Die experimentellen Grundlagen für den Begriff der Reflexhypertonie.

Von
Prof. Walter Frey und Dr. E. Hagemann.

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. August 1921.)

Bei arteriovenösen Aneurysmen kommt es nach Druck auf das Aneurysma zu einer Steigerung des Blutdrucks, gleichzeitig mit einer mehr oder weniger deutlichen Verlangsamung der Herztätigkeit. Diese Erscheinungen beruhen nicht auf mechanischen Ursachen, sondern entsprechen einem reflektorischen Vorgang; nach Lumbalanästhesie waren weder Blutdrucksteigerung noch Pulsverlangsamung mehr auslösbar. (Münch. med. Wochenschr. 39, 1106, 1919.)

Es erinnern diese Beobachtungen an die alten Versuche von Latschenberger und Deahna, wonach die Kompression einer Femoralarterie beim Kaninchen gefolgt ist von einer Steigerung des allgemeinen Blutdrucks; sobald die Nerven durchtrennt sind, bleibt die Hypertonie aus. Die Autoren waren der Ansicht, es handle sich um eigentliche Gefäßreflexe, um Erregung der Gefäßmuskeln durch intravasculäre Druckschwankungen und Übermittlung der Erregung zentralwärts nach dem Vasomotorenzentrum hin.

Heger, in neuerer Zeit auch Kaufmann, haben entgegen einer derartigen Erklärung Stellung genommen. Kaufmann fand eine Drucksteigerung in der Carotis und Axillaris bis zu 360 mm Hg ohne jeden Einfluß, weder auf den allgemeinen Blutdruck, noch auf das Herz. Unterbindet man — entsprechend den Versuchen von Heger — die Femoralarterie am unteren Ende des Oberschenkels und injiziert oben in der Nähe des Leistenbandes physiologische Kochsalzlösung, so fehlt nach eigenen Versuchen jede Blutdrucksteigerung. Die Gefäßwand an sich scheint an dem Reflexvorgang also nicht beteiligt zu sein. Die Gefäße sind auch weder mechanisch (direkte Kompression) noch elektrisch derart reizbar, daß man dadurch Blutdruckschwankungen hervorrufen könnte.

Der Reflex geht vielmehr von den Capillaren oder vom Gewebe selbst aus. Und zwar handelt es sich, im Hinblick auf die Versuche von

Heger u. a. mit Injektion von Silbernitrat, Blausäure, Nicotin, bei den beobachteten Blutdruckschwankungen in erster Linie um die Folge chemischer Reizung des Gewebes. Nicht die Menge der eingespritzten Flüssigkeit ist von Bedeutung, sondern vor allem die Konzentration und Art der verwendeten Lösung. Normosal kann in der Menge von 4 ccm injiziert werden ohne Änderung des Blutdrucks, wogegen man ganz deutliche Blutdrucksteigerungen schon nach Injektion von 1 ccm 1 proz. Silbernitratlösung bekommt.

Auch die Blutdruckschwankung bei Kompression arteriovenöser Aneurysmen muß wohl auf chemische Reizung des Gewebes bezogen werden. Schon Zuntz sprach von Dyspnöe des Gewebes. Ähnlich wie Silbernitrat würde der vermehrte Kohlensäuregehalt des Bluts als Reiz wirken. Bei jedem arteriovenösen Aneurysma leidet die Arterialisierung, das sauerstoffreiche Blut läuft vorzeitig in das venöse System ab und geht so für die Blutversorgung der Organe verloren. Das Gewebe mag dadurch gewissermaßen sensibilisiert sein. Schneidet man durch Kompression des Aneurysmas die Blutzufuhr vollends ab, so wird das Vasomotorenzentrum reflektorisch erregt, der Blutdruck steigt. Zuntz bewies die Richtigkeit seiner Anschauungen durch den Nachweis, daß am Kaninchen auch die Kompression der abführenden Venen unter Umständen einen pressorischen Effekt auszuüben vermag. Und ich kann beifügen, daß bei einem arteriovenösen Aneurysma des Oberschenkels nicht nur bei Kompression der Femoralarterie eine Steigerung des Blutdrucks zu verzeichnen ist, sondern auch dann, wenn man unter sorgfältiger Schonung der Arterie unterhalb des Leistenbandes ausschließlich die Vene komprimiert.

Es galt nun, die Faktoren, welche bei der sog. Dyspnöe des Gewebes in Betracht kommen, weiter zu analysieren.

Wir berichten erst über intraarterielle Injektionsversuche mit Verbindungen der Schwermetalle, dann über solche mit schwachen Säuren und schließlich über die Injektion stickstoffhaltiger Substanzen.

Die Versuche wurden sämtlich an Kaninchen vorgenommen. In Äthernarkose präparierte man die Gefäße und Nerven im Bereich des Oberschenkels. Durch drei starke Ligaturen wurde die Extremität unter Schonung der Gefäße und Nerven von dem übrigen Körper vollkommen abgeschnürt. Die Carotis wurde zur Blutdruckschreibung vorbereitet. Dann setzte man die Narkose aus, gab dem Tier subcutan Curare und setzte die künstliche Atmung in Gang. Hierauf erfolgte das Einbinden von möglichst weiten Metallkanülen in Arterie und Vene. Zur Entfernung des Bluts wurde die Extremität zunächst meist mit Normosal durchspült. Zum Schluß erfolgte das Einsetzen der Carotiskanüle.

Wenn die Gefäße nicht gar klein sind, so stößt die Technik auf keine große Schwierigkeiten. Floß das venöse Blut nicht ordentlich ab, so wurde mit Hilfe einer Feder oder eines Drahts der Weg wieder frei gemacht. Nützte auch das nichts, so mußte man die Vene durchtrennen, um dem Blut und der eingespritzten Flüssigkeit genügend Abfluß zu verschaffen. Sehr zweckmäßig wäre ein Zusatz von Hirudin. Auch in gut gelungenen Versuchen nimmt das Volum der Extremität durch Quellung des Gewebes meist erheblich zu. Das Tier darf keine Narkose haben, wenn man mit dem Einspritzen der fraglichen Substanzen beginnt.

Versuche mit intraarterieller Injektion von Argentum nitricum, Collargol und Bleisalzen.

1. Argentum nitricum, 1%.

Durch Heger wurde erstmalig gezeigt, daß an der amputierten Extremität, welche nurmehr durch ihre Nerven mit dem übrigen Körper in Kontakt war, die Injektion von Silbernitratlösung zu einem reflektorischen Anstieg des in der Carotis gemessenen arteriellen Blutdrucks führt. Kaufmann hat die Richtigkeit dieser Beobachtung bestätigt, ebenso die Angabe von Heger, daß die Blutdrucksteigerung ausbleibt, sobald die Nerven durchtrennt sind.

Unsere Versuche führten zu demselben Resultat.

