Kapillarstrom. Die 5^h 43' zu $1\frac{3}{4}$ Teilstrichen gemessene Kapillare zeigt jetzt 2 Teilstriche. Ihr Lumen ist durch die sich im Strome bewegenden Blutkörperchen ausgefüllt.

6^h 09' wird die Veronalnatriumlösung abgesaugt.

6^h 10'. Arterie 9, Kapillare 2 Teilstriche.

6^h 11'. Arterie 8 Teilstriche. Nach der Messung wird Adrenalin 1:500000 auf die Schwimmhaut gebracht, worauf sofort Verengung der Arterie beginnt.

6^h 12'. Arterie 3 Teilstriche, sie ist kaum mehr zu sehen, da durch sie nur noch vereinzelte Blutkörperchen hindurchtreten. Die beobachtete Kapillare behält dabei aber ihre Breite von 2 Teilstrichen.

6^h 13'. Arterie 2 Teilstriche. Die Meßkapillare auch jetzt noch 2 Teilstriche. Wenn keine Blutkörperchen sie passieren, ist ihre Lage kaum zu bestimmen. Da aber die eine Wand deutlich sichtbar ist, so konnte, wenn ein Blutkörperchen sich an der gegenüberliegenden Wand entlang bewegte und dadurch auch diese sichtbar wurde, der Abstand beider voneinander bei dieser Gelegenheit gemessen werden, was immer von Zeit zu Zeit der Fall war.

6^h 14' beginnt die Adrenalinwirkung nachzulassen und die Arterie sich zu erweitern.

6^h 15'. Arterie 4 Teilstriche, wird wieder regelmäßig durchströmt, sieht aber noch sehr blaß aus, da die im Strom sich bewegenden Blutkörperchen nur locker nebeneinander liegen.

6^h 16'. Die Arterie 5 Teilstriche, zeigt wieder normale Füllung und Aussehen.

6^h 19'. Arterie 4—5 Teilstriche.

6^h 20'. Nachdem so die Wirkung des Adrenalins verschwunden ist, wird von neuem von der Adrenalinlösung 1 : 500 000 auf die Schwimmhaut gebracht. Schon nach 30 Sekunden besteht wieder starke Kontraktion. Die Arterie ist zeitweilig nicht mehr deutlich zu sehen.

6^h 22'. Arterie 2—3 Teilstriche.

6^h 23'. Ebenso. Von einem Blutstrom in derselben ist kaum noch etwas zu sehen.

6^h 24'. Beginn der Erholung. Arterie 4 Teilstriche.

6^h 26'. Die Arterie ist wieder 5—6 Teilstriche breit, der Blutstrom in ihr wieder gut hergestellt.

Dieser Versuch zeigt also einerseits, daß nach Veronalnatriumeinwirkung Adrenalin selbst noch in einer Verdünnung von 1 : 500 000 eine kurze aber äußerst energische Wirkung an den Arterien hervorzurufen imstande ist, indem sie dieselben bis fast zum Verschwinden verengert, daß aber auf der anderen Seite die einmal unter dem Einfluß des Veronalnatriums erweiterten Kapillaren durch das Adrenalin nicht beeinflußt werden, da der Abstand ihrer Wände unverändert bestehen bleibt, auch wenn sie nur mit Blutserum gefüllt sind.

[Versuch 14 vom 13. VI. 1914.]

Suprarenin 1 : 500 000 nach Veronalnatrium.

Rana temporaria, 31 g Gewicht, stark kurarisiert.

12^h 29'. Die Arterie 8 Teilstriche.

12^h 30'. Auf elektrische Reizung 20 cm Rollenabstand, während 20 Sekunden tritt keine Verengung an der Arterie ein.

12^h 31'. Arterie 8 Teilstriche.

12^h 34'. Es wird nun eine Veronalnatriumlösung von nur 4,2‰ auf die Schwimmhaut gebracht.

12^h 36'. Die Arterie 6 Teilstriche. Der Strom in derselben ist beschleunigt und die Kapillaren sind etwas voller.

