XXIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag (II. Reihe).

Ueber den Einfluss der Analgetica auf die intracranielle Blutcirculation.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Von

Dr. Wilhelm Wiechowski, Assistenten.

(Mit 8 Abbildungen.)

I.

Die Stoffe, welche in der Praxis zur Beseitigung von Kopfschmerzen, Migräne und neuralgischen Schmerzen angewendet werden, die Analgetica, sind der überwiegenden Mehrzahl nach Antipyretica. Nur das Coffein macht eine Ausnahme und in anderer Weise die Salicylsäure, welche zumeist hier nicht symptomatisch-analgetisch, sondern, um einen klinischen Ausdruck zu gebrauchen, causal-antirheumatisch verordnet zu werden pflegt, da man für viele Kopfschmerzen und Neuralgien rheumatische Schädlichkeiten als Ursache verantwortlich macht. Im Allgemeinen kommen allen Fiebermitteln analgetische Eigenschaften zu, ohne dass diese Mittel im eigentlichen Sinne narkotische Stoffe wären, denn sie erzeugen in den gebräuchlichen Dosen durchaus keine periphere oder centrale Lähmung. Man könnte die räumlich begrenzte Stelle eines schmerz-percipirenden Rindencentrums als den Angriffspunkt jener Substanzen ansehen, auf den sie eine elective, lähmende Wirkung ausüben würden, ohne die sonstigen Qualitäten psychischer Functionen, namentlich nicht das Bewusstsein zu beeinflussen; ähnlich wie man annimmt, dass ihre antipyretische Wirkung auf einer umschriebenen Lähmung jener Hirnbezirke beruhe, welche der Wärmeabgabe vorstehen. Da aber die eigentliche Wirkungssphäre der Analgetica der Kopfschmerz ist, so wäre man noch weiter gezwungen, ein Centrum für Kopfschmerzen anzunehmen, auf das die Analgetica besonders abgestimmt wären.

Dem gegenüber scheint es vielleicht richtiger, das Wesen der analgetischen Wirkung in irgend einer anderen pharmakologischen Eigenschaft der Analgetica zu suchen. Wie wohl die Lösung des Problemes die noch ausstehende Beantwortung der Frage nach dem Wesen der Kopfschmerzen erheischt, so ist es doch wünschenswerth, die praktische Gruppe der Analgetica auch experimentell-pharmakologisch zu charakterisiren und für die bisher rein empirische Abschätzung der Analgetica eine exacte Grundlage zu schaffen. Das merkwürdige Zusammentreffen der analgetischen und antipyretischen Wirkung einerseits und des Fiebers mit dem fast stets begleitenden Kopfschmerz andererseits ist so auffallend, dass es die Annahme einer gemeinsamen letzten Ursache für Temperatursteigerung und Kopfschmerz nahelegt, welche ihrerseits wiederum durch die verschiedenartigsten Momente bedingt sein kann. Diese Ursache könnte sehr wohl in Circulationsanomalien gelegen sein, wie denn auch heutzutage fast allgemein das Mitspielen vasomotorischer Vorkommnisse innerhalb des Schädels beim Kopfschmerz angenommen werden.¹⁾ In diesem Sinne habe ich eine Charakterisirung der Analgetica durch die Feststellung ihres Einflusses auf die Weite der intracraniellen Gefässe versucht.

II. Methodik.

Die Methode, nach welcher in den folgenden Versuchen das Kaliber der intracraniellen Gefässe gemessen wurde, war die von Hürthle²⁾ im Jahre 1889 angegebene Methode zur Ermittlung des Verhältnisses zwischen dem Drucke im Circulus arteriosus Willisii und dem Carotisdrucke. Dieses Verhältniss lässt einen unmittelbaren Schluss auf die jeweilige Weite der intracraniellen Gefässe zu.

Der Druck im Circulus art. Will. (p) ist die Resultirende zweier Componenten, des allgemeinen Blutdruckes (c) und des Widerstandes (w), den das Circulusblut beim Eintritte in die Gefässe des Schädelsinnern findet.

$$p = cw.$$

Man kann demnach aus der Höhe des allgemeinen Blutdruckes und jener des Circulusdruckes den Widerstand berechnen

$$w = \frac{p}{c}.$$

1) L. Edinger, „Von den Kopfschmerzen und der Migräne“. Die deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts. E. v. Leyden und F. Klemperer. — A. Spitzer, „Ueber Migräne“. Jena, G. Fischer. 1901.

2) K. Hürthle, Beiträge zur Hämodynamik. III. Abth. Untersuchungen über die Innervation der Hirngefässe. Arch. f. die ges. Physiol. 1889. Bd. 44. S. 561.

Da der Widerstand w dem Caliber der vom Circulus art. Will. abgehenden Gefässe und deren Verzweigungen umgekehrt proportional ist, so wird sein Werth bei jeder Verengung jener Gefässe eine Zunahme bei jeder Erweiterung derselben eine Abnahme erfahren.

Dies hat jedoch nur Giltigkeit solange in den entsprechenden Venen keine Druckzunahme eintritt. Eine solche müsste, da sie die Widerstände für das Einströmen des arteriellen Blutes steigert, eine Gefässeconstriction innerhalb des Schädels vortäuschen. Entsprechend dieser theoretischen Ueberlegung fordern sowohl Hürthle als andere Forscher, die sich dieser Methode bedienten, eine zeitweilige oder stete Controle der Höhe des Circulusdruckes durch Messung des Venendruckes in einem Sinus oder der Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus einer Schädelvene. Nur diejenigen Versuche wären zu berücksichtigen, in denen Circulusdruck und Venendruck ein entgegengesetztes Verhalten zeigen. Vom theoretischen Standpunkte ist gegen diese Forderung nichts einzuwenden. In praxi zeigt sich aber, dass im Schädelinnern eine venöse Stauung wenigstens so gut wie nicht vorkommt. Das venöse System des Schädelinnern ist so reich verzweigt und besitzt namentlich nach den Sinus des Wirbelcanals so viele Abflusswege, dass eine an irgend einer Stelle sich ausbildende Stauung rasch ausgeglichen wird und keinen Einfluss auf die arterielle Circulation ausübt. Dafür sprechen wenigstens Versuche von Abklemmung beider Jugularvenen am Halse von Kaninchen. Eine solche Abklemmung hat, wie der folgende Versuch lehrt, auf die Widerstände (w) der Bluteirculation im Schädel keinen Einfluss (die Schwankungen von w überschreiten das Maass der normalen Widerstandsschwankung 0,05 nicht, siehe Näheres weiter unten).

Versuch I.

2400 g Kaninchen. 6. Mai 1902 (isolirter Herz-, Lungen-, Gehirnkreislauf; Näheres S. 384).

Zeit	p ¹⁾	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
11 h. 28 m.	35,5	55,5	0,64	} + 0,04	Abklemm. beid. V.V. jug. ext.
11 = 30 =	36,5	53,5	0,68		
11 = 40 =	15	25	0,60	} 0,00	Oeffnen der Venenklemmen.
11 = 42 =	20,5	34,5	0,60		

1) p und c bedeuten die direct von der Curve abgelesenen Druckwerthe in mg Hg.

Versuch II.

1920 g Kaninchen. 5. März 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
1 m.	46,5	61	0,76	} + 0,02	Compress. d. V. V. jug. ext.
3 "	46,5	60	0,78		

Andererseits hat die Verticalstellung des Versuchstieres, welche den Abfluss des venösen Blutes aus dem Schädel zu beschleunigen im Stande sein könnte, ebenfalls keinen Einfluss auf die intracranielle Blutcirculation:

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
3 m.	46,5	60	0,78	} — 0,01 0,00	Verticalstellg. d. Versuchstieres.
4 "	46	60	0,77		
5 "	46	59,5	0,77		

Nur im Falle einer Drucksteigerung im venösen Systeme überhaupt, wie sie etwa bei sinkender Herzkraft, also abnehmendem Blutdrucke zu Stande kommt, könnte sich eine Behinderung des Blutabflusses aus dem Schädel einstellen und dann eine Verengerung der intracranialen Gefässe vortäuschen. In diesem Falle scheint uns aber die Verzeichnung des allgemeinen Blutdruckes, welche uns über den Zustand des Herzens auf dem Laufenden erhält, eine vollkommen ausreichende Controle zu sein. Da ausserdem die Verzeichnung des Venendruckes, oder der Ausflussgeschwindigkeit des venösen Blutes bei Kaninchen, die sich für unsere Versuche am geeignetsten erwiesen haben, die ohnehin schon complicirte Versuchsanordnung noch schwieriger gestaltet und das Gelingen des einzelnen Versuches noch von einer Bedingung mehr abhängig gemacht hätte, so haben wir in den folgenden Versuchen den venösen Druck nicht berücksichtigt und hätten nur diejenigen Versuche als nicht eindeutig auszuschliessen gehabt, in denen bei sinkendem allgemeinen Drucke der Quotient w gewachsen war. Die von uns untersuchten Substanzen haben niemals eine solche Wirkung ausgeübt.

Wohl aber muss erwähnt werden, dass bei Kaninchen, wenn sie länger als 20 Minuten auf dem Versuchsbrette aufgespannt sind, de norma unter mässig absinkendem oder gleichbleibendem Blutdrucke eine allmählich sich ausbildende beträchtliche Steigerung von w eintrat. Nur in den Fällen, wo der Blutdruck abfiel, könnte dieses

Vorkommiss auf ein Erlahmen des Herzens und eine dementsprechend sich ausbildende allgemeine venöse Stase bezogen werden. Eine möglichst senkrechte Stellung des Versuchsbrettes hatte auch in diesen Fällen keinen Einfluss auf die Circulation im Schädel.

Versuch III.

2600 g Kaninchen. 5. Dec. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung
4 h. 35 m.	54,5	66	0,83	} + 0,1
5 = 15 =	49,5	54,5	0,91	
6 = 12 =	48,5	52	0,93	

Versuch IV.