Als Beispiel bringen wir den Versuch vom 9. VI. 1921. Präparation der Gefäße und Nerven. Ligatur der Muskulatur. Das linke Bein ist entnervt. Beiderseits sind Arterien und Venenkanülen eingebunden.

Rechts führt die Einspritzung von 1 ccm Normosal zu keiner Veränderung des Blutdrucks. Nach Injektion von 1 ccm der Silbernitratlösung in die rechte Femoralarterie zeigt der Blutdruck sofort nach erfolgter Injektion erst eine gewisse Senkung (6 mm Hg), dann steigt er über den Ausgangswert, maximal um 26 mm Hg, und bleibt längere Zeit auf dieser Höhe. Die Kurve hat zeitweise ganz das Aussehen wie bei Vagusreizung, die Herzschläge sind verlangsamt, die einzelnen Blutdruckschwankungen außerordentlich groß. Am entnervten linken Bein führt das Einspritzen von 1 ccm Silbernitratlösung zu keinerlei Veränderung der Kurve.

2. Collargol.

Versuch vom 6. VIII. 1921. Gewöhnliche Versuchsanordnung. Nerven intakt.

Die Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm Elektrocollargol führt zu keiner Veränderung des Blutdrucks.

3. Bleiacetat.

Versuch vom 2. VIII. 1921. Gewöhnliche Anordnung. Nerven intakt.

Zuerst erfolgten verschiedene Injektionen mit $\frac{1}{50}$ -Phosphatlösung und 2% Harnstoff. Die Injektion von 1 ccm kalt gesättigter Bleiacetatlösung, zweimal wiederholt, führt zu keinem sicheren Ergebnis. Es ist der Einwand möglich, es wäre durch die vorangegangenen Injektionen das Präparat zu stark geschä-

digst worden, weil die nachfolgende Einspritzung 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Silbernitratlösung den gewohnten Anstieg des Blutdrucks nicht mehr erkennen ließ.

Versuch vom 6. VIII. 1921. Nerven intakt.

Es erfolgte zuerst eine Injektion von 2 ccm Normosal, ohne Reaktion. Während und nach der Einspritzung von 1 ccm Bleiacetatlösung, ebenso nach einer weiteren Injektion mit 2 ccm der Lösung erfolgt keine Veränderung des Blutdrucks.

Versuche mit intraarterieller Injektion schwacher Säuren.

1. Kohlensäure.

Die Versuche führten zu keinem konstanten Ergebnis. Bei Injektion von venösem Blut wurde keine Blutdrucksteigerung erzielt. Auch Erstickungsblut führte zu keinem positiven Ergebnis. Einzig wirksam schien mit Kohlensäure gesättigte Normosallösung. Unter 3 Versuchen fiel einer deutlich positiv aus (s. unten), bei einem war die Wirkung eben erkennbar, bei einem dritten Versuch blieb der Blutdruck unbeeinflusst.

Wir geben den Versuch mit dem positiven Effekt wieder.

Versuch vom 18. VI. 1921. Präparation der Nerven und Gefäße beider Oberschenkel. Ligatur der Muskulatur beiderseits. Curare und künstliche Atmung.

Abb. 1. Intraarterielle Injektion von 4 ccm CO_2 gesättigter Normosallösung (6) führt zu reflektorischem Ansteigen des Blutdrucks. Die Injektion von 2 ccm Normosal (1) bleibt ohne Effekt.

Die Injektion von 2 ccm Normosal hat keinen Effekt. Nach der Einspritzung von 4 ccm kohlensäuregesättigter Normosallösung fällt der Druck erst um 20 mm Hg, um dann bis 14 mm über den Ausgangswert anzusteigen (s. Abb. 1).

2. Monokaliumphosphat.

Bei Injektion dieser Lösungen waren die Ergebnisse dagegen ganz eindeutig. Die Injektion von $\frac{n}{100}$ -Lösung hat meist keinen Effekt. Mit

$\frac{n}{50}$ und $\frac{n}{10}$ -Monokaliumphosphatlösung trat die Blutdrucksteigerung aber regelmäßig ein.

Versuch vom 18. VI. 1921. Die Versuchsanordnung ist oben beschrieben. Die Nerven sind intakt.

Nach Injektion von 2 ccm Normosal erfolgt keine Blutdrucksteigerung. Nach Einspritzen von 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Lösung steigt der Blutdruck (s. Abb. 2) um 36 mm Hg. Die Einspritzung ist ziemlich langsam erfolgt, innerhalb 16 Sekunden, der Anstieg

Abb. 2. Injektion von 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Monokaliumphosphatlösung (5). Blutdrucksteigerung von 36 mm Hg.

kommt erst gegen das Ende der Injektionszeit. Nach einem Abfall, wobei die Kurve den Ausgangswert nahezu erreicht, erfolgt ein zweiter Anstieg des Blutdrucks.

Versuch vom 20. VI. 1921. Präparation von Gefäßen und Nerven beider Oberschenkel. Ischiadicus und Femoralis links durchtrennt, die Nerven der rechten Seite intakt. Zur Entfernung des Blutes werden die Extremitäten erst mit Normosal eine Zeitlang durchströmt.

Nach genügend langer Vorperiode erfolgt die Injektion von 2 ccm $\frac{n}{10}$ -Monokaliumphosphatlösung rechts. Die Injektion dauerte 13 Sekunden. Schon 7 Sekunden nach Beginn der Einspritzung steigt der Druck von 90 auf 102 mm und daran anschließend werden noch weitere 2 Gipfel sichtbar mit einem maximalen Blutdruck bis zu 106 mm Hg. Ebenso ruhig wie die Vorperiode verläuft auch die Zeit nach der Einspritzung.

Versuch vom 7. VII. 1921. Präparation von Gefäßen und Nerven wie früher. Nerven intakt. Das venöse Blut fließt gut ab.

Nach Injektion von 3 ccm $\frac{n}{100}$ -Lösung steigt der vorher ganz ruhige Blutdruck zweimal deutlich an, erst um 12, dann um 16 mm Hg. Die Kurve ist nicht einwandfrei, weil das Tier während der Einspritzung zuckte. Die Injektion wurde wiederholt mit 1 ccm der $\frac{n}{100}$ -Lösung, dabei fehlte jeder Effekt. Ein drittes Mal wurden 4 ccm $\frac{n}{100}$ -Lösung injiziert. Die Einspritzung dauerte 49 Sekunden. 20 Sekunden nach Schluß der Injektion steigt der Druck unvermittelt an um 22 mm Hg, später nochmals um 24 mm Hg über den Ausgangswert hinaus, und ein drittes Mal, nach vorübergehender Rückkehr zur Norm, um 18 mm Hg. Wir haben hier unter Umständen eine Art Spätreaktion vor uns. Da das Tier nicht zuckte, darf man die beobachteten Blutdruckschwankungen mit großer Wahrscheinlichkeit mit der erfolgten Injektion in Zusammenhang bringen.