12^h 40' wird die Veronallösung abgesaugt.

12^h 42'. Eine Adrenalinlösung 1:500 000 auf die Schwimmhaut geträufelt. Sofort kontrahiert sich die Arterie so stark, daß sie kaum noch sichtbar ist. Die Kapillaren bleiben in ihrer Weite unverändert.

12^h 44'. Arterie 3 Teilstriche.

12^h 49'. Elektrische Reizung, 20 cm Rollenabstand während 25 Sekunden ist ohne Einfluß auf die Arterie.

12^h 50'. Die Adrenalinlösung wird abgesaugt.

12^h 53'. Arterie 6 Teilstriche. Blutstrom wieder normal hergestellt.

12^h 54'. Von der Veronalnatriumlösung 4,2 % wieder auf die Schwimmhaut gebracht. Es wird eine neue Arterie in derselben Schwimmhaut eingestellt. Diese zeigt

1^h 07'. Arterie 5 Teilstriche. Elektrische Reizung bei 20 cm Rollenabstand ohne Einfluß.

1^h 08' wird Adrenalin 1:500 000 auf die Schwimmhaut gebracht. Es tritt sofort Arterienkontraktion ein, so daß die Arterie kaum mehr wahrzunehmen ist. Die von Blutkörperchen nahezu freien Kapillaren haben aber doch, soweit dies zu sehen, ihre Weite nicht geändert.

1^h 14'. Die Arterie ist wieder erschlafft, 6 Teilstriche weit. Es wird die Adrenalinlösung abgetupft.

1^h 18'. Arterie 5 Teilstriche.

1^h 25'. Auf elektrische Reizung 20 cm Rollenabstand tritt keinerlei Verengung an der Arterie auf.

5^h 39' p. m. Nach Neueinstellung einer Arterie, deren Breite 4 Teilstriche ergibt, wird 5^h 40' elektrische Reizung mit 20 cm Rollenabstand ausgeführt. Diese hat eine schwache Arterienkontraktion auf 3 Teilstriche zur Folge. Es ist also die Kurarewirkung zurückgegangen.

5^h 45' wird 4,2 % ige Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut gebracht.

5^h 50'. Arterie 5 Teilstriche. Da eine typische Erweiterung offenbar infolge der zu starken Verdünnung der Veronalnatriumlösung bis jetzt nicht eingetreten ist, wird, um eine stärkere Wirkung zu erreichen, nun eine 10 % ige Lösung auf die Schwimmhaut gebracht.

5^h 53'. Arterie 8 Teilstriche. Kapillarkreislauf erheblich verstärkt.

5^h 54'. Arterie 9 Teilstriche.

6^h 07'. Nachdem die Arterie die gleiche Weite beibehalten hat, wird Adrenalin 1:500 000 auf die Schwimmhaut gebracht, worauf sich nach 40 Sekunden die Arterie verengert und bereits nach 60 Sekunden fast ganz verschwunden ist, während die Kapillaren ihre Weite beibehalten.

6^h 09'. Beginnt die Arterie schon wieder sich zu erweitern und ist um

6^h 11' die Arterie wieder 8 Teilstriche breit, worauf nochmals Adrenalinlösung 1:500 000 aufgebracht wird.

6^h 12' ist die Arterie abermals bis auf 3 Teilstriche kontrahiert.

6^h 15' hat sich die Arterie aber schon wieder erweitert.

Es zeigt dieser Versuch also, daß die Adrenalinlösung auch bei der außerordentlichen Verdünnung von Adrenalin 1:500 000 an der unter Veronalnatriumwirkung stehenden Schwimmhaut sehr energisch auf die Gefäße wirkt, sowohl wenn der Nervenendapparat durch Kurare gelähmt ist, als auch bei noch erhaltener Reaktionsfähigkeit desselben und ebenso, daß es für die Stärke der Wirkung des Suprarenins gleich ist, ob die Gefäße durch eine Einwirkung konzentrierterer Veronalnatriumlösung stärker erweitert oder durch dieselbe infolge größerer Verdünnung eine typische Erschlaffung vorher nicht gezeigt haben, daß also eine starke Erschlaffung der Wand an sich nicht die Voraussetzung für das Wirksamwerden des Adrenalins in dieser großen Verdünnung sein kann.