2550 g Kaninchen. 4. Dec. 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung
10 h. 38 m.	47	62,5	0,75	} + 0,13
10 = 56 =	51	64	0,80	
11 = 16 =	47	57	0,83	
11 = 30 =	44,5	51,5	0,86	
11 = 47 =	45,5	51,5	0,88	

Es ergab sich daher die Nothwendigkeit, Kaninchenversuche, welche länger als 15 Minuten gedauert hatten, von der Beurtheilung auszuschliessen, beziehungsweise die Versuche möglichst acut durchzuführen, was namentlich mittelst der später zu erwähnenden Injectionen der zu prüfenden Substanzen in die Arteria vertebralis zur Zufriedenheit gelungen ist.

Die Vermuthung, dass vielleicht die rasch erfolgende Abkühlung aufgespannter Kaninchen die Ursache der Widerstandszunahme in den Gefässen des Schädelinnern sei, war Veranlassung zu Versuchen, in welchen die Thiere während der Verzeichnung der Drucke am Kimographion in einem gut ventilirten Wärmekasten von 35—39° Lufttemperatur gehalten wurden. Wenn auch diese Versuche nicht ganz eindeutige Resultate ergaben, so lassen sie doch die obige Vermuthung wahrscheinlich erscheinen.

Versuch V.

1700 g Kaninchen. 23. Juni 1902. Wärmekasten.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Aussen- temperatur
11 h. 45 m.	41	56,5	0,73	} + 0,05	36°
12 = 12 =	39,5	51,5	0,76		37°
12 = 34 =	38	49	0,78		38°

Versuch VI.

1500 g Kaninchen. 24. Juni 1902. Wärmekasten.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Aussen- temperatur	Temperatur des Thieres
4 h. 42 m	34	43	0,79	+ 0,05 — 0,1	37°	39,3°
4 = 57 =	45	53,5	0,84			39,3°
5 = 24 =	38	51,5	0,74			Tod unter Krämpfen

Versuch VII.

1350 g Kaninchen. 25. Juni 1902. Wärmekasten.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Aussen- temperatur	Temperatur des Thieres
10 h. 37 m.	45,5	52,5	0,86	— 0,02	35°	39,3°
10 = 50 =	40	47	0,85			
11 = 05 =	28	35,5	0,84			
11 = 17 =	35	41,5	0,84			
11 = 25 =	34	40	0,85	+ 0,02		
	38	43,5	0,87			
	28,5	33	0,86			
	33	38	0,87			
	36,5	41,5	0,88			38,5°
11 = 41 =	28	32,5	0,86			

In Versuch III und IV, in welchen die Thiere der Abkühlung durch das Aufgespanntsein ausgesetzt waren, ist bereits in der 40. bzw. 38. Minute eine sehr bedeutende Widerstandszunahme in den intracraniellen Gefässen zu constatiren. In den Versuchen V und VII, in welchen die Thiere vor der Abkühlung geschützt waren, finden wir zwar auch bei w eine Tendenz zu steigen, aber niemals überschreiten die Widerstandsschwankungen, selbst nicht nach 49 Minuten (V) respective 1^h 4' (VII) den normalen Maximalwerth von 0,05.

Die Beziehung der für w erhobenen Werthe auf den Widerstand in den Blutgefässen des Schädelinnern erheischt noch die Erfüllung einer anderen Forderung.

Die Messung des Druckes im Circulus art. Will. geschieht, wie unten ausgeführt werden wird, mittelst eines Manometers, welches in das periphere Ende der Carotis communis nach Abbindung der Carotis externa, sowie anderer zu extracraniellen Gebieten führender Aeste eingebunden wird. Diese Messungen geben nur bei solchen Thieren Anschluss über den Druck im Circulus art. Will., bei denen sich keine anderen Aeste ausser der Carotis int. an der Blutversorgung der Organe innerhalb des Schädels be-

theiligen und von deren Carotis int. keine zu anderen Kopfgebieten führende Seitenzweige abgehen. Von unseren gewöhnlichen Versuchsthiern entsprechen nur Kaninchen und Hunde diesen Bedingungen. Katzen dagegen nicht, obgleich sie ihrer grossen nervösen Reizbarkeit und ihres hohen Blutdruckes wegen zu derartigen Versuchen besonders geeignet wären.

Das Schädelinnere der Katze¹⁾ wird nämlich aussen von den vereinigten Aa. vertebrales und der überaus kleinen A. carot. int. von dem Endgeflechte der Art. maxill. int. dem „Plexus caroticus“ mit Blut versorgt. Von diesem entspringen aber als Endäste auch die der Unterbindung unzugänglichen Aa. palatina, spheno palatina und infraorbitalis. Da man die Carotis nicht einmal bis zu dem Punkte, wo sie den Namen Maxillaris int. erhält, verfolgen kann, ohne eine Unterkieferresektion vorzunehmen, so bleibt trotz Unterbindung aller erreichbaren Aeste der Carotis am Halse der Katze ein nicht unbedeutendes intracranielles Gefässgebiet offen, dessen Kaliberschwankungen bei der genannten Versuchsanordnung von denen der intracraniellen Gefässe nicht zu unterscheiden wäre. Von der Grösse dieses Gebietes kann man sich nach ausgeführter Operation durch Injection gefärbter Flüssigkeiten leicht überzeugen. Es färbt sich ausser dem Schädelinhalt noch Gingiva, Rachen, Schnautze und Conjunctiva.

Ueberdies scheint der genannte Plexus caroticus neben der Art. basilaris den Hauptweg für die Blutversorgung des Inhaltes des Katzenschädels zu sein und die Verbindungsäste, die die Carotis int. zu den von der Art. basilaris und plexus caroticus abgehenden Zweigen entsendet, scheinen sehr klein zu sein. Auch in anderer Beziehung unterscheidet sich das intracranielle Gefässsystem der Katze von dem des Hundes und Kaninchens. Während bei letzteren in der Mehrzahl der Fälle die beiden Gehirnhälften, was Blutversorgung durch die Carotis int. anlangt, functionell fast unabhängig von einander sind, scheinen bei den Katzen zwei hinter einander gelegene, je beide Hemisphären betreffende Gehirnabschnitte, die einerseits von den Aa. carotides internae, andererseits von den Plexus carotici und der A. basilaris versorgt werden, functionell von einander getrennt zu sein. Dieses Verhalten spricht sich namentlich in der Wirkung der Abklemmung der Carotis comm. der anderen Seite auf die Höhe des Circulusdruckes (p) aus. Bei Hunden und

1) Jacob Reichard and H. Jennings, *Anatomy of the Cat*. New York, H. Holt and Comp. 1901. London, G. Bell and sons.

Kaninchen ist der Verschluss der anderen Carotis, wie schon Hürthle beobachtet hat, nur von einem geringen, rasch vorübergehenden Abfall des Circulusdruckes gefolgt. Katzen aber, und auch ausnahmsweise einzelne Kaninchen, reagiren auf einen solchen Eingriff mit einer sehr beträchtlichen und andauernden Drucksenkung im Circulus art. Will., bei Katzen erreicht der Druck übrigens nach dem Freigeben des abgeklemmten Gefässes nicht mehr die ursprüngliche Höhe. (Siehe hierzu Versuch VIII.)

Versuch VIII.

2900 g Katze. 10. Febr. 1902.

p	c	$\frac{p}{c}$	Bemerkungen
41	77	0,53	
14	56	0,25	Compression d. anderen Carot. com.
26,5	58	0,46	Aufhebung d. Compression
26	63	0,41	
17	80	0,21	Compression d. anderen Carot. com.
23	63	0,35	Nach Aufhebung d. Compression

Dass man auch bei Kaninchen manchmal ein ähnliches Verhalten constataren kann, beweist der folgende Versuch. Doch stellt derselbe, wie gesagt, eine Ausnahme dar.

Versuch IX.

1500 g Kaninchen. 8. Juli 1902.

p	c	$\frac{p}{c}$	Bemerkungen
36	46	0,78	
29	54,5	0,42	} Compression d. anderen Carot. comm.
31	54	0,63	
35	45	0,78	
			Nach Aufhebung d. Compression

So scheint wenigstens functionell bei Hunden und Kaninchen ein nach vorn offener, rückwärts durch die Art. basilaris geschlossener Gefässbogen zu bestehen, während bei der Katze nur den hinteren Theilen der Hirnbasis ein allseits geschlossener, von der Art. bas. und plex. carot. gebildeter Circulus zukommt und die vorderen Abschnitte des Schädelinnern mehr oder minder selbstständig von den Aa. carot. int. gespeist werden. Der Hauptzufluss erfolgt bei Hunden und Kaninchen durch die vereinigten Aa. vertebrales, bei Katzen ausserdem noch durch die Plexus carot. (Das Gesagte gilt natürlich nur vom physiologischen Standpunkte, während die Anatomie, die auch die feinsten Anastomosen berücksichtigt —

da sie zumeist mit Injectionen unter Druck arbeitet — bei den genannten Thieren allseits geschlossene Circuli art. an der Gehirnbasis nachgewiesen hat.¹⁾⁾ Aus diesen Gründen wurden nur die an Kaninchen und Hunden gewonnenen Resultate als beweisend für eine Beeinflussung der intracraniellen Gefässe angesehen, während den an Katzen gewonnenen nur ein bestätigender Werth zuerkannt wurde.

