III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Studien am isolierten Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Dr. Cäsar Amsler und Prof. Dr. E. P. Pick,

Assistenten des Instituts.

(Mit 28 Tabellen im Text.)

Die große Bedeutung, welche den Bauchgefäßen für die Regulierung des Gesamtblutdruckes zukommt, legte es schon vielfach nahe, die Vasomotoren der verschiedenen Bauchorgane zu untersuchen und sie in ihrer Wirkung mit jenen anderer Gefäßbezirke zu vergleichen. Neben der vom Zentralnervensystem beherrschten Vasomotorenwirkung, wie sie in bezug auf die Bauchgefäße in neuester Zeit für verschiedene Gifte von Sollmann und Pilcher an Warmblütern und von Fröhlich und Morita am Frosch studiert worden sind, besteht ohne Zweifel auch eine Abhängigkeit des Splanchnikusgefäßgebietes von Nervenzentren, die entweder in den einzelnen Organen selbst ihren Sitz haben oder in den großen Bauchganglien gelagert sind. Weiß man doch schon längst, daß z. B. die Nierengefäße eine Sonderstellung einnehmen, ähnlich wie die Gehirn- oder Koronargefäße, und öfters (Bayliß, Targl und Zuntz) sah man sich auch zu der Annahme gezwungen, daß die Eingeweidegefäße für Stoffwechselprodukte, die in den Bauchorganen selbst, aber auch in entfernteren Organgebieten, wie z. B. in den Muskeln, entstehen, eine spezifische Empfindlichkeit aufweisen. Daß diese für die verschiedenen Bezirke des Abdominalgefäßgebietes recht wechselnd sein kann, zeigten schon Durchströmungsversuche an isolierten Organen; z. B. zeigen Lebergefäße häufig je nach der Tierart ein von den übrigen

Abdominalgefäßbezirken grundverschiedenes Verhalten einem und demselben Gifte gegenüber (Mauthner und Pick, Fröhlich und Pollak). Es liegt die Annahme nahe, daß derartige, vom Zentralnervensystem unabhängig verlaufende Gefäßreaktionen für die Leistungsfähigkeit der betreffenden Organsysteme wichtig sind, und wir haben uns deshalb die Frage vorgelegt, ob das gesamte, vom Zentralnervensystem getrennte Splanchnikusgebiet eine selbständige und andersartige Reaktionsfähigkeit Giften gegenüber aufweist, deren Wirkung auf andere Gefäßgebiete, wie z. B. die Extremitätengefäße oder das im Zusammenhange mit dem Zentralnervensystem gebliebene Splanchnikusgefäßgebiet, bereits bekannt ist.

Die von uns benutzte Methode ist jene, welche A. Fröhlich für die Durchströmung der Splanchnikus- und Portalgefäße von Kaltblütern angewendet hat und die im wesentlichen darin besteht, daß nach Abbindung der Kopf-, Lungen- und Extremitätengefäße das Splanchnikusgebiet von der Aorta durchströmt wird; der Abfluß findet durch eine vom Herzen aus in die Vena cava inferior eingeführte Kanüle statt. In unseren Versuchen, zu denen ausschließlich große Eskulenten benutzt wurden, mußten Gehirn und Rückenmark vor der Durchströmung sorgfältig ausgebohrt werden. Die erste Durchspülung wurde mit Ringerlösung vorgenommen und zwar so lange, bis die Zahl der durch die Kanüle in 1 Minute ausfließenden Tropfen konstant blieb; der Versuch kann nur so lange andauern, als die Bauchorgane keine Zeichen von Ödem aufweisen. Alle unsere Durchströmungsversuche mit den verschiedenen Substanzen sind mehrfach, drei- bis viermal und darüber wiederholt worden, so daß jedes hier angeführte Protokoll einer Reihe gleichartiger Versuche entspricht.

Versuche.