5. Einige bemerkenswerte, an Arteriolen- und Kapillarströmung unter dem lokalen Einfluß obiger Gifte gemachte Beobachtungen.

Bei den oben besprochenen Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, wiederholt Beobachtungen über auffallende Veränderungen im Blutstrom der verschiedenen peripheren Gefäßgebiete zu machen, welche für das Verständnis der Vorgänge im peripheren Kreislauf nicht ohne Interesse sein dürften, und die ich deshalb hier noch kurz wiedergeben zu dürfen glaube.

Strom- und Netzkapillaren.

Bei Betrachtung des Kapillarnetzes der Schwimmhaut nach vorangegangener Erweiterung der Gefäße durch Veronalnatrium zeigte sich, wenn dann durch Adrenalin eine Arterienkontraktion erzeugt und damit die Zirkulation akut wieder herabgesetzt wurde, daß die einzelnen Kapillaren offenbar für den Blutstrom und die Blutverteilung im Gewebe nicht ganz gleichwertig sind, vielmehr sich in der Art ihrer Abzweigung aus den Arteriolen und in der Beteiligung an der Bildung des eigentlichen Kapillarnetzes voneinander unterscheiden. Man kann unter den angegebenen Bedingungen feststellen, daß einige Kapillaren offenbar eine unmittelbare Verbindung zwischen Arteriolen und Venenwurzeln darstellen, während die Mehrzahl das eigentliche Kapillarnetz bildet. Hierauf ist schon von anderer Seite bei Beobachtung des normalen peripheren Kreislaufs hingewiesen worden¹⁾.

Wird nun durch starke Arterienkontraktion der vorher künstlich erweiterte arterielle Strom plötzlich erheblich herabgesetzt, so daß im wirklichen Kapillarnetz die Zirkulation zum Stehen kommt, so

1) Vgl. Nagel, Physiologie, Teil I, S. 760 f., 1909.

sieht man, wie in den die Arterien und Venen unmittelbar verbindenden Kapillaren die Zirkulation, wenn auch nur in bescheidenem Umfang, doch für lange Zeit noch aufrecht erhalten bleibt. Diese Verbindungskapillaren zeigen im allgemeinen einen gestreckteren Verlauf und zweigen aus den Arteriolen in der Regel unter spitzem Winkel ab. Man kann sie vielleicht zweckmäßig als »Stromkapillaren« bezeichnen. Die das Netz bildenden Kapillaren dahingegen zweigen aus den Arteriolen mehr rechtwinklig ab und verbinden sich unter unregelmäßigen Krümmungen ineinander übergehend zu den eigentlichen Netzmaschen. Man könnte sie deshalb im Gegensatz zu den erstgenannten wohl als »Netzkapillaren« bezeichnen.

Es fallen nun den Kapillaren offenbar zwei verschiedene Aufgaben zu¹⁾. Einerseits haben sie den Geweben das für den Assimilationsvorgang nötige Baumaterial zuzuführen, wobei die Sauerstoffzufuhr eingeschränkt werden kann und muß, andererseits haben sie während des Dissimilationsvorganges den für den oxydativen Abbau nötigen Sauerstoff schnell heranzuschaffen und gleichzeitig die gebildeten Abbauprodukte des Stoffwechsels mit dem Blutstrom aus den Geweben abzuführen.