Die Versuchsanordnung gestaltet sich folgendermaassen: Man unterbindet alle Seitenäste der einen Carotis comm. am Halse und lässt nur die Carotis interna frei. Unter Berücksichtigung der, wie angeführt, beim Kaninchen manchmal vorkommenden functionellen Verbindung beider Hälften des Schädelinhaltes habe ich in späteren Versuchen durchwegs auch die Carot. int. der anderen Seite ligirt, so dass der Zufluss von Blut nur durch die Art. vertebral. der einen Seite erfolgte, während die andere A. vertebr. meist zur Injection der Substanzen ausser Zusammenhang mit dem Herzen gesetzt war (s. weiter unten). In einzelnen Versuchen ligirte ich auch noch analog einem Verfahren von Boeck²⁾ und E. H. Hering³⁾ den Truncus anonymus nach dem Abgange der Carot. communis sinistra, die linke Art. subclav. jenseits des Abganges der Art. vertebr. sin. und den Arcus aortae nach Abzweigung der A. subclav. sinistr., so dass ich am isolirten Gehirn-Lungen-Herzkreislaufe die Versuche anstellen konnte. Die letztere Operation gelingt an Kaninchen bei einiger Uebung leicht auch ohne Narkose und Pleuraverletzung, nur ist es nothwendig, das Manubrium sterni abzutragen, um sich den Arcus aortae leichter zugänglich zu machen. Meist wird es im Verlaufe solcher Versuche doch nothwendig, die künstliche Athmung einzuleiten. Mit Ausnahme der Versuche an Katzen, wurde jegliche Narkose stets vermieden. Nach beendeter Operation, die in den meisten Versuchen noch eine Isolirung der beiden Nn. sympathici sammt deren obersten Ganglien umfasste, werden in die präparirte Carotis comm. die Cantilen zweier Quecksilbermanometer eingebunden, und zwar die eine kopfwärts, zur Verzeichnung des Circulusdruckes p, die andere herzwärts zur Verzeichnung des allgemeinen

1) Auch in meinen Versuchen, denen stets eine Injection von Methylenblau zur Feststellung der Gefässverzweigung und Durchgängigkeit der basalen Hirngefässe folgte, konnte ich regelmässig von einer Carot. int. oder Vertebr. aus den ganzen Schädelinhalt injiciren.

2) Joh. Boeck, Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolirte Säugethierherz. Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 158. 1898.

3) H. E. Hering, Methode zur Isolirung des Herz-Lungen-Coronarkreislaufes u. s. w. Pflüger's Archiv. 72. 1898. S. 163.

Blutdruckes c. Die Schreiber der beiden Manometer schreiben genau senkrecht übereinander auf der berussten Trommel des Kimo-graphions. Für die nachträgliche Ausmessung der Druckhöhen ist es zweckmässig, beide Abscissen auf eine Linie einzustellen. (Mit Ausnahme von Fig. 1 bei allen folgenden durchgeführt.) Die für jeden Zeitpunkt abgelesenen Werthe von p und c werden als echter Bruch $\frac{p}{c}$ (i. e. Circulusdruck in allgemeinen Druck) dividirt. Bei der Deutung bleiben Differenzen bis zu 0,05 als normale Schwankungen unberücksichtigt. Hürthle giebt zwar die Grenze der normalen Schwankungen mit 0,03 an, er arbeitete aber mit seinen weitaus empfindlicheren Gummimanometern. Die Quecksilbermanometer folgen nicht gleich schnell und genauest den Druckschwankungen; das mag der Grund sein, warum ich nicht selten Spontanschwankungen bis zum Maximum 0,05 zu verzeichnen hatte. In den meisten Fällen überschreiten diese allerdings nicht den Werth von 0,03. Nach dem oben Ausgeführten entspricht die positive Schwankung von w stets einer Verengung, die negative stets einer Erweiterung der intracraniellen Blutgefässe, denn der Werth von w wird nur durch die Weite der intracraniellen Gefässe bestimmt und bleibt insbesondere bei selbst grossen Schwankungen des allgemeinen Druckes constant. Das hat schon Hürthle durch die den Werth von w nicht beeinflussende, den Blutdruck aber kräftig steigernde Compression der Bauchaorta bewiesen; und man findet vielfache Bestätigung dafür in der Wirkungsweise einer Reihe den Blutdruck steigernder Substanzen (Strychnin; Alkohol s. Versuch S. 396), welche die intracraniellen Blutgefässe unbeeinflusst lassen.

III. Die Gefässnerven des Gehirns.

Untersuchungen, welche sich mit der Bluteirculation innerhalb der Schädelkapsel beschäftigen, machen es nothwendig, auch auf die Frage nach dem Bestande functionirender Gehirnvasomotoren einzugehen. Obgleich seit Langem durch Obersteiner in den Wandungen der Gehirngefässe Nervenendigungen nachgewiesen sind und eine Reihe physiologischer Thatsachen darauf hinweist, dass die Gehirncirculation ebenso wie die Blutbewegung in anderen Organen unter nervösem Einflusse steht, so fehlt es doch nicht an Forschern, welche den Gehirngefässen die Fähigkeit activer Caliberänderung absprechen ¹⁾.

1) Die umfangreiche Literatur dieses Gegenstandes findet sich bei Hürthle, l. c. und F. Pick, dieses Archiv. Bd. XLII. 1899. S. 399.

Die wichtigsten experimentellen Stützen für das Vorhandensein functionirender Gefässnerven im Gehirne sind die durch Biedel und Reiner¹⁾ in den Gehirngefässen beobachteten, vom "allgemeinen Blutdrucke unabhängigen spontanen Druckschwankungen, die Veränderungen des Gefässcalibers im Gehirne unter dem Einflusse verschiedener Substanzen und die durch Hürthle (l. c.) nachgewiesene Zunahme der Widerstände in den Gehirngefässen nach Reizung des Halssympathicus. Hürthle fand mit seiner Methode, dass die faradische Reizung des centralen (hirnwärts gelegenen) Endes des durchschnittenen Halssympathicus auf der Seite, wo die Druckmessungen im peripheren und centralen Carotisstücke vorgenommen wurden, bei Kaninchen, Hunden und Katzen von einer Widerstandszunahme im intracraniellen Blutkreislaufe gefolgt ist, dass dagegen die Reizung des anderseitigen Halssympathicus ohne Einfluss auf w bleibt. Hürthle schliesst aus seinen Versuchen, dass der Halssympathicus in individuell verschiedenem Maasse Vasoconstrictoren für die Gehirnhemisphäre seiner Seite führt. Cavazzani²⁾ einerseits und Hill und Macleod³⁾ andererseits deuten das auch von ihnen beobachtete Phänomen wesentlich anders. Cavazzani sieht eine unter dem gleichzeitigen Einflusse der Anämie und der faradischen Reizung entstehende Erweiterung der Gefässe an der Hirnbasis und ein consecutives Einströmen von Blut aus extracraniellen Gefässgebieten in jene als Ursache der Drucksteigerung im Circulus art. Will. nach Sympathicusreizung an. Er gelangte zu dieser Anschauung auf Grund folgender Beobachtungen: Während die Reizung des Sympathicus der Manometerseite eine Drucksteigerung im peripheren Carotisende zur Folge hatte, bewirkte die Reizung des anderen Sympathicus eine Drucksenkung daselbst. Hatte er aber die Carotis communis der anderen Seite für eine Zeit abgeklemmt, so bewirkte nun auch die Reizung des Sympathicus eine Drucksteigerung im Circulus art. Will. Cavazzani führt nun Folgendes aus. Im Halssympathicus von Kaninchen verlaufen Vasoconstrictoren und Vasodilatoren für das Gehirn. Die ersteren sind durch den faradischen Strom erregbar. Wenn sie gereizt werden,

1) A. Biedel und Th. Reiner, Studien über Hirncirculation und Hirn-ödem. II. Mittheilung. Zur Frage der Innervation der Hirngefässe. Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. 79. 1900. S. 158.

2) E. Cavazzani, Contribution à l'étude de la circulation cérébral. Auto-referat in Archives Italiennes de Biologie. XIX. 1893. S. 214.

3) L. Hill and J. J. R. Macleod, „A further inquiry in to the supposed existence of cerebral vasomotor nervs“. The journal of Physiologie. XXVI. 1901. Nr. 5. April.

bewirken sie eine Constriction der basalen Hirngefässe, somit einen verminderten Zufluss und als Folge dessen eine Drucksenkung im Circulus art. Will. (Effect der Reizung des anderseitigen Sympathicus.) Die Vasodillatoren seien aber nur durch den combinirten Einfluss von elektrischer Reizung und Anämie erregbar (Effect der Reizung des Sympathicus auf der Manometerseite, wo der Blutzufuss durch die Carotis unterbrochen ist), sie brächten faradisch gereizt eine Erweiterung der basalen Hirngefässe zu Stande und der gesteigerte Druck im Circulus sei nichts Anderes als die Folge vermehrten Zuflusses in die erweiterten Gefässe. Hill und Macleod nehmen dagegen an, dass bei Sympathicussteigerung aus dem verschlossenen Verzweigungsgebiete der Car. externa Blut durch die Capillaren in die Venen gepresst und hier eine Drucksteigerung setzen würde, welche sich auf dem Wege der Anastomosen zwischen äusseren Kopfvenen und Gehirnsinus in die Gefässe des Gehirnes fortpflanzte.

Diese Angaben enthalten schwerwiegende Einwände gegen die Brauchbarkeit der Hürthle'schen Methode zu Messungen der Weite der intracranialen Gefässe, denn einerseits ist die Unabhängigkeit des intracranialen Blutkreislaufes von dem extracranialen eine Bedingung für die Beziehung der Schwankungen von w auf Gefässveränderungen im Cranium, und andererseits würde das Vorkommen isolirter oder vorzugsweiser Aenderungen in dem Caliber der Hauptstämme an der Gehirnbasis (wie es von Cavazzani angenommen wird) gerade die entgegengesetzte Deutung der Ergebnisse der Messungen nach Hürthle nothwendig machen, als sie von diesem und mir angenommen werden. Ich habe deshalb nicht nur die Versuche Cavazzani's und Hürthle's in Bezug auf die Sympathicusreizung wiederholt, sondern auch Versuche angestellt zur Entscheidung der Fragen:

1. Ob Blut aus dem extracranialen Gefässgebiete in das intracranielle übertreten und hier den Druck steigern kann, und

2. ob bei Gefässveränderungen innerhalb des Craniums die grossen Stämme an der Basis allein ihr Caliber ändern oder deren Betheiligung die Veränderung der Organgefässe an Wirksamkeit übertrifft.