Versuch vom 2. VIII. 1921. Präparation der Gefäße und Nerven, die Nerven waren intakt.

Nach Einspritzung von 1,5 ccm $\frac{n}{50}$ -Monokaliumphosphatlösung steigt der Druck von 95 auf 113 mm Hg. Das Tier hat leicht gezuckt. Auf die weitere Injektion von 1 ccm $\frac{n}{50}$ -Lösung ist der Anstieg sehr unbedeutend (8 mm Hg), aber immerhin wohl erkennbar.

3. Milchsäure.

Auch hier lassen sich die Verhältnisse klar übersehen. Mit $\frac{n}{100}$ -Lösung erhält man keine sichere Steigerung. Bei Verwendung von $\frac{n}{50}$ -Lösung ist der Effekt gelegentlich negativ, öfters erfolgt ein Ansteigen des Blutdrucks in Form einer Spätreaktion. Mit $\frac{n}{10}$ -Lösung bekommt man regelmäßig mehr oder weniger starke Steigerungen. Und ebenso regelmäßig fehlt der Reflex auf das Vasomotorenzentrum, wenn die Nerven durchtrennt sind.

Versuch vom 4. VI. 1921. Präparation von Gefäßen und Nerven. Dreifache Ligatur der Muskeln. Curare, künstliche Atmung. (Abb. 3.)

Abb. 3a. Injektion von 2 ccm Normosal. Kein Effekt.

Nach Injektion von 2 ccm Normosal (Abb. 3a) bleibt der Druck unverändert. Die Einspritzung von 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Milchsäure (Abb. 3b) ist von einem erheblichen Druckanstieg gefolgt. Die Kurve erhebt sich kurz nach erfolgter Injektion um 34 mm Hg, um dann ganz langsam abzufallen. Die Injektion von 2 ccm $\frac{n}{100}$ -Milchsäure hat keinen Effekt. Nun erfolgt die Durchtrennung des N. femoralis und des Ischiadicus. Die Injektion von 2 ccm $\frac{n}{10}$ -Milchsäure (Abb. 3c) bleibt jetzt völlig ergebnislos.

Versuch vom 8. VI. 1921. Präparation von Gefäßen und Nerven. Die Nerven des linken Beins werden durchtrennt, rechts bleiben sie intakt. Abschnürung der Muskeln. Curare, künstliche Atmung. Das venöse Blut wird ohne Kanüle abgeleitet.

Nach Injektion von 1 ccm Normosal rechts bleibt der Blutdruck unbeeinflusst. Auf die Einspritzung von 1 ccm $\frac{n}{100}$ -Milchsäure rechts steigt der Druck um 5 mm Hg. Nach Wiederholung der Injektion mit 1 ccm $\frac{n}{50}$ -Milchsäure erfolgt ein mächtiger Anstieg des Drucks von 95 auf 131 mm Hg. Dem ersten folgt ein zweiter ähnlicher Anstieg. Dann klingt die Steigerung allmählich ab. Der Vorgang ist deshalb nicht einwandfrei, weil die Kanüle am Ende der Einspritzung herausrutschte, so daß sich möglicherweise aus der eröffneten Arterie heraus Milchsäurelösung direkt ins Gewebe ergießen konnte. Nach Einspritzen von 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Milchsäure rechts erfolgte aber wieder ein sehr starker Anstieg von 95 auf 135 mm Hg, ebenfalls mit einem zweiten, noch etwas höheren Gipfel, um dann allmählich abzuklingen. Ein zweites Mal wiederholt, verlief der Versuch in derselben Weise, nur kam es da erst zu einer Drucksenkung von 12 mm Hg. Am linken entnervten Bein ruft die Einspritzung von 1 ccm $\frac{n}{10}$ -Lösung keinerlei Veränderung des Blutdrucks hervor.

Versuch vom 9. VI. 1921. Präparation der Gefäße und Nerven. Das linke Bein wird entnervt. Venöses Blut durch Kanüle abgeleitet.

Rechts bleibt die Einspritzung von 1 ccm Normosal mehrmals ohne Effekt. Auf die darauffolgende Injektion von 1 ccm $n/100$ -Milchsäure zeigt der Druck

keinerlei Beeinflussung. Die Einspritzung von 1 ccm $n/50$ -Lösung ist von einem sehr deutlichen Anstieg gefolgt (26 mm Hg), der Anstieg erfolgt aber erst 35 Sekunden nach der Injektion. Auf die Einspritzung von 1 ccm $n/10$ -Lösung ist der Anstieg nicht stärker, kommt aber sofort nach Beendigung der Einspritzung und zeigt, wie gelegentlich auch andere Versuche, zuerst eine leichte Blutdrucksenkung. Am entnervten Bein bleibt die Einspritzung von 1 ccm $n/10$ -Milchsäure vollkommen reaktionslos.

Abb. 3 b. Injektion von 2 ccm $n/10$ -Milchsäure. Drucksteigerung von 34 mm Hg.

Abb. 3 c. Injektion von 2 ccm $n/10$ -Milchsäure. Nerven durchtrennt. Kein Effekt.

Versuch vom 18. VI. 1921. Versuchsanordnung wie früher. Nerven intakt.

Die Einspritzung von 2 ccm Normosal links bleibt erfolglos. Nach Injektion von $1/2$ ccm $n/50$ -Milchsäure links steigt der Blutdruck akut an in Form zweier Kurvengipfel, maximal um 44 mm Hg, und fällt dann langsam wieder ab. Die Reaktion erfolgt erst 42 Sekunden nach erfolgter Einspritzung. Die Wiederholung des Versuches ergibt keinen sicheren Ausschlag, weil langsame Schwankungen der Kurve nach Art der Mayerschen Wellen das Bild stören. Ebenso bleibt nun die Einspritzung von

$1/2$ ccm $n/50$ -Lösung am rechten Bein ohne deutlichen Effekt.

Versuch vom 20. VI. 1921. Präparation der Gefäße und Nerven. Am linken Oberschenkel die Nerven durchtrennt. Das Tier ist trotz Curare zeitweise unruhig, die Blutdruckkurve infolgedessen nicht ganz einwandfrei.

Auf die Einspritzung von 1 ccm n_{50} -Lösung erfolgen wohl zwei Erhebungen, entsprechend einem Anstieg von 8 und 10 mm Hg; das Resultat ist aber nicht eindeutig, weil das Tier während der Einspritzung zuckte.

Intraarterielle Injektion N-haltiger Substanzen.

Im Hinblick auf klinische Fragestellungen wurden noch die nachfolgenden Substanzen untersucht.

1. Harnstoff.

Die Versuche sind verschieden ausgefallen, meist völlig negativ, nur einer zweifellos positiv mit Ansteigen des Gesamtblutdrucks.