1. Adrenalin.

Die allgemeine vasokonstringierende Wirkung des Adrenalins wurde vielfach auch für die Gefäße der Abdominalorgane festgestellt¹⁾, wobei jedoch hervorzuheben ist, daß sich die Lebergefäße bei den verschiedenen Tierarten gegenüber Adrenalin ganz verschieden verhalten (Mauthner und Pick). So z. B. sind die Lebergefäße

1) Literatur s. H. Winterberg, Die experimentelle Analyse der Herz- und Gefäßmittel im III. Band des Handbuchs der Herzkrankheiten, herausg. von v. Jagiě, S. 587, ferner: S. Ogawa, Beiträge zur Gefäßwirkung des Adrenalins. Nach Versuchen an überlebenden Organen. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 89, 1912.

mancher Tierarten, wie der Meerschweinchen und Kaninchen, gegenüber Adrenalin völlig refraktär, während Hunde- und Katzenlebergefäße mit starker Verengung reagieren; auch die Froschlebergefäße sind nach Fröhlich und Pollak für Adrenalin durchaus unempfindlich. Erwähnt sei ferner, daß nach Zuckerstein nur die Glomerulusgefäße der Froschniere durch Adrenalin verengt werden, während das von der Nierenpfortader versorgte Gebiet der gewundenen Kanälehen selbst auf die stärksten Adrenalindosen nicht anspricht.

In unseren Versuchen verwandten wir Adrenalin (Parke, Davis & Co.) in einer Verdünnung von 1:1 000 000 in Ringer; die Resultate sind aus nachfolgender Tabelle zu entnehmen; es ergab sich in allen Fällen eine mächtige, durch Ausspülen reversible Vaskonstriktion der Splanchnikusgefäße, wie sie in gleicher Weise an den Gefäßen der unteren Extremitäten des Læwen-Trendelenburgschen Präparates einsetzt.

Tabelle 1.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
5 ^h 28' Ringer	80 Tropfen
5 ^h 29'	80 »
5 ^h 30'	80 »
5 ^h 31' umgeschaltet auf Adrenalin 1:1 000 000	80 »
5 ^h 33'	48 »
5 ^h 35'	20 »
5 ^h 41' Umschaltung auf Ringer	9 »
6 ^h 01'	80 »

2. Kokain.

Bereits v. Anrep hat festgestellt, daß die blutdruckerhöhende Kokainwirkung nach Durchschneidung der Nervi splanchnici ausbleibt und einem momentanen Sinken des Blutdrucks Platz macht; Reizung der Splanchnici ruft abermals eine Drucksteigerung hervor. Gegen die nach großen Kokaingaben dagegen sich einstellende Blutdrucksenkung bleibt sowohl die Durchschneidung, wie die Reizung der Splanchnici wirkungslos. Geht daraus hervor, daß die durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiete bedingte Blutdrucksteigerung zentraler Natur ist, so ergibt sich andererseits, daß die nach großen Dosen eintretende Lähmung peripher entsteht. Bekanntlich erzeugt jedoch auch die lokale Applikation des Kokains auf den Säuger-

darm, ähnlich wie auf die Konjunktivalgefäße, eine Gefäßverengung und eine auffallende Blässe seiner Schleimhaut; allerdings soll diese gefäßkonstriktorische Eigenschaft des Kokains nach v. Anrep vom Gefäßinneren her nicht zum Ausdruck kommen. In der Tat sah auch Kobert bei seinen Durchströmungsversuchen am Warmblüter das Kokain ohne Einwirkung auf die Gefäße.

Am Frosch konnten Fröhlich und Morita vom Rückenmark aus mittelst 1%iger Kokainlösungen eine Verengung, mit hohen Dosen eine Lähmung im Splanchnikusgebiet auslösen. Dagegen hatte Kuroda an den Mesenterialgefäßen des enthirnten Frosches mit 0,2—0,5%igen Lösungen von salzsaurem Kokain eine Erweiterung bemerkt; die von ihm am Trendelenburgschen Froschpräparate, sowie an isolierten Katzennieren und den hinteren Extremitäten der Katze erhaltenen Resultate zeigen unseres Erachtens keine beachtenswerte Veränderung der Gefäßweite und stimmen mit den von uns anzuführenden Ergebnissen überein.

Unsere Versuche, welche mit 1‰iger Lösung von Cocain. hydrochlor. gemacht wurden, zeigen, daß das isolierte Splanchnikusgefäßsystem des Frosches gegen Kokain unempfindlich ist, in ähnlicher Weise wie auch das Stromgebiet der unteren Extremitäten im isolierten Froschnerven-Muskelpräparate von Læwen-Trendelenburg. Daß das von uns erhaltene Resultat nicht etwa auf einer Lähmung der peripheren

Tabelle 2 a.