Bei allen derartigen Versuchen muss man sich stets vor Augen halten, dass aus einer Aenderung des Circulusdruckes, d. h. des peripheren Carotidruckes für sich allein niemals Schlüsse auf das Caliber der intracranialen Gefässe gezogen werden können, dass

vielmehr für dieses stets nur $w = \frac{p}{c}$ maassgebend ist und das auch nur dann, wenn die Aenderung von w das Maximum der normalen

Schwankung 0,05 nach oben oder unten überschreitet. Ob Cavazzani dieser Forderung gerecht geworden ist, geht aus dem Autoreferate, welches mir zur Verfügung stand, nicht hervor, da dasselbe stets nur von Aenderungen des Circulusdruckes, niemals aber von solchen der Widerstände spricht.

Die Ergebnisse meiner die Wirkungsweise des Halssympathicus auf die intracraniellen Gefäße betreffenden Versuche sind folgende:

1. Nach Durchschneidung des Halssympathicus konnten wir niemals bei Kaninchen, Hunden oder Katzen eine Abnahme der Widerstände in den intracraniellen Gefäßen (von w) constatiren, welche den Werth der maximalen Spontanschwankung auch nur erreicht hätte. (Dieser von dem Hürthle'schen abweichende Befund könnte vielleicht auf die Verwendung der weniger fein reagirenden Quecksilbermanometer in meinen Versuchen zurückzuführen sein.)

w : 0,33 | 0,49 | 0,35 |
(Kaninchen).

Fig. 1.

2. Die Reizung des Kopfendes des durchschnittenen Halssympathicus mit dem faradischen Strome (Rollenabstand 10—15 cm) auf der Manometerseite ist in vielen, aber durchaus nicht allen Fällen bei Kaninchen und Katzen bei unverändertem allgemeinem Blutdruck von einer Zunahme der Widerstände in den Gefäßen des Craniums gefolgt (siehe Figur 1) ¹⁾.

3. In einzelnen Fällen, wo die Reizung des den Manometern gleichseitigen Sympathicus die Weite der intracraniellen Gefäße nicht beeinflusste, konnte durch faradische Reizung des obersten Halsganglion des Sympathicus eine Verengung der intracraniellen Gefäße erzielt werden.

4. Die Reizung des Sympathicus der der Manometerseite entgegengesetzten Seite hatten niemals irgend einen Einfluss auf die (auf der anderen Seite gemessenen) Widerstände in den intracraniellen Ge-

1) In Anbetracht dessen, dass eine gute Curve dieses schönen Hürthle'schen Grundversuches noch nicht veröffentlicht ist, erlaube ich mir eine von den vielen, die wir aufgenommen haben, wiederzugeben. Fig. 1 wie die folgenden entsprechen den auf die Hälfte verkleinerten Originalcurven.

fassen — merkwürdiger Weise selbst nicht in jenen oben erwähnten Ausnahmefällen eines wohl ausgebildeten Circulus bei Kaninchen.

5. Die Abklemmung der entsprechenden Carotis ist, entgegen den Angaben Cavazzani's auf dieses Verhalten ohne Einfluss.

6. Ueberträgt man beim Kaninchen in einem zweiten Versuchsacte die Manometer auf die andere Seite, so zeigt sich, dass nun die Reizung dieses Sympathicus, welche früher ohne Wirkung gewesen war, eine deutliche Steigerung von w erzeugt, während die Reizung des früher wirksamen Sympathicus jetzt erfolglos bleibt. Giebt man den Manometern ihre ursprüngliche Lage wieder, so stellt sich das Verhältniss wie zu Beginn des Versuches her.

Aus diesen Versuchen ergibt sich die vasomotorische Unabhängigkeit beider Hirnhemisphären von einander.

Die durch die Annahme von Hill und Macleod entstehende Frage, ob sich Druckschwankungen in intracraniellen Gefässgebieten auf dem Wege der Capillaren und Venen bis in die Gefässe des Schädelinnern fortzupflanzen vermögen, suchten wir durch Injectionen physiologischer Kochsalzlösung in die abgebundene Carotis externa zu entscheiden. Konnte wirklich das nach Abbinden der Carot. ext. in deren Verzweigungsgebiet befindliche Blut, wenn es in Folge der Sympathicusreizung in die Venen gepresst wurde, daselbst den Druck so steigern, dass ein wesentlicher Widerstand für den Abfluss des Blutes aus dem Schädelinnern resultirte, so musste eine plötzliche ausgiebige Injection in die Carotis externa der Manometerseite den gleichen mechanischen Effect, eine deutliche Steigerung von w , zur Folge haben. Wie nach dem, was oben bezüglich der Wirkung der Venenabklemmung auf w mitgetheilt worden ist, erwartet werden konnte, hatten solche Injectionen nicht den geringsten Einfluss auf die Grösse von w . Darnach lässt sich die Deutung von Hill und Macleod nicht mehr aufrecht erhalten.

Versuch X. 1910 g Kaninchen. 24. Dec. 1901.

p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
49,5	57	0,87	— 0,01 0,00 — 0,02	1 cem 0,6 % NaCl-Lösung i. d. Car. ext.
50	58	0,86		
45	52,5	0,86		
53,5	63,5	0,84		1 cem 0,6 % NaCl-Lösung i. d. Car. ext.

Versuch XI. 2020 g Kaninchen. 4. Jan. 1902.

p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
35,5	47	0,76	+ 0,01	6 cem 0,6 % NaCl-Lösung i. d. Car. int.
37	48	0,77		

Der Frage, ob bei Widerstandsschwankungen im Circulus Veränderungen der grossen basalen Hirngefässstämme die Hauptrolle spielen und für den im peripheren Ende der Carotis gemessenen Druck die eigentlich maassgebenden sind, versuchte ich durch gleichzeitige Beobachtung der aus dem peripheren Ende der Carotis und aus der das Blut des Schädelinnern abführenden Vene ausfliessenden Blutmenge unter dem Einflusse von Gefässveränderungen im Cranium näher zu treten. Von vornherein ist wohl anzunehmen, dass sich auch die Gefässstämme vor dem Eintritte in ein Organ an in denselben vor sich gehenden Gefässcaliberschwankungen betheiligen werden. Die Wirksamkeit dieser scheint mir aber gegenüber der der Organgefässe und Capillaren ganz zurückzutreten, weil ja mit der Verzweigung eine Zunahme des Gesamtlumens der Gefässe einhergeht. Solche Versuche, welche ich nach der Methode von F. Pick¹⁾ ausführte, können wegen der nothwendigen Defibrinirung leider nur an Hunden vorgenommen werden. Da deren Sympathicus nach unseren Erfahrungen keinen Einfluss auf die Weite der intracraniellen Gefässe hat, so wurde zur Erzeugung einer Lumenänderung derselben das salicylsauere Natrium verwendet, welches wie unten gezeigt werden wird, die intracraniellen Gefässe wie eine Reizung des Sympathicus (Zunahme von w) beeinflusst. Würden sich unter dem Einflusse der Salicylsäure nur die Hauptstämme der Gefässe an der Hirnbasis verändern oder deren Aenderung an Wirksamkeit der der Verzweigungen gleichkommen oder sie übertreffen, so müsste die Ausflusszeit einer bestimmten Blutmenge aus Arteria carotis interna und Vena jugularis sich in gleichem Sinne ändern, d. h. bei einer Gefässverengerung zunehmen, bei Gefässerweiterung abnehmen. Betrifft aber eine Gefässveränderung vorzugsweise nur die feinen Verzweigungen oder ist deren Caliberschwankung vermöge ihrer Zahl für die Circulation das ausschlaggebende, so muss sich die Ausflusszeit einer bestimmten Blutmenge aus Carotis interna und Vena jugularis, gleich bleibenden Blutdruck vorausgesetzt, in entgegengesetzten Richtungen ändern: d. h. bei Gefässverengerung aus der Vena jugularis zunehmen, aus der Carotis interna abnehmen, bei Gefässerweiterung aus der Vena jugularis abnehmen und aus der Carotis interna zunehmen.

Wie der folgende Versuch XII zeigt, nimmt die Ausflusszeit einer bestimmten Blutmenge unter dem Einflusse des salicylsauren Natriums aus der Carotis interna ab und aus der Vena jugularis zu. Das salicylsaure Natrium setzt demnach eine Verengerung der intra-

1) F. Pick, l. c.

craniellen Gefässe, die sich ausschliesslich oder doch vorzugsweise auf die kleinen Gefässe und Capillaren bezieht, während eine allenfalls mit stattfindende Verengerung der grossen basalen Hirngefässe für die Aenderung der Circulation und den im peripheren Ende der Carotis gemessenen Circulusdruck vermöge des Ueberwiegens der Verzweigungen über den Hauptstamm bedeutungslos ist.

Versuch XII.

7400 g Hund. 16. März 1902 (defibrinirt).