Es fragt sich, wie das Kapillarsystem diesen beiden in gewissem Sinne gegensätzlichen Aufgaben, welche auch entgegengesetzte Stromverhältnisse verlangen, jeweils den Bedürfnissen der Gewebe entsprechend gerecht werden kann. Die verschiedenartige eben beschriebene Anordnung der Strom- und Netzkapillaren dürfte hierfür als eine recht zweckentsprechende anzusehen sein. Denn die Stromkapillaren mit ihren günstigen Bedingungen für ein starkes Stromgefälle sind sehr geeignet, sozusagen wie Wasserstrahlpumpen Flüssigkeit und gelöste Stoffe aus den umgebenden Geweben durch die Kapillarwand in die Strombahn anzusaugen, wie dies schon Hamburger²⁾ experimentell im Modellversuch sehr wahrscheinlich gemacht hat. Gleichzeitig werden sie in erster Linie für die Herbeischaffung des nötigen Sauerstoffs in Betracht kommen. Während bei ihnen die Bedingungen für eine Abgabe von Material in die Gewebe zumal bei schneller Strömung, abgesehen von der Gasdiffusion, wenig günstig sind. Demgegenüber können aus den vielverzweigten Netzkapillaren, deren Blutstrom langsam verläuft, dabei aber doch noch unter dem Druck des Arteriensystems steht, die gelösten Stoffe und

1) C. Jacobj, Die pharmakologischen Grundlagen für eine rationelle Anwendung unserer modernen Schlafmittel. Württbg. Korrespondenz-Blatt 1909.

2) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften Bd. II, S. 161.

Flüssigkeiten weit leichter in das umgebende Gewebe diffundieren, während bei langsamer Strömung die Sauerstoffzufuhr und Kohlen säureabfuhr weit ungünstigere Bedingungen wie bei den Stromkapillaren bietet. Erst wenn infolge einer allgemeinen Erweiterung der zuführenden größeren und kleineren Arterienzweige und Arteriolen die Strömung auch in diesen Netzkapillaren eine schnelle wird und sich die dicht gedrängten Blutkörperchen durch dieselben mit erheblich gesteigerter Geschwindigkeit bewegen, wie man dies unter dem Einfluß der Veronalnatriumwirkung sieht, werden auch sie für den Dissimilisationsvorgang der Gewebe günstige Bedingungen bieten.

Blutverteilung und Schleusenmuskeln.

Gelegentlich der Beobachtung der akuten Adrenalinwirkung auf die Gefäße konnte wiederholt die Beobachtung gemacht werden, daß sich hierbei die Arterien und ihre Endverzweigungen keineswegs immer gleichmäßig kontrahieren, sondern daß, zumal an den letzten kleinen Arterien und Arteriolen, es zu lokalen Verengerungen dieser Gefäße kommt, welche in Form längerer oder kürzerer Kontraktionsringe zumal unmittelbar hinter den Teilungsstellen auftreten, gelegentlich auch als streckenweise Verengung der Gefäße sich zeigen. Bei Auftreten solcher Kontraktionsringe konnte unter Umständen das Gefäß zu vollständigem Verschuß an der betreffenden Stelle kommen, während oberhalb und unterhalb davon das Gefäßrohr unverändert sein Lumen beibehielt. Trat der Kontraktionsring zentralwärts von der Beobachtungsstelle auf, so wurde der Strom im Beobachtungsgebiet, wo die Arterie selbst nicht oder nur wenig kontrahiert war, ganz langsam und blutkörperchenarm. Derartige Wirkungen lokaler, nicht im Beobachtungsgebiet liegender Kontraktionsringe führten, bis diese Erscheinung klargestellt war, nicht selten zu scheinbaren Widersprüchen, deren Klärung anfänglich erfolglos versucht wurde. War die kontrahierte Stelle peripher von der beobachteten Gefäßstrecke gelegen, so prallte das heranflutende Blut, das durch das plötzliche Abflußhindernis aufgehalten wurde, an dieser Stelle unter Umständen so zurück, daß in einzelnen Arterienteilen der Strom rückläufig wurde. In anderen Fällen trat eine gleichmäßige Verengung der Endarterien auf, während gleichzeitig das zuführende Gefäß von derselben nicht erfaßt war. In diesem Falle sah man das letztere dann sich stark bis zur Abgangsstelle der Endarterien erweitern und diese schienen auf dem dicken Stumpf wie dünne Weidengerten auf einem Weidenstrunk aufzusitzen. Gelegentlich kam es vor, daß, wenn an einer unverzweigten Arterienstrecke gleichzeitig die Kontraktion von