Versuch vom 22. VII. 1921. Präparation der Gefäße und Nerven. Curare, künstliche Atmung. Die Nerven intakt. Das venöse Blut fließt aus einer Kanüle ab. (Abb. 4.)

Nach Injektion von 2 ccm 1proz. Harnstofflösung rechts erfolgt kein Ansteigen des Blutdrucks. Die Einspritzung von 3 ccm ist gegen das Ende der Injektion von einem erheblichen Anstieg des Drucks gefolgt, erst um 30 mm Hg und dann um weitere 40 mm Hg. Es ist dies der einzige Versuch, der so stark positiv ausfiel. Das Tier verhielt sich ganz ruhig, so daß kein Grund besteht, die beobachtete Drucksteigerung nicht mit der Injektion in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Versuch vom 25. VII. 1921. Gefäße und Nerven präpariert, die Nerven intakt gelassen. Ligatur der Muskeln. Curare, künstliche Atmung.

Die Injektion von 3 ccm Normosal ergibt keinerlei Blutdruckschwankungen. Nach Einspritzung von 2 ccm 2proz. Harnstofflösung bleibt ebenfalls jeglicher Effekt aus.

Versuch vom 2. VIII. 1921. Dieselbe Anordnung. Nerven intakt.

Auf die Einspritzung von 2 ccm 2proz. Harnstofflösung keine Beeinflussung des Blutdrucks.

2. Ammoniumcarbonat.

Es wurde eine 0,05proz. Lösung gebraucht. Regelmäßig kam es nach Injektion der Lösung zu einem auffallend starken Ansteigen des Carotidrucks, solange man die Nerven intakt ließ.

Versuch vom 22. VII. 1921. Anordnung wie oben. Nerven intakt.

Auf die Einspritzung von 2 ccm der Lösung steigt der Druck um 18 mm Hg über den Ausgangswert. Die Drucksteigerung hält sehr lange an. Die Einspritzung erfolgte während 20 Sekunden, die Reaktion von seiten des Blutdrucks setzte erst 9 Sekunden nach erfolgter Injektion ein.

Versuch vom 25. VII. 1921. Frühere Versuchsanordnung. Nerven intakt. (Abb. 5.)

3 ccm Normosal sind ohne Effekt. 2 ccm der Ammoniumcarbonatlösung führen 20 Sekunden nach erfolgter Einspritzung (Abb. 5 b) zu einer akuten Steigerung des Blutdrucks von 95 auf 141 mm Hg. Die Drucksteigerung hält lange an und klingt dann ganz allmählich ab. Die Wiederholung des Versuchs führt 52 Sekunden nach

Abb. 5 a. Injektion von 2 ccm 0,05proz. Ammoniumcarbonatlösung (3). Ansteigen des Drucks von 95 auf 141 mm Hg.

Abb. 5 b. Bein entnervt. Die Injektion von 2 ccm der Lösung (8) bleibt ohne Effekt.

beendeter Injektion ebenfalls zu einem unvermittelten Ansteigen des Drucks von 95 auf 139 mm Hg. Nach Durchtrennung der Nerven des rechten Beines bleibt die Injektion von 2 ccm der Lösung (Abb. 5 b) vollkommen ergebnislos.

3. Kreatin.

Wir benutzten eine 1proz. Lösung. Der Blutdruck zeigte keine Veränderung.

Versuch vom 6. VIII. 1921. Anordnung wie früher. Nerven intakt.

Nach Injektion von 2 ccm der Lösung, dreimal wiederholt, bleibt der Blutdruck unbeeinflusst.

4. Menschlicher Harn.

Die Injektionen waren hier von ganz erheblichen Blutdrucksteigerungen gefolgt. Waren die Nerven durchtrennt, so blieb die Reaktion aus.

Abb. 6. Injektion von 2,5 cm (7) resp. 1 cm (6) Harn. Ansteigen des Blutdrucks um 28 resp. 44 mm Hg.

Versuch vom 22. VII. 1921. Versuchsanordnung siehe oben. (Abb. 6.)

Auf die Einspritzung von 0,5 cm Harn kommt es 23 Sekunden nach erfolgter Einspritzung zu einem mäßigen, aber akuten Ansteigen des Carotisdrucks (18 mm Hg), bei der nach Abklingen der Steigerung vorgenommenen zweiten Injektion mit 2,5 cm zu einer sofortigen Erhöhung des Drucks um 38 mm Hg. In beiden Fällen hält die Steigerung lange an und klingt dann langsam ab. Eine dritte Einspritzung von 1 cm Urin bedingt ein sofortiges Ansteigen des Drucks um 28 mm Hg. Eine vierte Injektion von 2 cm Harn hatte denselben Effekt, der Druck stieg um 28 mm Hg, um dann allmählich abzuklingen. Schließlich wurde noch eine fünfte Injektion vorgenommen mit 1 cm Harn; der Druckanstieg war auch diesmal sehr deutlich, erreichte den Wert von 141 mm Hg. In diesem Falle kam es zu ausgesprochenen Vaguspulsen, der Anstieg klang ganz allmählich ab.

Versuch vom 25. VII. 1921. Versuchsanordnung s. oben.

Während die Injektion von 3 cm Normal ohne Reaktion vertragen wird, führt die Einspritzung von 1 cm Harn 43 Sekunden nach der Injektion zu einem Ansteigen des Drucks um 18 mm Hg; danach langsames Abfallen. Nach Durchtrennung der beiden Nerven bleibt die Injektion von 2 cm Harn reaktionslos.

Das Ergebnis der Versuche.

Die reflektorische Blutdrucksteigerung nach intraarterieller Injektion von Silbernitratlösung hat keine weitere physiologische Bedeutung. Der Vorgang kennzeichnet nur gewissermaßen das Prinzip, nach dem auch andere chemische Stoffe wirken mögen. Immer handelt es sich um eine Reizung der im Gewebe gelegenen Nervenendigungen. Die Nervenstämme selbst sind bei Betupfen der Lösungen nicht empfindlich. Die Nervenendigungen dürften auf den Reiz mit Silbernitrat mit Schmerzempfindung reagieren; die beobachtete Reflexhypertonie ist also wohl derselbe Vorgang wie man ihn auch nach anderen schmerzauslösenden Reizen sieht.

Wenn man sich aber früher vorstellte, daß von der psychischen Sphäre aus das Vasomotorenzentrum in Erregungszustand versetzt und von da aus die Gefäße zur Kontraktion gebracht werden, so dürften die Verhältnisse doch etwas anders liegen. Von der Peripherie, von den gereizten Organen aus kann das Vasomotorenzentrum auch erregt werden. Der Beweis dafür liegt in dem Ergebnis der Versuche, wonach die Durchtrennung der Nervenstämmе die Reflexhypertonie nicht mehr zustande kommen läßt. Durch chemische Reizung wird bei intraarterieller Injektion von Silbernitratlösung der Blutdruck im arteriellen System erhöht, in ganz ähnlicher Weise wie die direkte elektrische Reizung eines zentralen Nervenstumpfes den Blutdruck reflektorisch zum Steigen bringt.