Zeit	Ausflusszeit v. 2 cem Blut a. d. Vena jug. ext. links	Ausflusszeit v. 2 cem Blut a. d. Carot. int. links	Bemerkungen		
1 h.	Mittel 5,5 Sec. { 6 Sec. 5 =	66 sc. { 64 = 64 =	5 cem 5% Na. salicyl in die Vena fem.		
1 h. 3 m.	Mittel 11 = { 11 = 11 =	44 =		Mittel 65 Sec.	
		50 =			Mittel 44 =
		40 = 42 =			

Die mitgetheilten Versuchsergebnisse bestätigen die Voraussetzungen der Hürthle'schen Methode und zeigen, dass Aenderungen von w unbeeinflusst von extracraniellen Circulationsänderungen Lumenschwankungen der intracraniellen Gefässe in dem Sinne anzeigen, dass einer Zunahme von w eine Gefässverengerung, einer Abnahme von w eine Gefässerweiterung entspricht. Die Wirkung der Reizung des gleichnamigen Sympathicus ist demnach, wie es Hürthle that, auf eine Constriction der intracraniellen Gefässe zu beziehen. Damit ist aber der Beweis noch nicht geliefert, dass der Halssympathicus tonisch erregte vasoconstrictorische Fasern für die gleichseitige Gehirnhemisphäre enthält. Gegen diese Annahme scheint mir vor Allem die Unwirksamkeit der Sympathicusdurchschneidung zu sprechen, namentlich dem bedeutenden Effect der Reizung gegenüber. Jedenfalls entspricht dieses Verhalten durchaus nicht den Anforderungen, welche wir an vasomotorischen Nerven zu stellen pflegen. Gefässe, die wie die Normalwerthe für w zeigen, bedeutend tonisch contrahirt sind, müssten nach Durchschneidung ihres Vasomotors eine deutliche Erweiterung zeigen. Möglicher Weise könnte die Wirkung der Sympathicusreizung eine reflectorische Beeinflussung eines den intracraniellen Gefässen vorstehenden Centrums sein analog dem Reflexe sensibler Nerven auf das Vasomotoren-centrum. Versuche, die zu anderen Zwecken angestellt worden sind, haben ausserdem gezeigt, dass es durch mechanische Eingriffe

sehr wohl gelingt, die intracraniellen Gefässe bedeutend und dauernd zur Erweiterung zu bringen. Diese Eingriffe sind bei Kaninchen die hohe Halsmarkdurchschneidung und die Verletzung des Gehirns an derjenigen Stelle, die Aronsohn und Sachs¹⁾ für den „Wärmestich“ angegeben haben. Die Durchschneidung des Brustmarkes sowie die Verletzung anderer Gehirnstellen ist für die Weite der intracraniellen Gefässe bedeutungslos.

Versuch XIII.

2970 g Kaninchen. 14. April 1902.

Rückenmark im Halstheile durchtrennt. Sogleich nachher wird das Thier ans Kimographion gebracht.

p	c	$\frac{p}{c}$
2	11,5	0,18

Hier nimmt w gegenüber den Normalzahlen von 0,6—0,70 einen äusserst geringen Werth an.

Versuch XIV.

1800 g Kaninchen. 15. Mai 1902.

Rückenmark im Hals- und Brusttheile blossgelegt.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
40 Sec. später	38,5 38	51 50	0,75 0,75	0,00	{ Durchtrennung des Brustmarkes
40 =	15 6	27 14	0,56 0,43	—0,13	{ Durchtrennung des Halsmarkes

Bei diesen Versuchen wurde jede Verletzung der venösen Sinus des Wirbelcanals sowie der Arteriae vertebrales dadurch vermieden, dass die Durchtrennung nach Eröffnung des Duralsackes stumpf oder durch Ligatur vorgenommen wurde (Blutungen kamen dabei nicht vor). Wenn man darnach den Schluss ziehen muss, dass das Halsmark bei Kaninchen zur Innervation der intracraniellen Gefässe in enger Beziehung steht, so könnte erst der Effect der Reizung des centralen Rückenmarksstumpfes darüber Aufschluss geben, ob durch Halsmarkdurchtrennung Vasomotoren für die Organe innerhalb des Schädels von ihrem Centrum abgetrennt werden. Solche Versuche konnten wir derzeit aus äusseren Gründen nicht vornehmen.

Auch der typische Wärmestich nach Aronsohn und Sachs bringt die intracraniellen Gefässe zur Erweiterung; diese tritt jedoch gewöhnlich erst nach einem gewissen Latenzstadium (Fig. 2) ein, ist

1) Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. 37. 1885. S. 232.

nicht so bedeutend wie die nach Halsmarkdurchtrennung und hat die Tendenz nach längerer oder kürzerer Zeit der Norm Platz zu machen. Eine irgend bedeutende Verletzung von Hirngefässen kommt dabei nicht vor, doch findet man nicht selten kleine Blutungen an der Gehirnbasis. Dass übrigens die unvermeidliche Verletzung kleiner Hirngefässe beim Wärmestich nicht die Ursache für die Abnahme der Widerstände in dem intracraniellen Gefässgebiete nach diesem Eingriffe ist, dafür spricht die Wirkungslosigkeit der Verletzung anderer Hirnstellen auf die Grösse von w .

w : | 0,52 | | 0,82 | | 0,59 | 0,58 | 0,58 |

Fig. 2.

Versuch XV (s. Fig. 3).

2450 g Kaninchen. 16. Juli 1902.

0,5 mm Trepanloch im rechten Winkel zwischen Kranz und Pfeilnaht. Manometer links.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
5 Sec.	41	51,5	0,80	— 0,04	Stich im hinteren Theil des Trepanloches
24 =	37	48,5	0,76		
40 =	42,5	56	0,76		
1m.16 =	36,5	54,5	0,67	— 0,27	Stich in der Mitte
2 = 55 =	29	59	0,49		
3 = 42 =	38,5	55,5	0,69		
15 = 25 =				+ 0,20	

Eine Reihe gleichartiger Versuche ergab dasselbe Resultat.

Es wäre verlockend, zwischen dieser auffallenden Beeinflussung der intracraniellen Circulation durch den typischen Wärmestich und dem Fieber, eventuell dem Kopfschmerz Beziehungen zu vermuthen. Solche Beziehungen scheinen aber durchaus nicht zu bestehen, denn

Thiere, welche mehrere Stunden nach dem Wärmestiche im hohen Fieber an's Kimographion gebracht wurden, zeigten durchaus keine Anomalien der intracraniellen Bluteirculation, insbesondere (mit einer Ausnahme) keine auffallende Weite der Gefässe des Schädellinnern. Wie man schon aus den acuten Versuchen (Vers. XV u. Fig. 3) ersehen konnte, hat die durch den Wärmestich gesetzte Abnahme von w die Tendenz zurückzugehen, und das Phänomen macht den Eindruck, eher der vorübergehende Erfolg eines Reizes, als der Ausdruck einer dauernden Veränderung zu sein. — Wenn man auch heute, noch ehe die beiden genannten Phänomene weiter studirt sind, nicht berechtigt ist, weitgehende Schlüsse zu ziehen, so scheint doch festzustehen, dass es vasomotorische Erscheinungen sind, denen wir hier gegenüber

w : | 0,80 | | 0,76 | 0,74 | | 0,67 | | 0,49 | 0,69

Fig. 3.

stehen. Als solche reihen sie sich den erwähnten Beobachtungen an, welche das Bestehen functionirender Gehirnvasomotoren wahrscheinlich machen. Wenn wir demnach allen Grund haben, dem Satze von Biedel und Reiner, „dass eine eigene vasomotorische Innervation der Gehirngefässe besteht“, beizustimmen, so dürfen wir andererseits nicht übersehen, dass es Thatsachen giebt, welche es wahrscheinlich machen, dass die Vasomotoren des Gehirns denen des übrigen Körpers gegenüber eine Sonderstellung einnehmen.

Hürthle hat die Beobachtung gemacht, dass schmerzhaft sensible Reize, welche durch Vasomotorenerregung den Blutdruck steigern, ohne Wirkung auf die Weite der intracraniellen Gefässe sind, andererseits konnte er feststellen, dass der Erstickungsreiz die intracraniellen Gefässe im Gegensatz zu den Körpergefässen nicht verengt, sondern erweitert, und das eben schon zu einer Zeit, da der Blutdruck in Folge der Vasomotorenerregung hoch ist. Meine eigenen Versuche, welche sich namentlich mit der Wirkung der schmerzhaften

Reizung des N. trigeminus und der des Ammoniaks beim Athmen desselben durch eine Trachealcantüle beschäftigten, sowie vielfache Erstickungsversuche bestätigen durchaus die Angaben Hürthle's. In einigen Fällen beginnt aber die Gefässerweiterung innerhalb des Schädels bei der Erstickung erst mit dem Sinken des Blutdruckes, und tritt dann der für gewöhnlich zu beobachtende Gegensatz zwischen dem Verhalten der intracraniellen und Körpergefäße nicht in die Erscheinung. Auch die Wirkungsweise einiger Substanzen, welche die intracraniellen Gefäße anders beeinflussen als die Körpergefäße, weist auf eine Sonderstellung der ersteren hin.

IV. Beeinflussung der intracraniellen Circulation durch chemische Agentien.

Die Bluteirculation innerhalb des Schädels unter dem Einflusse pharmakologischer Stoffe ist bereits vielfach und mit verschiedenen Methoden studirt worden. Unter Anderem auch beim Menschen¹⁾ mit Schädeldefect. Hürthle (l. c.) konnte zeigen, dass Chloroform und Amylnitrit die intracraniellen Gefäße erweitern, ein Befund, den F. Pick (l. c.) mit einer anderen Methode bestätigen konnte. Später haben Biedel und Reiner (l. c.) mit einer combinirten Methode, welche über allgemeinen und Circulusdruck, über die Strömungsgeschwindigkeit in den Gehirnvenen und über den Druck des Liquor cerebrospinalis Aufschluss gab und auch die Inspection der Gehirnoberfläche gestattete, das Amylnitrit und den Nebennierenextract auf ihr Vermögen hin die Weite der intracraniellen Gefäße zu beeinflussen studirt und gezeigt, dass sich auch dem Nebennierenextract gegenüber Körper- und intracranielle Gefäße gleich verhalten.