beiden Seiten her erfolgte, das Blut nicht sogleich entweichen konnte und infolgedessen zu einer lokalen Auftreibung des Gefäßes führte, welche von beiden Seiten durch Einschnürungen begrenzt war. Daß physiologischerweise solche Kontraktionen vorkommen können, möchte ich bezweifeln. Sie können wohl nur unter Bedingungen eines so plötzlich lokal wirksam werdenden Giftes, wie es hier in unseren Versuchen bei dem Adrenalin der Fall ist, in Erscheinung treten. Man gewinnt aber auch den Eindruck, daß im Endgebiet der kleinsten Arterien die glatte Muskulatur nicht mehr gleichmäßig über das Rohr verteilt ist, sondern an den letzten Arteriolen nur noch an einzelnen Stellen und zwar vor allem hinter die Gabelungen gelegt ist, und daß es so ermöglicht wird, durch lokale Kontraktionen einzelner solcher im peripheren Endgebiet liegender Gefäßschleusen den Strom auch in verschiedene Kapillarnetzgebiete in wechselnder Weise zu verteilen. Es liegt der Gedanke nahe, daß diese Schleusenmuskeln auf Grund lokaler Reize eventuell auch unter Vermittelung kurzer lokaler reflexbogenartiger nervöser Bahnen erregt werden können, so daß unabhängig von der zentralen Gefäßregulation einer den Bedürfnissen des einzelnen kleinen Gewebstriktres dienenden Blutverteilung damit Rechnung getragen wäre. Sieht man doch solche zirkumskripte Reaktionen des Gefäßapparates bei ganz lokaler Reizung des Gewebes unter Umständen sich auch auf ganz beschränktem Gebiete abspielen, z. B. in der Umgebung eines Splitters, Stichroseola u. dgl.

Kapillar-Hyperämie und Anämie.

Bei Gelegenheit der Beobachtung des Kapillarstromes unter dem Einfluß unserer Gifte konnte man sich aber auch davon überzeugen, daß unter Umständen eine Entleerung der Arterien und Stromkapillaren ohne gleichzeitige Herabsetzung der Füllung der Netzkapillaren mit Blutkörperchen möglich ist, und daß umgekehrt aus den Netzkapillaren die Blutkörperchen verschwinden können, ohne daß dabei das Kapillarrohr selbst eine Herabsetzung seines Lumens zu erfahren braucht. Gaben wir im Anschluß an eine starke Veronalnatriumerschläffung der Gefäße eine starke Adrenalinlösung auf die Schwimmhaut, so kontrahierten sich die blutzuführenden Arterien unter Umständen so plötzlich und so stark, daß die noch in den Netzkapillaren befindlichen reichlichen Blutkörperchen nicht mehr durch den Strom herausgespült werden konnten, da die Blutströmung in ihnen ganz erloschen war und nur noch die Stromkapillaren in schwachem Strom das zugeführte Blut den Venen zugehen ließen.

So standen dann die Netzkapillaren vollgestopft von stagnierenden Blutkörperchen. War dagegen auf den durch Veronalnatrium lokal erweiterten Kreislauf eine schwache Adrenalinlösung zur Wirkung gebracht, so verengerten sich nun die Arterien ganz allmählich. Dabei behielten zwar die Netzkapillaren ihre vorher gewonnene Weite bei, doch wurden nun durch den abnehmenden, an Blutkörperchen armen, aber sie doch noch gleichmäßig durchsetzenden Strom die Blutkörperchen aus ihnen durch das Blutserum ausgespült, so daß nach kurzer Zeit eventuell nur noch ihre scheinbar leeren aber immer noch breiten Strombahnen das Gewebe durchsetzten.