Durchströmung des Splanchnikusgefäßgebietes.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h 46' Adrenalin 1:1 000 000	80 Tropfen
4 ^h 48'	48 »
4 ^h 49'	32 »
4 ^h 50'	20 »
4 ^h 51' auf Ringer umgeschaltet	12 »
4 ^h 58' auf 1‰iges Cocain. hydrochlor. umgeschaltet	43 »
5 ^h 01'	44 »
5 ^h 03'	43 »
5 ^h 05' auf Adrenalin 1:1 000 000 umgeschaltet	43 »
5 ^h 08'	33 »
5 ^h 09'	20 »
5 ^h 10'	16 »
5 ^h 14'	9 »

Tabelle 2b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
3 ^h Adrenalin 1:1 000 000	100 Tropfen
3 ^h 03'	75 »
3 ^h 06'	50 »
3 ^h 07' auf Ringer umgeschaltet	43 »
3 ^h 20' auf Cocain. hydrochlor. (1 ⁰ / ₁₀₀ ig) umgeschaltet	59 »
3 ^h 25'	59 »
3 ^h 31'	57 »
3 ^h 33'	56 »
3 ^h 36' auf Adrenalin 1:1 000 000 umgeschaltet	53 »
3 ^h 38'	37 »
3 ^h 45'	27 »
3 ^h 50'	18 »

Vasomotoren beruht, geht daraus hervor, daß Adrenalinlösungen in der Verdünnung von 1:1 000 000 den gleichen Effekt der Gefäßverengung sowohl vor, wie nach der Kokainisierung hatten (vgl. Läden); gleichzeitig beweist dieser Versuch, daß die von Fröhlich und Loewi für die Blutgefäße, Blasenmuskulatur und den Dilator pupillae von Katze und Kaninchen beobachtete Sensibilisierung für Adrenalin durch Kokain weder an den isolierten Bauch- noch Extremitätengefäßen einsetzt, wie dies besondere Versuche zeigten (vgl. Tabellen 2a und 2b); dies legt die Vermutung nahe, daß die Kokainsensibilisierung für Adrenalin sich zentral abspielt.

3. Coffein.

Daß Coffein eine mächtige Dilatation der Nierengefäße herbeiführt, wurde übereinstimmend von Phillips und Bradford, Starling, Gottlieb und Magnus, Fletcher, Henderson und Loewi, Beco und Plumier, sowie von Sollmann und Pilcher festgestellt; die Gefäßerweiterung bleibt auch am isolierten Warmblüterorgan nach Durchtrennung der Splanchnici, ja sogar an isolierten Blutgefäßen (Cow) bestehen, ist also zweifellos peripherer Natur; über die Beeinflussung der übrigen Gefäßgebiete des Splanchnikussystems durch Coffein scheint jedoch keineswegs eine volle Übereinstimmung zu herrschen. Neben der onkometrisch feststellbaren Milzvergrößerung (Phillips und Bradford) wiesen die Darmgefäße in den an Kaninchen ausgeführten Versuchen von Loewi und seinen Mitarbeitern

keine Volumveränderung auf, während nach Sollmann und Pilcher gerade hier — an Hunden — die markanteste Gefäßdilatation zu beobachten ist, so daß die Nierengefäßwirkung, die ja für die diuretische Coffeinleistung maßgebend ist, in diesem Sinne nicht als rein spezifisch anzusehen ist. Zentral läßt sich beim Frosch mit Coffein eine schwache Vasokonstriktion im Bereiche des Splanchnikus erzielen (Fröhlich und Morita); in ähnlicher Weise reagieren nach Morita auch die Pfortadergefäße der isolierten Froschleber, wobei allerdings zu bemerken ist, daß erst sehr hohe Dosen, wie 2%ige Lösungen von Coffein. natrio-benzoicum, dieses Resultat herbeiführten.

Wir durchströmten mit 1‰igen Lösungen von Coffein. natrio-benzoicum in Ringer und sahen regelmäßig (s. Tabelle 3a), daß das vom Zentrum isolierte Splanchnikusgefäßgebiet eine starke Erweiterung zeigt, wie dies auch die beim Warmblüter durchgeführten, oben erwähnten Onkometerversuche im allgemeinen lehrten. Da die vom Rückenmark auslösbare schwache Vasokonstriktion nur mit relativ hohen Dosen zu erzielen ist, muß angenommen werden, daß auch beim Kaltblüter die periphere Vasodilatation der Bauchgefäße die zentral erregte Vasokonstriktion überwiegt und daß somit die wesentliche Gefäßwirkung des Coffeins eine peripher bedingte Erweiterung der Bauchgefäße ist.