Obzwar der Gegenstand der folgenden Versuche die Beziehung der Analgetica zur intracraniellen Circulation war, so wurden auch einige Substanzen der Prüfung unterworfen, die zwar keine Analgetica sind, deren Einfluss aber auf die Blutbewegung in der Schädelhöhle ein gewisses Interesse hat. Ich erwähne von diesbezüglichen Versuchen einen, der sich auf das Cocain und einen der sich auf den Aethylalkohol bezieht (Beispiele aus einer Reihe gleichförmiger Versuche). Das Cocain bringt unter Blutdrucksteigerung oder -senkung die intracraniellen Gefäße des Kaninchens, welches sich gegen dieses Alkaloid so ungemein resistent verhält, zur Erweiterung; die nothwendige Dosis ist klein, 0,01 g. — Der Alkohol dagegen vermag selbst in grossen Dosen nicht die Weite der intracraniellen Gefäße

1) H. Berger, Zur Lehre von der Blutcirculation in der Schädelhöhle des Menschen u. s. w. Jena, G. Fischer. 1901.

des Kaninchens zu beeinflussen. (Der angeführte Versuch kann gleichzeitig als Controlversuch angesehen werden. Er beweist, dass 1. die Methode der intravenösen Injection wirksamer Substanzen an sich zum Studium der Circulation in der Schädelhöhle verwendet werden kann, und 2. selbst bedeutende Steigerungen des allgemeinen Blutdruckes die Weite der intracraniellen Gefässe nicht ändern.)

Auch bei Injectionen von noch stärkerem Alkohol direct in die Art. vertebr. verändern die intracraniellen Gefässe ihr Lumen nicht.

Versuch XVI.

1850 g Kaninchen. 12. Nov. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
10 Sec. später	29	31,5	0,92	} — 0,31	1 cem 1% Cocain. hydrochl. in die Ven. fem.
20 " "	28,5	31,5	0,91		
30 " "	23,5	29	0,81		
40 " "	21	34,5	0,61		
50 " "	30	38	0,79	} + 0,26	
	30	34,5	0,87		
10 Sec. später	31	34,5	0,90	} — 0,13	1 cem 1% Cocain um hydrochl. in die Ven. fem.
20 " "	30	34	0,88		
30 " "	29,5	33	0,89		
40 " "	21,5	26,5	0,81		
50 " "	24	31	0,77	} + 0,1	
	28,5	33	0,87		

Versuch XVII.

2150 g Kaninchen. 3. Dec. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
	40	49	0,82	— 0,03	10 cem 10% Alkohol in
25 Sec. sp.	45	56	0,80		0,6% NaCl-Lösg. V. fem.
1 m. 35 " =	45,5	58	0,79		15 cem 10% Alkohol in
4 m. " =	51	65	0,79		0,6% NaCl-Lösg. V. fem.
6 " =	49	60,5	0,81	— 0,02	15 cem 10% Alkohol in
8 m. 4 Sec. =	50,5	64	0,79		0,6% NaCl-Lösg. V. fem.

Die Analgetica.

Die Wirksamkeit dieser Stoffe auf die Weite der intracraniellen Gefässe wurde vorzugsweise an Kaninchen studiert. Da, wie oben erwähnt, bei länger dauernden Versuchen der Quotient w dieser Thiere spontan constant steigt, wurden die Substanzen gewöhnlich direct in die Blutbahn gebracht, entweder in die Vena femoralis oder das periphere Ende der Arteria femoralis. Controlversuche mit subcutanen Injectionen erhärteten die gewonnenen Resultate. Einem Verfahren von Biedel und Reiner (l. c.) folgend habe ich in vielen Versuchen die zu untersuchenden Stoffe direct dem intracraniellen

Kreislaufe einverleibt; aber nicht wie diese Autoren es thaten durch die Carotis interna der anderen Seite, sondern durch die Art. vertebralis. Für Kaninchen ist dieser Weg der zweckmässigere, da bei ihnen wegen des gewöhnlichen Mangels eines wohl ausgebildeten Circulus nicht nur Druckschwankungen von einer Seite zur andern

Fig. 4. Schema der intracraniellen Blutversorgung beim Kaninchen.

- 1 Carotis interna sinistra. 2 Carotis externa sinistra. 3 Arteria subclavia sinistra.
4 Arteria vertebralis sinistra. 5 Arteria subclavia destra. 6 Carotis communis
dextra 7 Carotis communis sinistra. 8 Truncus anonymus. 9 Aorta descendens.
10 Arteria basilaris. 11 Circulus arteriosus Willisii. 12 Arteria vertebralis destra.
p c Manometer.

sich nicht fortpflanzen, sondern auch durch die Carotis interna eingebrachte Substanzen auf die andere Seite gewöhnlich nicht übertreten. Die Präparation lässt sich unschwer in folgender Weise ausführen (siehe Figur 4). Die rechte Arteria subclavia wird möglichst nahe am Sternum aufgesucht und angeschlungen (was ohne Pleuraverletzung leicht gelingt). Dann verfolgt man die Carotis communis destra (in der Mittellinie dicht über theilweise hinter dem

Sternum) bis zum Ursprunge der Arteria subclavia dextra, wo diese abgebunden wird. In das angeschlungene Stück, und zwar noch vor dem Abgange der ersten Halsgefäße, wird nun herzwärts eine Canüle eingebunden. Die Arteria vertebr., die recht klein ist und bald nach dem Ursprunge der Arteria subclavia in den Canal der Seitenfortsätze der Halswirbel abzweigt, bekommt man dabei nicht zu Gesicht. Injectionen mit Methylenblau haben gezeigt, dass von dieser Strecke der Arteria subclavia nur ausnahmsweise kleine Aeste zur Thoraxwand entspringen. Substanzen, die man durch die so angelegte Canüle injicirt, müssen sich in der Arteria basilaris mit dem Blute der anderen Arteria vertebr. mischen und gelangen mit diesem zu den Organen des Schädellinnern. Die Manometer müssen auf der Seite der intacten Arteria vertebr. angebracht werden. Diese Art der Injection bedeutet keinen Versuchsfehler, wie Injectionen von 0,6 proc. Kochsalzlösung gezeigt haben. Steigt dagegen die Concentration der Salzmoleküle über 1—2 Proc. Chlornatrium, so zeigen sich allerdings Veränderungen der intracraniellen Gefäße, die gewöhnlich von starker Blutdrucksteigerung begleitet sind. Die Concentration der verwendeten Lösungen wurde demnach stets genau äquimolekular einer 0,6 proc. Kochsalzlösung hergestellt.

Untersucht wurden folgende Analgetica:

1. Die Salicylsäure als Grundsubstanz und Bestandtheil mehrerer wasserunlöslicher Analgetica; ihre Ester, das Aspirin und Oleum Gaultheriae procumb. und ihre Homologen die Benzoëssäure und p-Oxybenzoëssäure.

2. Das Coffein.

3. Das Phenocoll und sein antipyretisch wirksamer Kern, das p-Amino-Phenol, letzteres zugleich als Paradigma für die Wirkung der wasserunlöslichen Analgetica: Antifebrin und Phenacetin, deren antipyretische Wirkung auf ihrem Uebergange in p-Amino-Phenol im Organismus zu beziehen ist.

4. Das Antipyrin und Pyramidon.

Wegen der obengedachten Beziehungen zwischen Kopfschmerz und Fieber einerseits und analgetischer und antipyretischer Wirkung andererseits, wurden die Versuche nicht nur an normalen, sondern auch an fiebernden Thieren vorgenommen.

A. Versuche an normalen Thieren.

I. Die Salicylsäure.

Aus den folgenden Versuchen geht hervor, dass sich die intracraniellen Gefäße unter dem Einflusse des salicylsauerer Natriums

vorübergehend verengern. Diese Verengerung zeigt sich bei jeder Applicationsweise, nur wurde sie nach per os gereichtem Salicylat vermisst, worin ich jedoch keinen Einwand gegen Uebertragung meiner Versuchsergebnisse auf den Menschen erblicke, da einerseits unsere Versuchsthiere normale, mit geringer Empfindlichkeit ausgestattet sind, andererseits bei der langsamen Resorption vom Magen aus die eventuelle constrictorische Wirkung in eine Zeit fällt; wo bei meiner Versuchsanordnung eine verlässliche Beobachtung des Hirnkreislaufs nicht mehr möglich ist (s. die bezügliche Bemerkung auf S. 378 und 379). Sie tritt ferner nicht bei allen Individuen ein. Was die Thierart anlangt, ist sie besonders schwer an Hunden zu erzielen, am leichtesten bei Katzen. Ihr Auftreten ist unabhängig von der Wirksamkeit des Sympathicus oder dessen obersten Ganglion auf die Weite der intracraniellen Gefässe. Desgleichen wird die Salicylatwirkung durch Halsmarkdurchschneidung nicht gehemmt und tritt auch hervor, wenn die Gefässe des Schädellinnern durch Chloralhydrat oder Coffein stark erweitert sind (siehe weiter unten Versuch XXIV u. XXV). Der allgemeine Blutdruck steigt gewöhnlich während der Salicylatwirkung. Die peripheren Gefässe erweitern sich jedoch gleichzeitig mit der Verengerung der intracraniellen, wie Versuche zeigten, in denen die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus einer Femoralvene gleichzeitig bestimmt wurde.

Diese Befunde stimmen mit Angaben überein, welche über den Einfluss der Salicylsäure auf die Gefässe des Menschen gemacht worden sind. Margliano¹⁾ konnte plethysmographisch eine Erweiterung der peripheren Gefässe nachweisen. Andererseits fand Uthoff²⁾ eine Verengerung der Retinalgefässe unter dem Einflusse der Salicylsäure. Auch die klinischen Symptome der Salicylsäurevergiftung beziehungsweise die Nebenwirkungen arzneilicher Dosen weisen vielfach auf eine gestörte Circulation innerhalb der Schädelhöhle hin. Es ist bemerkenswerth, dass nicht nur die Homologen der Salicylsäure, die Benzoësäure und p-Oxy-Benzoësäure, sondern auch ihre Ester, das Aspirin und das Oleum gaultheriae procumb. im Thierversuche wirkungslos blieben. Der entgegengesetzte klinische Befund, dass das Aspirin dem Salicylat zum mindesten gleichwerthig ist, findet seine Erklärung darin, dass das Aspirin vom Verdauungstract aus als Salicylat resorbirt wird. Es ist daher wahrscheinlich, dass der Salicylsäure als solcher die beobachtete Wirkung zukommt und ihre Ester, um zur Wirksamkeit zu gelangen, erst verseift werden müssen.