Collargol besitzt lange nicht die ätzende Kraft der Silbernitratlösung und bleibt infolgedessen wirkungslos.

Die negativen Ergebnisse mit Bleiacetat sind verständlich. Als eiweißfällendes Mittel war eine Reizwirkung dem Gewebe gegenüber zwar denkbar. Als neutrales Salz scheint seine Wirksamkeit aber doch zu gering, als daß der Blutdruck bei intraarterieller Injektion der Substanz gesteigert werden könnte. Die Hypertonie der Bleikranken ist keine Reflexhypertonie. In chronischen Fällen wird häufig eine gestörte Nierenfunktion die Ursache für die zu beobachtende Blutdrucksteigerung abgeben. Bei akuter Bleivergiftung entspricht die Hypertonie keiner direkten Reizung der Gefäße selbst; bei den krampfhaften Kontraktionen der Darmmuskulatur wird das Splanchnicusgebiet ausgepreßt, das Blut nach der Seite der Extremitäten verschoben, ähnlich wie nach Adrenalin-einverleibung.

Eine besondere Besprechung verlangen die Versuche mit intraarterieller Injektion **schwacher Säuren**.

Heymann berichtet in Ergänzung von Versuchen älterer Autoren neuerdings über die Wirkung kleinster Säuremengen auf die Gefäßweite. Am Trendelenburgschen Froschpräparat und isolierten Kaninchenohr verursacht eine Dauerdurchströmung mit $\frac{n}{1000}$ -Säurelösung (Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure) eine sich steigende Gefäßerweiterung. Sie ist anfangs noch reversibel, nach einiger Zeit nicht mehr. Nach Nervendegeneration ist die Säurewirkung abgeschwächt oder verzögert. Es wurde dabei Fröschen das Rückenmark ausgebohrt oder der Plexus lumbalis auf einer oder beiden Seiten durchkniffen; durchspülte man 1—4 Wochen später, so steigt die Tropfenzahl nach der mitgeteilten Tabelle nur unerheblich an. Kohlensäure besitzt ebenfalls zweifellos direkte Gefäßwirkungen. Am Kaninchenohr wirkt Ringerlösung, mit Kohlensäure gesättigt, deutlich erweiternd, in sehr starker Verdünnung gefäßverengernd. Am Froschpräparat kann eine vorübergehende Erweiterung auftreten. Schließlich findet Heymann

auch $\frac{n}{1000}$ -Milchsäure in 0,6 proz. Kochsalzlösung von gefäßerweiterndem Einfluß, wie es schon Gaskell beschrieben hat.

Außer der direkten Wirkung auf die Gefäße sieht man bei intra-venöser Zufuhr geringer Säuremengen als Ausdruck einer Säureintoxikation nach den Versuchen von Elias an Hunden und Kaninchen eine allgemeine Steigerung der Erregbarkeit des Nervensystems. Der Autor verlegt den Angriffspunkt der Säuren in die Peripherie, wobei die Frage offen blieb, ob der Nervenstamm oder die Endapparate der Nerven betroffen seien.

Die oben mitgeteilten Versuche zeigen als Folge von intraarterieller Säureinjektion in Extremitäten, deren Zirkulation vom übrigen Körper durch kräftige Ligaturen abgeschnitten war, weiterhin das Auftreten einer reflektorischen Blutdrucksteigerung.

Es fragt sich, ob diesem letzteren Befund allgemeinere Bedeutung zukommt.

Wenn man erwägt, in welcher Weise die Blutversorgung peripherer Organe vor sich geht, so denkt man in Übereinstimmung mit der Ansicht der meisten Autoren in erster Linie an eine zentrale Regulation, an zentrifugale Impulse, die das Spiel der Vasomotoren derart regeln, daß den einzelnen Organbezirken das nötige Blutquantum zukommt.

In neuerer Zeit wurden diese Erscheinungen speziell von E. Weber näher untersucht und ausgebaut. In jedem arbeitenden Muskelgebiet erweitern sich die Gefäße, die Geschwindigkeit des Blutstroms wächst und der Muskel bekommt so den nötigen Sauerstoff zum Ersatz des verbrauchten Materials reichlicher zugeführt. Aber nicht nur in der arbeitenden Extremität allein steigt die Blutmenge, sondern auch in den anderen Extremitäten. Es hat sich auch bei Menschen ein gewisser Gegensatz zwischen Splanchnicusgebiet und Körperoberfläche als wesentlich herausgestellt; bei beabsichtigter Arbeitsleistung von seiten der Extremitäten wird das Blut aus dem Splanchnicusgebiet herübergeschafft, das Plethysmogramm der Extremitäten steigt bei normaler Reaktionsfähigkeit der Gefäße an. Sogar in der Hypnose, bei bloßen Bewegungsvorstellungen, nimmt die Blutfülle der Extremitäten zu. Andererseits sind die mannigfachen Einflüsse des zentralen Nervensystems auf den Blutdruck seit langer Zeit genau studiert worden. Von besonderem Interesse sind dabei die Ausführungen von Moritz. In Übereinstimmung mit anderen Autoren konstatiert der Autor ein Ansteigen des Blutdrucks bei Arbeitsleistung. Die absolute Arbeitsgröße an sich bedingt aber nicht die Blutdrucksteigerung, sondern es ist die Größe der Ermüdung das Wesentliche. Je mehr Willensanstrengung resp. Aufmerksamkeit aufgewandt werden muß, um trotz beginnender Ermüdungserscheinungen die Arbeit fortzusetzen, desto höher steigt der Blutdruck. Stricker betonte schon 1886, daß die Höhe

der Blutsteigerung von der Beteiligung der Rinde an der Muskelbewegung abhängt. Und zusammen mit Weber berichtet F. Klemperer über Drucksteigerungen in der Hypnose ohne faktische Arbeitsleistung. In dem einen Fall stieg der Druck von 178 cm Wasser auf 206 und 210.

Die erwähnten Beobachtungen über zentrale Regulierung der peripheren Blutströmung sind von großer Wichtigkeit, vermögen die Erscheinungen aber nicht restlos zu klären. Wie werden alle die Organe mit Blut versorgt, deren Tätigkeit nicht vom Willen abhängig ist? Unerklärt bleibt auch die Blutversorgung wachsender Organe, wie des Uterus, von Tumoren. Die Erscheinungen bei arteriellem Gefäßverschluß, die sog. kollaterale Wallung, die reaktive Hyperämie (Bier), sind ebensowenig zu verstehen wie die Vorgänge bei peripheren Entzündungsvorgängen, wenn man bei der Blutversorgung nur eine zentrifugale Regulation im Auge hat. Es muß eine periphere Regulation der Blutströmung geben, eine gewisse Selbständigkeit der Peripherie mit zentripetalen Impulsen, welche dem Organ die nötige Blutmenge verschaffen.