Tabelle 3a.

Durchströmung des Splanchnikusgefäßgebietes.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit		Tropfenzahl in 1 Minute
5 ^h	Ringer	51 Tropfen
5 ^h 01'		51 »
5 ^h 02'		51 »
5 ^h 03'	Umschaltung auf 1‰iges Coffein. natrio-benzoicum	51 »
5 ^h 05'		51 »
5 ^h 10'		66 »
5 ^h 11'		74 »
5 ^h 12'		80 »
5 ^h 16'	Umschaltung auf Ringer	90 »
5 ^h 20'		84 »
5 ^h 21'		80 »
5 ^h 23'		70 »
5 ^h 26'		68 »
5 ^h 28'		51 »

Im Gegensatze zu dieser Wirkung bringt Coffein in gleichen Verdünnungen die Extremitätengefäße des Lāwen-Trendelenburg-Präparates zur Verengerung (s. Tabelle 3b), ein Beweis dafür, daß die Nervenendigungen der verschiedenen Gefäßbezirke auf Coffein verschieden ansprechen; daß diese Beobachtung nicht allein für die Extremitätengefäße des Frosches gilt, sondern auch für den Warmblüter, lehrt eine Angabe von Beco und Plumier, nach welcher Coffein zunächst eine Vasokonstriktion der Extremitätengefäße und dann erst eine Vasodilatation herbeiführt. Es kann somit durch Coffein neben der zentralen Wirkung auf die Vasokonstriktoren peripher sowohl eine Vasodilatation — hauptsächlich im Splanchnikusgebiete —, als auch eine Vasokonstriktion — im Gebiete der Extremitätengefäße — erzeugt werden; der Gesamtblutdruck wird demnach von dem jeweiligen Überwiegen der einen oder anderen Wirkung abhängen.

Tabelle 3b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
2 ^h 05' Ringer	74 Tropfen
2 ^h 06'	74 »
2 ^h 07'	74 »
2 ^h 08' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₁₀₀ iges Coffein. natrio-benzoicum	—
2 ^h 11'	65 »
2 ^h 14'	50 »
2 ^h 15'	43 »
2 ^h 17'	40 »
2 ^h 18' Umschaltung auf Ringer	35 »
2 ^h 24'	60 »
2 ^h 25'	70 »

4. Kampferr.

Nach den bisherigen Feststellungen besteht die Hauptwirkung des Kampferr auf die Gefäße der Säugetiere in einer Erweiterung derselben, wobei der Angriffspunkt in die Peripherie zu verlegen ist (Winterberg); allerdings beobachteten einige Autoren, vor allem Wiedemann, nach Kampferr an Katzen und Kaninchen auch eine Blutdrucksteigerung, welche, da sie nach Rückenmarkdurchtrennung unterhalb der Medulla einer Blutdrucksenkung wich, auf Reizung des vasomotorischen Zentrums hinweist. Am Frosch sah Wiedemann

nach Kampferinjektion in den Lymphsack schon nach wenigen Minuten eine deutliche Erweiterung der Mesenterialgefäße einsetzen, deren Ursache er in der Lähmung der Gefäßnervenzentra erblickt; demgegenüber konnten Fröhlich und Morita bei lokaler Applikation von Kampferdämpfen auf das bloßgelegte Gehirn und Rückenmark des Frosches eine deutliche Vasokonstriktion im mit Ringer durchströmten Splanchnikusgebiet nachweisen.

Unsere Versuche wurden mit gesättigter Kampfer-Ringerlösung angestellt und hatten in der Mehrzahl der Fälle eine augenfällige Gefäßverengerung im Splanchnikusgebiet zur Folge, wie Tabelle 4a zeigt; in einzelnen Fällen jedoch sahen wir eine ebenso bemerkenswerte Erweiterung einsetzen (s. Tabelle 4b). Dieses bei verschiedenen Versuchstieren erhaltene entgegengesetzte Ergebnis mag seine Erklärung darin finden, daß der Kampfer, ähnlich wie Adrenalin, sowohl die Vasokonstriktoren, als auch die Vasodilatoren beeinflußt und daß je nach dem Erregungszustande dieser Nervenendigungen bald die Verengerer, bald die Erweiterer überwiegen. Allerdings ist zu betonen, daß beim Durchströmen des isolierten Gefäßgebietes der unteren Extremitäten ausschließlich die vasodilatierende Hauptwirkung des Kampfers zur Geltung kommt (s. Tabelle 4c).