1) Nach Cushny: Textbook of pharmacology etc. London, Rebmann. 1901.

2) Klinische Monatshefte für Augenheilkunde. Bd. 28. S. 533.

Versuch XVIII.

4150 g Hündin. 17. Juni 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
12 h. 22 m.	16	46,5	0,34	} $+0,18$ $-0,09$	5 ccm 5% Na. salicyl. in d. Ven. fem.
12 = 23 =	19	36,5	0,52		
12 = 24 =	14,5	33,5	0,43		

Versuch XIX.

2300 g Kaninchen. 8. Jan. 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
2 m.	27	48	0,56	} $+0,13$ $-0,10$	10 ccm 5% Na. salicyl. subcut.
9 =	26,5	43,5	0,62		
15 =	38	55	0,69		
	30	51	0,59		

Versuch XX.

2970 g Kaninchen. 14. April 1902.

Rückenmark im Halstheile durchtrennt.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
55 Sec. später	5	20,5	0,24	} $+0,1$ $-0,09$	5 ccm 5% Na. salicyl. in d. V. fem.
2 m. 45 =	9	26	0,34		
	5	20	0,25		

Versuch XXI (s. Fig. 5).

1610 g Kaninchen. 12. Juli 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
30 Sec.	22,5	46,5	0,48	} $+0,11$ $-0,11$	5 ccm 1,5 % Na. salicyl. i. d. Art. vertebr.
2 m. 10 =	29	54,5	0,59		
30 =	—	—	—		
40 =	32	55	0,58	} $-0,11$	
3 = 20 =	26	54	0,48		

Versuch XXII.

2200 g Kaninchen. 9. Juni 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
15 Sec.	34	69	0,49	} $+0,08$	2 ccm 1,5 % Na. salicyl. i. d. Art. vertebr.
32 =	—	—	—		
1 m. 7 =	37,5	65,5	0,57		
2 = 15 =	34	62	0,55		
25 =

w: | 0,49 | 0,45 | 0,53 | | 0,58 | | 0,49 |

Fig. 5.

II. Das Coffein.

Wie die folgenden Versuchsprotocolle zeigen, erweitert das Coffein die intracraniellen Gefäße für einige Minuten, wenn es direct in dieselben eingeführt wird. Subcutane und peripher intravenöse Injectionen haben die gleiche Wirkung. Dabei bleibt in einem Theile der Versuche der Druck in den intracraniellen Gefäßen unverändert, während der allgemeine Druck steigt, in anderen Versuchen sinkt der Circulusdruck. Es verhalten sich demnach die intracraniellen und die Körpergefäße dem Coffein gegenüber entgegengesetzt. Wenn man daran festhält, dass das Coffein durch Erregung des Vasomotorencentrum in der Medulla oblongata die Körpergefäße zur Contraction bringt, so muss man aus den folgenden Versuchsergebnissen folgern, dass die intracraniellen Gefäße dem allgemeinen Gefässnervencentrum nicht unterstellt sind.

Versuch XXIII.

2400 g Kaninchen. 6. Mai 1902.

Isolirter Gehirn-Herz-Lungenkreislauf.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
11 h. 21 m.	50,5	72,5	0,70	} — 0,19	1 cem 2,5 % Coff. hydrochl. in d. Art. subel. sin.
11 = 22 =	42,5	62,5	0,68		
	32,5	64	0,51		
11 = 23 =	32	62	0,52	} + 0,14	
11 = 24 =	32	52	0,62		
11 = 26 =	36	55	0,65		

Versuch XXIV.
1800 g Kaninchen. 9. Juni 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
2m. 15 Sec.	38,5	50	0,77	— 0,25	1 ccm 2,1% Coff. hydrochl. i. d. Art. vertebr.
20 =	—	—	—		
30 =	39	74,5	0,52	+ 0,18	
3 = 15 =	37	55,5	0,67		
4 = 55 =	38,5	55	0,70	+ 0,15	1 ccm 1,6% Na. salicyl. i. d. Art. vertebr.
5 =	—	—	—		
5 = 30 =	43	54	0,80		
35 =	—	—	—		
55 =	46,5	55	0,85		1 ccm 1,6% Na. salicyl. i. d. Art. vertebr.

w: | 0,77 | | 0,52 | | 0,67 | | 0,72 | | 0,77 | 0,84

Fig. 6.

Versuch XXV.
2350 g Kaninchen. 10. Juni 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
10 Sec.	37	47,5	0,78	— 0,24	2 ccm 2,1% Coff. hydrochl. i. d. Art. vertebr.
1m. 50 =	36	67	0,54		
2 = 25 =	46	69	0,67	+ 0,24	
4 = 25 =	45,5	60,5	0,75		
30 =	48	61	0,78	+ 0,06	3 ccm 1,6% Na. salicyl. i. d. Art. vertebr.
40 =	—	—	—		
50 =	—	—	—		
	52,5	62,5	0,84		

III. Phenokoll und p-Amino-Phenol.

Die antipyretische Wirkung des Phenokolls sowie des Antifebrins und Phenacetins beruht auf deren Uebergang im Organismus

in p-Amino-Phenol, welches die eigentlich wirksame Substanz darstellt.¹⁾ Auch mit Rücksicht auf ihre Wirkung auf die Circulation innerhalb des Schädels gleichen sich Phenokoll und p-Amino-Phenol.

Mosso und Faggioli²⁾ berichten, dass hohe Phenokollgaben eine Erweiterung, toxische eine Verengung der Gefässe erzeugen. (Versuche am Froschmesenterium und der durchbluteten überlebenden Niere, plethysmographische Aufnahmen am Vorderarm des Menschen, Kaninchenohr).

Nach den folgenden Versuchen erweitert Phenokoll und p-Amido-Phenol die intracraniellen Gefässe. Diese Wirkung lässt sich — wie namentlich die Versuche XXVII und XXX zeigen — schon mit geringen Dosen erzielen; mit Gaben, nach deren Application ausser der Gefässerweiterung innerhalb des Schädels an den Versuchsthieren gar keine Veränderungen zu constatiren sind. Der allgemeine Druck wird nur durch grosse Phenokoll-dosen im Sinne einer vorübergehenden Herabsetzung beeinflusst. Dieses Verhalten beobachtet man insbesondere bei intravenösen Injectionen, nicht bei subcutanen und solchen in die Arteria vertebralis.

Von Interesse ist es, dass die Muttersubstanz der hierher gehörigen Stoffe, das Anilin, welches im Körper auch in p-Amino-Phenol übergeht, auf die intracraniellen Gefässe, wenn es direct mit diesen in Berührung kommt, keine vasodillatorische, sondern eine vasoconstrictorische Wirkung äussert. Die bezüglichen Versuche sind an Thieren vorgenommen worden, deren intracranielle Gefässe in Folge des Wärmestichs acut erweitert waren.

Versuch XXVI.

4150 g Hund. 2. Dec. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
1 m. {	59,5 39	70 51	0,85 0,76	{ — 0,09	5 cem Phenocoll. hydrochl. 2,5 % V. fem.
1 m. {	49,5 21 45,5	53,5 26,5 52	0,93 0,79 0,88		

1) O. Hinsberg und G. Treupel, „Ueber die physiologische Wirkung des p-Amino-Phenols etc.“ Dieses Archiv. XXXIII. S. 216—250.

2) Mosso und Faggioli, Ueber die physiologische Wirkung des Phenokolls. Dieses Archiv. Bd. XXXII. 1893. S. 403.

Versuch XXVII.

2200 g Kaninchen. 19. Nov. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
1 m.	29,5	53,5	0,55	} — 0,07 + 0,10	{ 0,5 cem 2,5 % Phenocoll. hydrochl. — Unruhe.
	26,5	55	0,48		
	32	55	0,58		
50 Sec.	32	55	0,58	} — 0,07 + 0,09	{ 0,5 cem 2,5 % Phenocoll. hydrochl. i. d. Ven. fem.
	29	55	0,51		
	34	57	0,60		
1m.35Sec.	35	52,5	0,67	} — 0,09 + 0,11	{ 1 cem 2,5 % Phenocoll. hydrochl. i. d. Ven. fem.
	32	55,5	0,58		
	38	55	0,69		
40 Sec.	37,5	52	0,72	} — 0,08 + 0,06	{ 2 cem 2,5 % Phenocoll. hydrochl. i. d. Ven. fem.
	27	42,5	0,64		
	35,5	50,5	0,70		

Versuch XXVIII.

3290 g Kaninchen. 9. Jan. 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
28 m.	26,5	57	0,47	} — 0,15	10 cem Phenocoll. hydrochl. 2,5 % subcutan.
32 =	29	64	0,45		
35 =	25,5	63	0,41		
40 =	25,5	64	0,40		
44 =	20	63	0,32		

Versuch XXIX.

2450 g Kaninchen. 15. Nov. 1901.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
12 h. 18 m.	42	51,5	0,82	} — 0,27	1 cem 2,5 % Phenocoll. hydrochl. i. d. Ven. fem.
	40	51,5	0,78		
	18,5	23	0,80		
	15,5	26	0,60		
	17,5	32	0,55		
12 h. 19 m.	24	39,5	0,61	} + 0,23	
	12 = 20 =	34	47,5		
	12 = 26 =	38	48,5		

Versuch XXX (Fig. 7).

1800 g Kaninchen. 8. Juli 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
6 Sec	30	39,5	0,76	} — 0,27 + 0,13	0,5 cem p-Amino-Phenol hydrochl. (React. neutral, in d. Art. vertebr.)
56 =	23	47	0,49		
3 m. 25 =	27	43,5	0,62

w: [0,76]

[0,49 | 0,62]

Fig. 7.