In besonders klarer Weise hat Hess diese Verhältnisse neuerdings auseinandergesetzt. Eine aktive Tätigkeit der Arterien (Hasebroek) wird von dem Autor, ebenso wie von Hürthle, Krehl, abgelehnt. Hess diskutiert die Möglichkeit einer direkten Wirkung der bei der Tätigkeit eines Organes entstehenden Dissimilationsprodukte auf die Gefäße, hebt aber hervor, daß sich eine solche Wirkung im wesentlichen auf die Capillaren und Venen beschränken müßte, während das Blut stromaufwärts von den Capillaren, im Bereich der Arterien, noch frei von den Spuren des örtlichen Stoffwechsels ist. Einer Miteinbeziehung dieser Gefäßstrecken kann die Kreislaufregulierung aber nach Ansicht von Hess unmöglich entraten. Hess spricht daher von einer weiteren Möglichkeit der Strömungsregulierung durch Gefäßreflexe: „Die große Lücke, welche noch auszufüllen bleibt, ist der Nachweis der Spezifität der receptorischen Apparate, von welchen aus jene beschriebenen Kreislaufreflexe in Gang gesetzt werden. Hierfür muß gezeigt werden, daß es sich um eine Sensibilität handelt, welche elektiv auf die normalen Gewebsstoffwechselprodukte, und zwar im Bereiche physiologischer Konzentrationen, anspricht.“

Durch Heymann, Fleisch u. a. ist der Nachweis geleistet, daß Produkte des Stoffwechsels, wie Kohlensäure und Milchsäure, in der Konzentration von $\frac{1}{1000}$ -Lösung die Gefäßweite lokal zu verändern vermögen. Die oben erwähnten Versuche stellen zur Diskussion, ob durch dieselben Säuren auch der Gesamtblutdruck auf reflektorischem Wege beeinflußt werden kann.

Man wird das für die Kohlensäure keinesfalls als bewiesen ansehen dürfen. Im Gegenteil, es erscheint recht unwahrscheinlich, daß

die Kohlensäure unter physiologischen Bedingungen einen nennenswerten Einfluß auf das Vasomotorenzentrum und den Tonus der Gefäße auszuüben vermöchte. Die Versuche mit intraarterieller Einspritzung von kohlensäuregesättigter Ringerlösung, venösem Blut, Erstickungsblut führten zu keinem konstanten Ergebnis, die meisten Versuche ließen jede Veränderung des Blutdrucks vermissen. Hervorgegangen aus dem Abbau der Kohlenhydrate und Eiweißkörper wird die Säure durch die im Gewebe vorhandenen Alkalien sofort neutralisiert, und auch die Phosphate tragen als Puffersubstanzen dazu bei, die neutrale Reaktion des Gewebes aufrecht zu erhalten. Diese Verhältnisse verändern sich nur wenig, wenn der Gaswechsel des Organes bei Tätigkeit anwächst. Selbst bei ausgesprochener Ermüdung stellt die Kohlensäure des Gewebes keinen wesentlichen Faktor dar. Zieht man Zweckmäßigkeitsgründe in Betracht, so könnte man wohl verstehen, daß ein tätiges Organ durch Steigerung des allgemeinen Blutdrucks seine Durchblutungsgröße erhöhen könnte. Es gilt aber auch hier, wie bei der sog. reaktiven Hyperämie, der Einwand von Bier, man müßte auch hier von einer Kraftverschwendung sprechen, zu welcher der Organismus im Hinblick auf die lokale Beeinflussbarkeit der Gefäße kaum genötigt sein dürfte.

Anders verhält es sich unter Umständen mit der Milchsäure und dem Vorkommen von sauren Phosphaten.

Fletcher bezeichnet die Milchsäure als die Verkürzungssubstanz des Muskels, und durch die Untersuchung zahlreicher Autoren ist die Bedeutung der Milchsäure für die Tätigkeit des Muskels immer klarer hervorgetreten. Seit Berzelius hat man der postmortalen Milchsäurebildung Beachtung geschenkt. Sie ist nicht, wie man früher annahm, ein Sterbephänomen, sondern stellt die Fortsetzung eines vitalen Vorganges dar. Der lebende, ruhende Muskel enthält schon eine geringe Menge Milchsäure. In vermehrter Menge wird sie nachweisbar, sobald die Zirkulation sistiert. Nach Angabe der Autoren werden dabei 0,3—0,6% Milchsäure im Muskel gefunden. Sauerstoffabschluß erhöht die Milchsäurebildung, Sauerstoffzufuhr bringt die Milchsäure zum Verschwinden. Entsprechend liegen die Verhältnisse beim arbeitenden Muskel. Laquer fand 0,14—0,19% Milchsäure in ermüdeten Froschmuskeln. Atzler u. Lehmann bestimmten bis 0,13% Milchsäure im Blut von erschöpften Kaninchen. Nach Reizung des Muskels vom Nerven aus, mit Einzelinduktionsschlägen, werden 0,2—0,4% Milchsäure frei (Meyerhof). Zahlreiche ältere Autoren (Spiro, Gruber, Werther) vermochten den Übergang von Milchsäure aus dem tätigen Muskel in das Blut und den Harn, auch bei Menschen, nachzuweisen. Nach neueren Untersuchungen, namentlich seit der von K. Spiro entdeckten Säurequelle von Eiweißsubstanzen, ist die Anwesenheit von Milchsäure

überhaupt die Vorbedingung für die Kontraktion. Unter der Einwirkung des motorischen Nervenreizes zerfällt das im Muskel angehäuften Lactacidogen unter Freiwerden von Milchsäure (v. Fürth). Diese löst als Verkürzungssubstanz in irgendeiner Weise den Kontraktionsvorgang aus, um dann durch den zugeführten Sauerstoff wieder in ihre Vorstufe, das Lactacidogen, zurückverwandelt zu werden. Von großer Wichtigkeit sind die von Embden, Parnas u. a. aufgedeckten Beziehungen zwischen Milchsäure und Phosphorsäure. Beide Substanzen entstammen dem Lactacidogen, einer Hexosephosphorsäure. Mit der Arbeit nimmt nicht nur der Gehalt des Muskels an Milchsäure zu, sondern auch in entsprechendem Maße sein Gehalt an Phosphorsäure.

Die Milchsäure ist eine erheblich stärkere Säure als die Kohlensäure, so daß sich der Vorgang der Neutralisation wohl abspielt, den Säurecharakter aber nicht rasch genug zu verdecken vermag. Die Kontraktion als solche ist der Beweis dafür, daß die Milchsäure in Geweben faktisch als Säure tätig ist. Die Reflexhypertonie konnte in unseren Versuchen noch mit intraarterieller Injektion von 1 ccm $\frac{n}{50}$ -Milchsäure ausgelöst werden. Es entspricht das ungefähr einer Konzentration von 0,2%. Wenn man bedenkt, daß sich die eingespritzte Lösung noch mit der vorhandenen Gewebsflüssigkeit mischt, so kann man wohl behaupten, es handele sich bei der beobachteten Milchsäurelösung um eine physiologische Konzentration.