Tabelle 4a.

Durchströmung des Splanchnikusgefäßgebietes.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
6 ^h 57' Ringer	43 Tropfen
6 ^h 58'	43 »
6 ^h 59'	43 »
7 ^h Umschaltung auf gesättigten Kampfer-Ringer	43 »
7 ^h 02'	39 »
7 ^h 04'	16 »
7 ^h 09' Umschaltung auf Ringer	16 »
7 ^h 12'	16 »
7 ^h 24' Umschaltung auf Tyramin	19 »
7 ^h 26'	20 »
7 ^h 27'	28 »
7 ^h 28'	33 »
7 ^h 29'	40 »
7 ^h 30' Umschaltung auf gesättigten Kampfer-Ringer	43 »
7 ^h 31'	39 »
7 ^h 32'	30 »
7 ^h 33'	28 »

Tabelle 4b.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
3 ^h 35' Ringer	40 Tropfen
3 ^h 36'	40 »
3 ^h 37'	40 »
3 ^h 38' Umschaltung auf gesättigten Kampfer-Ringer	40 »
3 ^h 40'	45 »
3 ^h 42'	53 »
3 ^h 43'	60 »
3 ^h 45'	65 »
3 ^h 47' Umschaltung auf Ringer	71 »
4 ^h 02'	38 »

Tabelle 4c.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h 40' Ringer	30 Tropfen
4 ^h 41'	30 »
4 ^h 42'	30 »
4 ^h 43' Umschaltung auf gesättigten Kampfer-Ringer	30 »
4 ^h 47'	35 »
4 ^h 50'	51 »
4 ^h 52'	58 »
4 ^h 55' Umschaltung auf Ringer	64 »
5 ^h 13'	24 »

Es zeigt sich weiter, daß der Kampfer ähnlich, wie es schon Wiedemann für den Warmblüter annahm und gelegentlich Winterberg sah, auch beim Kaltblüter nicht nur eine Erregung der spinalen Gefäßzentren erzeugt, sondern daß auch die peripheren Nervenapparate durch Kampfer zunächst in einen Zustand der Erregung geraten, welcher später wahrscheinlich die für die Kaltblüter charakteristische allgemeine Lähmung folgt. In dieser Hinsicht scheint also der häufig hervorgehobene scheinbar charakteristische Unterschied zwischen Kalt- und Warmblüter entweder überhaupt nicht zu bestehen oder nur im zeitlichen Ablauf der Vergiftungserscheinungen begründet, quantitativ zu sein.

5. β -Tetrahydronaphthylamin.

Nach Versuchen Jonescus kommt dem Tetrahydronaphthylamin sowohl eine zentrale als auch eine periphere Wirkung auf das sympathische Nervensystem zu, wobei jedoch die Splanchnikusgefäße des Darmes nur im mäßigen Grade durch ihre Verengering an der Blutdrucksteigerung beteiligt sind; viel deutlicher ist diese Wirkung bezüglich der Nierengefäße, am stärksten ausgesprochen ist die Ver-

Tabelle 5a.
Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
2 ^h 30' Ringer	136 Tropfen
2 ^h 31'	136 »
2 ^h 32'	136 »
2 ^h 33' umgeschaltet auf 1 ⁰ / ₁₀₀ iges Tetrahydro	136 »
2 ^h 35'	84 »
2 ^h 37'	56 »
2 ^h 41'	20 »
2 ^h 45'	16 »
2 ^h 48' auf Ringer umgeschaltet	15 »
2 ^h 52'	14 »
2 ^h 56'	40 »
2 ^h 58'	46 »
3 ^h 03'	56 »
3 ^h 06'	80 »

Tabelle 5b.
Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
5 ^h 10' Ringer	90 Tropfen
5 ^h 11'	90 »
5 ^h 12'	90 »
5 ^h 13'	90 »
5 ^h 14' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₁₀₀ iges Tetrahydro	90 »
5 ^h 19'	80 »
5 ^h 20'	52 »
5 ^h 22' Umschaltung auf Ringer	24 »
5 ^h 30'	44 »
5 ^h 32'	54 »
5 ^h 36'	66 »

engerung der peripheren Extremitätengefäße (s. auch Pick). Nach Bepinselung von Gehirn und Medulla oblongata mit 1%igen Lösungen von Tetrahydronaphthylamin erhielten Fröhlich und Morita eine mäßige Verengung im Splanchnikusgefäßgebiet beim Frosch.