Heubner¹⁾ zitiert nun in seiner Arbeit über die Kapillaren Rouget, welcher sagt:

»Wenn durch eine Gemütsbewegung vorübergehend das Gesicht erbleicht, wobei man wohl kaum ein Sinken des Blutdrucks unter den Gewebedruck annehmen darf, kann das einmal zustande kommen durch eine Verengung der kleinen Arterien allein. Dies würde nur ein langsames Strömen im Kapillargebiet, jedoch keine Entleerung zur Folge haben. Die völlige Butleere setzt eine Zusammenziehung der Kapillaren selbst voraus.«

Wie die vorliegenden Beobachtungen von uns zeigen, kann aber unter Umständen die Erscheinung des Erblässens doch sehr wohl zustande kommen, ohne daß eine Kontraktion der Kapillaren hierbei zu erfolgen braucht. Es ist nur nötig, daß die Verengung der kleinen Arterien nicht so schnell erfolgt, daß sie eine Ausspülung der Blutkörperchen aus den erweiterten Netzkapillaren unmöglich macht und daß bei ihrer Kontraktion unter Zurückhaltung der Blutkörperchen der abfiltrierte Serumstrom noch einige Zeit mit einer gewissen Kraft die Netzkapillaren durchsetzt.

6. Rückblick.

Die Ergebnisse unserer Versuche lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Für Untersuchungen über pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat bietet die Froschschwimmbaut ein sehr brauchbares Versuchsobjekt. Sie ermöglicht es, die an den Arteriolen und Kapillaren unter dem Einfluß verschiedener Gifte lokalisierten Erscheinungen und den durch sie veränderten Blutstrom in diesen Teilen sehr eingehend zu verfolgen.

1) Heubner, Über Vergiftung der Blutkapillaren. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 370.

2. Durch Aufbringen von Veronalnatriumlösung auf die Schwimmhaut läßt sich eine lokale, längere Zeit anhaltende, maximale arterielle Gefäßerweiterung und Durchströmung der Kapillaren erzeugen, welche offenbar auf einer Wirkung der Substanz auf in der Gefäßwand liegende Teile beruht, wobei der Kurareangriffspunkt oder ein peripher von ihm gelegener beeinflußt erscheint.

3. Diese Gefäßerweiterung läßt sich sowohl durch Aufbringen von Kokain, als von Suprarenin auf die Schwimmhaut ebenfalls lokal in entgegengesetztem Sinne beeinflussen, da sich nach Applikation letztgenannter Substanzen die Gefäße wieder energisch verengern. Da dies auch der Fall ist, nachdem durch Kurarisierung Reizung des Rückenmarkes ohne Einfluß ist, so scheint auch der Angriffspunkt des Kokains und Suprarenins peripher von dem des Kurare zu liegen.

4. Durch Veronalnatrium lassen sich die durch Kokain verengerten Gefäße wiederum erweitern.

5. Die Versuche zeigen, daß an der normalen Schwimmhaut Suprarenin 1:1000 wirkt, aber schon in Verdünnung von 1:3000 nicht mehr wirksam ist. Sobald aber Veronalnatrium vorher auf die betreffende Stelle der Schwimmhaut eingewirkt hatte, entfaltete Suprarenin auch noch in größter Verdünnung, 1:500 000, seine typische Wirkung an den Gefäßen auf das prompteste.

Darüber, wie diese letzte Erscheinung, welche durchaus den Eindruck einer hochgradigen Sensibilisierung des Gefäßapparates für Suprarenin durch Veronalnatrium macht, zu erklären ist, sind schon seit längerer Zeit von mir weitere Untersuchungen mit Erfolg in Angriff genommen, die aber bei dem ganz besonders schlechten Zustand unserer Frösche in diesem Sommer noch nicht völlig zum Abschluß gebracht werden konnten. Inzwischen ist es gelungen, mit frischen Winterfröschen die Untersuchungen weiter durchzuführen, und sollen die Ergebnisse derselben demnächst im Anschluß an diese Arbeit mitgeteilt werden.