Die Vorbedingungen sind also gegeben für die Annahme einer reflektorischen Einwirkung der bei Tätigkeit der Muskulatur entstehenden Milchsäure auf das Vasomotorenzentrum im Sinn einer Reflexhypertonie. Die Beobachtungen am Menschen zeigen, daß eine Blutdrucksteigerung speziell bei ermüdender Tätigkeit beim Menschen die Regel ist. Wenn man die Folgen der Ermüdung früher in einer abnormen Funktion des zentralen Nervensystems erblickte, so muß man sich jetzt fragen, ob die Steigerung des Blutdrucks nicht viel mehr auf den ermüdeten Muskel zu beziehen ist und eine übermäßig große Bildung von Milchsäure in demselben.

Es gibt verschiedene Gegengründe gegen eine solche Annahme. Die leichte Oxydierbarkeit der Säure und die Beseitigung der Säureeigenschaft durch die in den Geweben vorhandenen Alkalien kommen nicht zu sehr in Betracht. Wohl aber kann man sich schlecht vorstellen, wie es bei guter Zirkulation, bei ungehindertem Zu- und Abfluß zu einer Ansammlung von Milchsäure kommen könne derart, daß die für die Nervenreizung nötige Konzentration erreicht wird.

Wir versuchten durch eine besondere experimentelle Anordnung diese Frage zu klären. Wenn die Anwesenheit von Kohlensäure, Milchsäure und Phosphaten in den Geweben für das Zustandekommen einer

Reflexhypertonie in Betracht zu ziehen wäre, so müßte der Blutdruck auch steigen, wenn man ein Tier erstickt, dessen Gehirn nicht von dem eigenen Blut, sondern von einem zweiten Tier arteriell versorgt wird.

Erstickungsversuche an Kaninchen mit abgetrennter Gehirnzirkulation.

In Äthernarkose wurde bei zwei Tieren, die dicht nebeneinander befestigt lagen, die Trachea freigelegt, Curare gegeben und künstliche Atmung eingeleitet. Präparation der Halsvenen und Carotiden. Unterbindung der beiderseitigen Subclaviae vor Abgang der Vertebralarterie. Injektion von je 1 cgm Hirudin durch besondere Venenkanülen am Hals. Dann Verbindung der beiderseitigen Venen und Carotiden mittels parafinierter Kanülen. Schließlich Einführen einer Kanüle in die zweite Carotis des Tieres A (Empfänger) zum Registrieren des Blutdrucks. Die Blutversorgung des Kopfs von Tier A geschieht so ausschließlich durch das Tier B als Spender.

Versuch vom 28. VII. 1921. Die Blutdruckkurve von Tier A zeigt die bekannten Wellen erster und zweiter Ordnung, erscheint völlig ruhig. Nach dem Zuklemmen der Luftzufuhr für Tier A steigt der Druck erst um 4 mm an, fällt dann aber unter Auftreten großer langsamer Schwankungen nach Art der Vaguspulse. Die Ausschläge werden kleiner und langsamer, schließlich erfolgt Herzstillstand. (Abb. 7.)

Der Versuch zeigt, daß die Blutdrucksteigerung bei Erstickung nicht allein auf einer zentralen cerebralen Reizwirkung beruht; ähnliches gilt für die Erregung des Vagus.

Versuch vom 11. VIII. 1921. Die Blutdruckkurve (Tier A) ist nicht ganz regelmäßig. Auf das Abstellen der künstlichen Atmung für Tier A erfolgt eine Drucksteigerung um 24 mm Hg. Nach 11 Sekunden wird die Atmung wieder freigegeben. Die Wiederholung des Versuchs läßt eine Blutdrucksteigerung von 14 mm Hg zustande kommen; die Vorperiode in der Blutdruckkurve verläuft aber auch hier nicht ganz ruhig, so daß das Ergebnis nicht einwandfrei ist. In beiden Fällen erscheint die Frequenz der Herztätigkeit unberührt. Ein drittes Mal wird die Atmung nach Tier A abgeklemmt. Im Vergleich mit der Vorperiode liegen die Gipfel der Blutdruckkurve 20, später sogar 30 mm Hg höher als die der Vorperiode. Die Frequenz der Herzschläge ist nicht verlangsamt. Der Blutdruck schreibt nun nach Wiederöffnung des Atmungsschlauches ganz gleichmäßig. Eine vierte Wiederholung der Erstickung während 27 Sekunden führt nur zu einer ganz vorübergehenden leichten Drucksteigerung und dann zu starkem Druckabfall mit langsamen Schwankungen vom Aussehen der Vaguspulse. Ein fünftes Mal wird die Atmung abgeklemmt (45 Sekunden). Jede Drucksteigerung fehlt, der Druck sinkt. Die Frequenz der Herzschläge erscheint völlig unbeeinflusst. Auch nach Wiedereinsetzen der Atmung sinkt der Druck weiter, und plötzlich, unter extremen Druckabfall, steht das Herz still.

Wenn man den Ausfall der Versuche mit den Erscheinungen vergleicht, welche man bei gewöhnlicher Erstickung von seiten des Herz- und Gefäßsystems zu sehen gewohnt ist, so ergeben sich erhebliche

Differenzen. In beiden Fällen kommt es zwar zu ausgesprochenen Vagus-pulsen; man wird dieselben also nicht mehr auf rein zentrale direkte Reizwirkung von seiten der im Blute angehäuften Kohlensäure dem Vaguszentrum gegenüber ansehen dürfen, sondern zum Teil als reflektorischen Vorgang, ausgelöst von der Peripherie her. Die Blutdrucksteigerung bei dem Tier mit abgetrennter Hirnzirkulation ist aber sehr gering im Vergleich mit dem mächtigen Ansteigen des Drucks bei Tieren, deren Gehirnzentrum mit dem Erstickungsblut in direkten Kontakt kommt. Die Erstickungshypertonie ist daher nur zu kleinen Teilen als periphere Reizwirkung des venösen Blutes anzusehen. Und auch da wird man noch zögern, von einer Reflexhypertonie zu sprechen, weil die für den Tonus der Gefäße mitverantwortlichen Rückenmarkszentren bei der gegebenen Versuchsanordnung aus der Zirkulation des Erstickungstieres nicht ausgeschaltet waren.

Damit ist auch nicht bewiesen, daß die Anhäufung von Kohlensäure im Gewebe den Blutdruck reflektorisch zu steigern vermag. Allerdings produzieren die Muskeln bei der befolgten Versuchsanordnung, unter dem Einfluß von Curare, sicherlich relativ wenig Milchsäure; die Zirkulation ist andererseits auch unbehindert, so daß die gebildeten Stoffwechselprodukte leicht fortgeschafft werden können.