Die Durchströmung der isolierten Splanchnikus-, sowie der isolierten Extremitätengefäße mit 1%iger Lösung von Tetrahydro hat, wie aus vorstehenden Protokollen 5a und 5b ersichtlich ist, eine mächtige Verengung, besonders im Splanchnikusgebiete ergeben; in beiden Fällen handelt es sich demnach um einen vom Zentralnervensystem unabhängigen Angriffspunkt; inwiefern im Splanchnikusgebiet noch eine Erregung der sympathischen Bauchganglien oder eine unmittelbare Wirkung auf die Peripherie an der Verengung mitbeteiligt ist, muß vorläufig offen gelassen werden.

6. Tyramin.

Während das von Barger und Dale unter den wirksamen Bestandteilen des Secale entdeckte Oxyphenyläthylamin bei Säugetieren, ähnlich wie andere Phenylaminbasen, zu einer zentral bedingten (Baehr und Pick) Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung führt, erzeugt die Durchströmung isolierter Extremitätengefäße beim Frosch eine mächtige Erweiterung (Handovsky und Pick). Das Verhalten der vom Zentrum getrennten Splanchnikusgefäße beim Durchströmen mit einer Ringerlösung, die einen Gehalt von 1% Tyraminchlorhydrat enthält, ist genau das gleiche wie jenes der Extremitäten-

Tabelle 6.
Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h 25' Ringer	43 Tropfen
4 ^h 26'	43 »
4 ^h 27'	43 »
4 ^h 28' Umschaltung auf Adrenalin 1:1 000 000	43 »
4 ^h 30'	37 »
4 ^h 32'	33 »
4 ^h 33'	20 »
4 ^h 34'	16 »
4 ^h 38' Umschaltung auf Tyramin	9 »
4 ^h 41'	39 »
4 ^h 42'	60 »
4 ^h 45'	68 »

gefäße, d. h. es erfolgt auch hier eine sehr starke Dilatation (s. Tabelle 4a und 6). Diese auf peripherer Erregung der Vasodilatoren der Froschgefäße beruhende Wirkung steht im Gegensatze zu den an isolierten Säugetierarterien gewonnenen Resultaten von Cow und Barbour, welche Ergotoxin, Isoamylamin und Tyramin auf isolierte Schaf- und Rinderarterien der verschiedensten Gefäßbezirke mit der einzigen Ausnahme der Pulmonalarterie konstringierend fanden.

7. Nikotin.

Über die Einwirkung des Nikotins auf die isolierten Splanchnikusgefäße liegen keinerlei Erfahrungen vor; wir wissen nur, daß an der durch Nikotin am Säugetier erzeugten Blutdrucksteigerung, welche in der Erregung der sympathischen Ganglien ihren Grund hat, naturgemäß auch die Mesenterialgefäße durch Gefäßverengung mitbeteiligt sind. An den isolierten Extremitätengefäßen des Frosches läßt sich beobachten (Handovsky und Pick), daß der Zusatz von Nikotin zur Durchströmungsflüssigkeit zuerst eine mächtige Kontraktion, hierauf aber eine Dilatation erzeugt, also völlig analog wirkt, wie auf die vagalen Ganglien am Herzen oder die Ganglien des Eingeweidesystems. Relativ schwach wirksam erwiesen sich verdünnte Nikotinlösungen (1—2 ‰) bei Durchströmung der isolierten Froschleber (Morita). In unseren Versuchen am vom Rückenmark abgetrennten Gefäßgebiet des Splanchnikus erzeugte Nikotin stets eine mächtige, häufig bis zum völligen Ver-