Versuch XXXI.

3350 g Kaninchen. 11. Juli 1902.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
1 m. 20 Sec. sp	40	58	0,69	{ - 0,1 + 0,06	{ 1 cem 1,15% (isoton.) Phenocoll. hydrochl. Art. vertebr.
2 = 15 = =	34	58	0,59		
	34	52,5	0,65		

B. Versuche an fiebernden Thieren.

IV. Antipyrin und Pyramidon.

Da es in zahlreichen Versuchen niemals gelungen ist, bei normalen Kaninchen, Hunden und Katzen einen Einfluss von Antipyrin auf die intracraniellen Blutgefäße zu beobachten, so wurden die Versuche an fiebernden Thieren vorgenommen. Zur Erzeugung des Fiebers diente der von Aronsohn und Sachs¹⁾ angegebene Wärmestich. Nach demselben kommt im Verlaufe mehrerer Stunden, wie bekannt, bei scheinbar ungestörtem Allgemeinbefinden, bei Kaninchen eine bedeutende Temperatursteigerung zu Stande. Auf der Höhe derselben wurden die Thiere wie oben operirt und an das Kymographion gebracht. Wiewohl an solchen Thieren, wie bereits mitgetheilt, irgend welche Anomalien der intracraniellen Bluteirculation nicht nachweisbar waren, insbesondere keine Gefäßverengung, so bewirkten doch das Antipyrin sowohl wie das Pyramidon in den meisten Fällen eine deutliche Erweiterung der intracraniellen Gefäße. Nicht unmöglich ist es, dass bei der schnellen

1) Aronsohn und Sachs, Pflüger's Archiv 37. 1885. S. 232.

Abkühlung, welche Kaninchen während des Aufgespanntseins erleiden (die Temperatur der fiebernden Thiere sank schnell bis zur Norm und unter dieselbe), schon während der den Versuch einleitenden Operation ursprünglich vorhandene Circulationsstörungen innerhalb des Schädels verschwinden. Nach dem, was oben über den Einfluss der Erwärmung gesagt worden ist, könnte man an eine während des Fiebers bestehende, mit der Abkühlung schwindende Erweiterung der intracraniellen Gefäße denken; womit die Befunde übereinstimmen würden, die über die unmittelbare Wirkung des Wärme- stichs auf die Circulation im Schädel erhoben worden sind (s. oben).

Versuch XXXII.

1615 g Kaninchen.

19. Juni. Die Temperatur schwankte tagsüber zwischen 39,2—39,4°.

20. Juni. 10 h. 10 m. Temperatur 39,2°.

11 h. 15 m. = 39,1°.

12 h. 20 m. = 38,9°.

12 h. 30 m. Stich in beide Corpora striata.

4 h. 12 m. Temperatur 40,2°.

Nach der Operation wird das Thier um 4 h. 20 m. an das Kimo- graphion gebracht. Temperatur kurz nach dem Aufspannen 38,4°.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstands- schwankung	Bemerkungen
10 Sec. später	20	50,5	0,40	} — 0,11	1 cem 2% Pyramidon i. d. Art. vertebr.
1 m. =	15	51,5	0,29

w: | 0,71 | | 0,60 | | 0,70 |

Fig. 8.

Versuch XXXII. (s. Fig. 8).

1993 g Kaninchen.

17. Juni. Die Rectaltemperatur schwankt tagsüber zwischen 39,5—39,8°.

18. Juni 9 h. 54 m. Temperatur 39,2°.

10 h. 15 m. Stich nach Aronsohn-Sachs in das rechte Corpus striatum.

12 h. 45 m. Temperatur 40,5°.

4 h. 28 m. = 40,2°.

Das Thier wird operirt und an das Kimographion gebracht.

Zeit	p	c	$\frac{p}{c}$	Widerstandsschwankung	Bemerkungen
1 m. 20 Sec.	35,5	47,5	0,72	} — 0,10 } + 0,07	1 cem 2% Antipyrin in d. Art. vertebr.
45 "	—	—	—		
2 " 5 "	31,5	50,5	0,62		
2 " 25 "	35,5	51,5	0,69		

5 h. 5 m. Temperatur 38,6°.

Zusammenfassung.

1. Die Analgetica haben ausgesprochene, zum Theil elective Wirkungen auf die Gefässweite innerhalb der Schädelkapsel gesunder und fiebernder Thiere, und zwar (mit Ausnahme der Salicylsäure) im Sinne einer Erweiterung.

2. Diese Wirkung tritt schon bei Verabreichung verhältnissmässig kleiner Dosen ein; sie ist häufig die einzig sichtbare oder erste vasomotorische Wirkung dieser Stoffe. — Darin unterscheiden sich die Analgetica von den Narcoticis, welche stark erweiternd auf die intracraniellen Gefässe wirken, aber gewöhnlich erst zu einer Zeit, da in tiefer Narkose auch eine Erweiterung der Körpergefässe erfolgt.

3. Die Beeinflussung der Weite der intracraniellen Gefässe ist nicht eine Eigenschaft, welche allen vasomotorisch wirksamen Stoffen zukommt (Alkohol in den obigen Versuchen und Strychnin, welche stark Blutdruck steigernd wirkten, haben keinen Einfluss auf die Weite der intracraniellen Gefässe).

Das was hier von den intracraniellen Gefässen gesagt worden ist, bezieht sich naturgemäss zum grössten Theil oder ausschliesslich auf die Gehirngefässe; Gefässveränderungen in den Hirnhäuten allein lassen sich mit der angewandten Methode nicht erkennen, und so bleiben wir über die für die Erklärung der Kopfschmerzen wichtige Circulation in den Hirnhäuten im Unklaren.

Abgesehen davon, dass sich die mitgetheilten Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen, gestatten sie auch deshalb nicht, sie zu einem für alle Fälle geltenden Erklärungsversuche des Wesens der analgetischen Wirkung heranzuziehen, weil

sie einer einheitlichen Deutung nicht zugänglich sind. Wenn wir auch das gefäßverengernde Salicylat im Eingangs erwähnten Sinne als eine Ausnahme ansehen können und die Thatsache, dass sowohl Gefäßverengerung (wie sie bei der auch analgetisch wirkenden Abkühlung regelmässig eintreten scheint) als Gefässerweiterung im Schädelinnern mit der analgetischen Wirkung einhergehen, durch die Annahme verschiedener, entgegengesetzter letzten Ursachen für den Kopfschmerz deuten können, so steht doch der Befund, dass das Antipyrin im Fieber und der Wärmestich, welcher Fieber erzeugt, die gleichen Circulationsstörungen im Cranium hervorrufen, einer rein vasomotorischen Erklärung der analgetischen Wirkung noch entgegen.

Man ist vielfach geneigt, die analgetische Wirkung lediglich der Eigenschaft einiger Analgetica, die Reflexerregbarkeit herabzusetzen, zuzuschreiben. Diese Eigenschaft kommt zwar vielen Angehörigen dieser Gruppe zu (mit Phenokoll gelingt es, Frösche völlig zu narkotisieren¹⁾ und auch das Salicylat hat, wie uns Versuche an Fröschen gelehrt haben, die Reflexerregbarkeit hemmende Eigenschaften²⁾), fehlt jedoch dem eminent analgetischen Coffein. Sie scheint mir aber auch deshalb nicht das Wesen der analgetischen Wirkung auszumachen, weil die Analgetica nicht schmerzstillende Mittel schlechtweg sind.

1) Mosso und Faggioli, l. c.

2) Aus einer Reihe gleichförmiger Versuche sei folgender als Beispiel angeführt.

Versuch XXXIV.

28. März 1902	Rana temporaria, 25 g	Rana temporaria, 25 g
9 h. 34 m.	0,2 ccm 6% Na. salicylicum. = 0,012 subcutan.	0,2 ccm 2,1% NaCl (aequimolecular) = 0,004 subcutan
10 h.	0,3 ccm 0,01% Strychnin. nitr. = 0,00003 g subcutan.	0,3 ccm 0,01% Strychn. nitr. = 0,00003 g subcutan.
10 h. 39 m.	Normal.	Gesteigerte Reflexerregbarkeit. Beim Beklopfen der Unterlage Zusammenzucken und Quaken.
10 h. 48 m.	Normal.	Die vorderen Extremitäten starr gekreuzt; kurzdauernde Streckkrämpfe der hint. Extremitäten bei tactilen Reizen.
11 h.	Bei starken tactilen Reizen Zusammenzucken. Beklopfen der Unterlage ohne Wirkung.	do.
11 h. 14 m.	Beim Beklopfen der Unterlage Zusammenzucken.	Starke, länger dauernde Streckkrämpfe beim Beklopfen der Unterlage.
12 h.	Deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit, keine Streckkrämpfe.	Spontane kurzdauernde Streckkrämpfe.
4 h. 10 m.	Normal.	Normal.

Sie beseitigen nicht allgemein die Schmerzen im Kopfe und in peripheren Nerven, sondern ihre Wirkung beschränkt sich auf Kopf- und Nervenschmerzen ohne anatomisches Substrat (wie sie auch bei Vergiftungen, z.B. mit Cocain, Alkohol vorkommen). Darin unterscheiden sie sich vom Morphin. Die Kopfschmerzen einer Meningitis oder eines Tumor cerebri und die durch Nervendruck entstandenen Neuralgien werden wohl kaum jemals durch Antipyrin oder Phenacetin beseitigt werden.

Darnach scheint die analgetische Wirkung eine antagonistische zu sein, und ihr Wesen in der Beseitigung eines pathologischen vasomotorischen Effectes zu liegen. Die ausgesprochenen Wirkungen der Analgetica auf die intracranielle Circulation, legen es nahe, den Schauplatz für jene antagonistische Wirkung und damit die unmittelbare Ursache der Kopfschmerzen in den Gefäßen des Schädelinnern zu suchen.

Juli 1902.