Es bedarf zur Klärung der Frage weiterer Untersuchungen. Die Möglichkeit einer reflektorischen Blutdrucksteigerung, einer regulatorischen Beeinflussung des Gefäßtonus vom Gewebe aus, bleibt nach

Abb. 7. Erstickung bei einem Kaninchen mit abgetrennter Hirnzirkulation. Geringer Anstieg des Blutdrucks (4 mm Hg). Vaguspulse.

wie vor bestehen. Unter physiologischen Bedingungen ist die Gelegenheit zu einer wirksamen Anhäufung der genannten Stoffe allerdings nicht so sehr gegeben wie bei pathologisch gestörter Blutversorgung der Gewebe.

Bei der intraarteriellen Injektion **N-haltiger Substanzen** führte die Verwendung von Kreatin zu keiner reflektorischen Blutdrucksteigerung; die Versuche mit Harnstoff sind meist negativ ausgefallen, nur einer zweifellos positiv mit Ansteigen des Gesamtblutdrucks; bei der Injektion von Ammoniumcarbonatlösung und Urin war das reflektorische Ansteigen des Blutdrucks mit großer Regelmäßigkeit zu beobachten.

Unter physiologischen Bedingungen dürfte der Anwesenheit von Harnstoff und Ammoniumcarbonat im Gewebe für das Erhalten des Gefäßtonus keine wesentliche Bedeutung beizukommen. Die Bildung der genannten Substanzen geht zwar sicherlich nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen vor sich. In allen Zellen finden sich Fermente für den Abbau der Eiweißstoffe. Dieselben bedingen nicht nur den Vorgang der postmortalen Autolyse, sondern führen auf dem Umweg über Aminosäuren auch zu den Endprodukten des Eiweißstoffwechsels. Das Vorkommen der Cystinurie und Alkaptonurie beweist die Bildung von Aminosäuren aus Eiweiß. Weiterhin finden sich die Anzeichen dafür, wenigstens bei niederen Organismen, daß das Gewebe durch Desamidierung Ammoniakgruppen aus Aminosäuren freizumachen versteht, unter Bildung von Harnstoff, karbaminsaurem Ammon und kohlensaurem Ammon, obgleich es nach Abderhalden bis jetzt nicht geglückt ist, Desamidasen aus Zellen zu isolieren. Abderhalden macht darauf aufmerksam, daß aus Ameisensäure unter Amidierung Karbaminsäure und aus dieser wieder Harnstoff gebildet werden könnte. Die angeführten Überlegungen dürften aber für die Frage der Reflexhypertonie keine ausschlaggebende Bedeutung besitzen, weil von einer Vermehrung von Harnstoff oder Ammoniumsalzen im Blut oder in den Geweben z. B. bei Arbeit, Ermüdung, Zuständen, in welchen die Vermehrung der Milchsäure zweifellos nachgewiesen werden kann, nichts bekannt ist. Auch hier wird die intakte Blutzirkulation das Gewebe rasch von den Endprodukten des Eiweißstoffwechsels entlasten.

Es fragt sich aber, ob unter pathologischen Verhältnissen, bei schlechter Zirkulation und vor allem bei gestörter Tätigkeit der für die Ausscheidung von Harnstoff und Ammoniumcarbonat in erster Linie in Betracht kommenden Nieren und Lungen die Anwesenheit der genannten Substanzen für die Höhe des Blutdrucks nicht auch mitbestimmend sein könnte. Von verschiedenen Autoren (Backmann, Cavazzani) wird berichtet, daß die intravenöse Injektion von Harn-

stoff und Ammoniaksalzen den Blutdruck in die Höhe treibt. Mit aller Berechtigung bringt man die spastische Blutdrucksteigerung bei Nierenaaffektionen mit einer Retention N-haltiger Stoffwechselprodukte in kausalen Zusammenhang. Die oben-gebrachten Versuche zeigen, daß es sich dabei unter Umständen um eine Reflexhypertonie handeln kann, um Reizung der peripheren Nervenendigungen durch die Endprodukte des Eiweißabbaues und reflektorische Erregung des Vasomotorenzentrums.

Die Versuche mit intraarterieller Injektion von Säuren und N-haltigen Stoffen geben neue Gesichtspunkte für die Auffassung der arteriosklerotischen und nephrogenen Hypertonie.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden, Lehrbuch d. physiol. Chem. 1914. — Bier, Der arterielle Kollateralkreislauf. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**, 256. — Embden, Über den Chemismus der Säurebildung bei der Muskeltätigkeit. Zentralbl. f. Physiol. **28**, 738. 1914. — Elias, Säure als Ursache für Nervenübererregbarkeit, ein Beitrag zur Lehre von der Acidose. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 1. 1919. — Fleisch, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Kohlensäure auf die Blutgefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 86. 1918. — Fletcher, zit. nach Fürth. — Fürth, Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Ergebn. d. Physiol. **17**, 363. 1919. — Gruber, Studies in fatigue. Americ. journ. of physiol. **32**, 221. 1913. — Hasebroek, Die Blutdrucksteigerung. Bergmann 1910. — Heger, Einige Versuche über die Empfindlichkeit der Gefäße. Festschrift für Ludwig 1887, S. 193. — Hess, Die physiologischen Grundlagen für die Entstehung der reaktiven Hyperämie und des Kollateralkreislaufs. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **122**, 1. 1921. — Heymann, Über die Wirkung kleinster Säure- und Alkalimengen auf die Gefäße und andere glattmuskelige Organe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 27. 1921. — Kaufmann, Zur Frage über die zentripetalen Nerven der Arterien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 231 u. **147**, 35. 1912. — Klemperer, F., Blutdruck- und Pulsdruckuntersuchungen bei Gesunden und Kranken. Kongr. f. inn. Med. **24**, 397. 1907. — Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels 1913. — Laquer, zit. nach Fürth. — Latschenberger und Deahna, Beitrag zur Lehre von der reflektorischen Erregung der Gefäßmuskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 157. 1876. — Meyerhof, Die Energieumwandlungen im Muskel. I. Über die Beziehung der Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung des Muskels. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 232. 1920. — Moritz, Der Blutdruck bei Körperarbeit gesunder und herzkranker Individuen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**, 339. 1913. — Parnas, Über das Wesen der Muskelerholung. Zentralbl. f. Physiol. **30**, 1. 1915. — K. Spiro, Über Lösung und Quellung von Kolloiden. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 276. 1904. — Stricker, zit. nach Klemperer. — Weber, Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Jul. Springer, Berlin 1910. — Werther, zit. nach Fürth. — Zuntz, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung der Atmung auf den Kreislauf. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **18**, 406. 1878.