Tabelle 7.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit		Tropfenzahl in 1 Minute
8 ^h	Ringer	91 Tropfen
8 ^h 01'		91 »
8 ^h 02'		91 »
8 ^h 03'	Umschaltung auf 2 ‰iges Nicotin. tartaricum	91 »
8 ^h 07'		16 »
8 ^h 09'		0 »
8 ^h 16'		0 »
8 ^h 18'		10 »
8 ^h 23'		18 »
8 ^h 26'		24 »
8 ^h 29'		40 »
8 ^h 33'		42 »

schlusse der Gefäße führende Konstriktion, an welche sich regelmäßig nach kürzerer oder längerer Zeit eine Erweiterung anschloß; wir finden hier also die gleichen Verhältnisse vor, wie an den Gefäßen der unteren Extremitäten und an den übrigen gangliösen Angriffspunkten des Nikotins (s. Tabelle 7).

8. Strychnin.

Während der durch Strychnin bedingte, mächtige Blutdruckanstieg beim Warmblüter durch zahlreiche Arbeiten (S. Mayer, Denys, Bayliss, Schlesinger u. A.) als Folge der Erregung der Gefäßnervenzentren im Gehirn und Rückenmark erkannt ist und auch am Kaltblüter der Nachweis gelang (Fröhlich und Morita), daß durch Reizung des Rückenmarks mit Strychnin eine Vasokonstriktion der Bauchgefäße erzeugt werden kann, ist über die Reaktion des Strychnins auf vom Zentralnervensystem isolierte Gefäßgebiete nichts bekannt. Erwähnt sei, daß nach zentraler Erregung mit Strychnin durchaus nicht alle Gefäße eine Verengerung erfahren, vielmehr werden nach Untersuchungen von Wertheimer und Delezenne am kurarisierten Hunde wohl die Gefäße der inneren Organe verengt, jene von Haut und Muskeln dagegen erweitert. Die an unserem Splanchnikuspräparat und am Trendelenburgschen Versuchsobjekt angestellten Versuche stimmen mit diesen am ganzen Tiere gewonnenen Ergebnissen keineswegs überein; wir konnten in wiederholten Durchströmungsversuchen mit 1⁰/₀₀igen Lösungen von Strychnin nitricum in Ringer feststellen, daß die Gefäße des Splanchnikusgebietes sich erweitern, jene der Extremitäten aber sich verengern (s. Tabellen 8a und 8b). Es werden demnach nach Fortfall der

Tabelle 8a.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
2 ^h 09' Ringer	62 Tropfen
2 ^h 10'	62 »
2 ^h 11'	62 »
2 ^h 12' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₀₀ iges Strychnin. nitricum	62 »
2 ^h 14'	71 »
2 ^h 15'	81 »
2 ^h 16'	95 »
2 ^h 17' auf Ringer umgeschaltet	100 »
2 ^h 27'	42 »

Tabelle 8b.
Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h Ringer	65 Tropfen
4 ^h 01'	65 »
4 ^h 02'	65 »
4 ^h 03' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₁₀₀ iges Strychnin. nitricum	65 »
4 ^h 06'	52 »
4 ^h 07'	45 »
4 ^h 08'	40 »
4 ^h 10'	33 »
4 ^h 11' Umschaltung auf Ringer	23 »
4 ^h 17'	26 »
4 ^h 22'	52 »

vasokonstriktorischen Gefäßnervenzentren vom Strychnin im Splanchnikusgebiet des Frosches vorwiegend die Vasodilatoren erregt, während in den Extremitätengefäßen der Tonus der Vasokonstriktoren vorherrscht. Am lebenden, mit Strychnin vergifteten Tiere überwiegen die zentral erregten Vasokonstriktoren so sehr, daß die Erregung der Vasodilatoren der Bauchgefäße nicht in Erscheinung treten kann.

9. Strophanthin.

Über die Gefäßwirkung des Strophanthins haben die Untersuchungen von Gottlieb und Magnus (daselbst s. auch die ältere Literatur), welche neuerdings durch R. Joseph auch für therapeutische Dosen eine volle Bestätigung erfuhren, erschöpfend Auskunft gebracht; sie zeigten unter anderem, daß das Strophanthin in der Hauptsache eine Verengung der Gefäße des ganzen Splanchnikusgebietes herbeiführt, daß diese Wirkung auf die isolierten peripheren Gefäßbezirke, wie Haut- und Extremitätengefäße, prinzipiell die gleiche sei und nur durch die gleichzeitig mächtig einsetzende Vasokonstriktion der Bauchgefäße eine zum Teil passive, zum Teil aktive reflektorische Vasodilatation der peripheren Blutgefäße erzeugt wird. Die verschiedenen Digitalispräparate unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirkung, es sei denn, daß manche, wie z. B. das Digi-purat, an den Nierengefäßen vor der Gefäßverengung eine für kleine Dosen spezifische Erweiterung (Jonescu und Loewi) hervorrufen. Der rein periphere Angriffspunkt in der Gefäßwand ist wohl für jene Gefäßgebiete, deren Organe isoliert durchströmt worden

sind, z. B. für die Niere und Extremitäten der Warmblüter, erwiesen, für das Splanchnikusgebiet in toto jedoch nicht erbracht; da speziell die Gefäße der isolierten Organe, wie eben die Nieren und die Extremitätengefäße, vielfach auf Digitalisglykoside entgegengesetzt reagieren, als im nervösen Zusammenhange mit den Zentralorganen, da ferner die Bepinselung von Gehirn und Medulla des Frosches mit 1%iger Strophanthinlösung in den Versuchen von Fröhlich und Morita eine Vasokonstriktion der Bauchgefäße hervorrief und so die alte Frage nach der Beteiligung der Gefäßzentra an der Blutdrucksteigerung durch Digitalispräparate wieder zur Diskussion stellte, untersuchten wir auch Strophanthin in 1‰igen Lösungen auf das Splanchnikuspräparat. Es zeigte sich, wie aus der Tabelle 9 zu entnehmen ist, daß Strophanthin das gesamte Gefäßsystem des Splanchnikus zu einer mächtigen Verengung bringt; dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Kasztan und Fahrenkamp, die am überlebenden Darm von Katze, Kaninchen und Hund selbst mit therapeutischen Dosen Verengung der Darmgefäße erzielten. Es ist somit als sicher anzunehmen, daß an jenem Anteil der durch Strophanthin bedingten Blutdrucksteigerung, welcher durch Vasokonstriktion der Bauchgefäße bedingt ist, hauptsächlich die peripheren Elemente und nicht die Gefäßzentren beteiligt sind.

Tabelle 9.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
11 ^h 08' Ringer	95 Tropfen
11 ^h 09'	95 »
11 ^h 10'	95 »
11 ^h 11' Umschaltung auf 1‰iges Strophanthin	95 »
11 ^h 14'	9 »
11 ^h 16' auf Ringer umgeschaltet	5 »
11 ^h 20'	21 »
11 ^h 21'	30 »
11 ^h 23'	45 »
11 ^h 27'	51 »

10. Pilokarpin und Physostigmin.

Während Fröhlich und Pick nach vorhergegangener Verengung der Extremitätengefäße durch Adrenalin eine Erweiterung derselben bei Durchströmung mit 1‰igen Pilokarpinlösungen erhielten, konnten wir — allerdings an nicht vorher tonisierten Gefäßen —

mit den gleichen Pilokarpindosen weder bei der Durchströmung des Splanchnikus- noch des Trendelenburgpräparates in mehrfach wiederholten Versuchen irgendeinen Effekt auf die Weite der betreffenden Gefäße feststellen; dagegen konnten wir mit salizylsaurem Physostigmin in 1⁰/₀₀ igen Lösungen beide Gefäßgebiete verengern. Dieses letzte Ergebnis stimmt mit alten Erfahrungen überein, die schon Kobert bei Durchströmung isolierter Warmblüterorgane gemacht hat, so daß er vermutet, daß auch bei therapeutischen Dosen mit der Gefäßverengung durch Physostigmin zu rechnen sei (s. Tabellen 10a und 10b).

Tabelle 10a.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
5 ^h 51' Ringer	40 Tropfen
5 ^h 52'	40 »
5 ^h 53'	40 »
5 ^h 54' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₀₀ iges Physostigm. salicyl.	— »
5 ^h 56'	40 »
5 ^h 58'	37 »
6 ^h	30 »
6 ^h 01'	29 »
6 ^h 02'	28 »
6 ^h 04' Umschaltung auf Ringer	22 »
6 ^h 07'	30 »
6 ^h 09'	40 »

Tabelle 10b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
3 ^h 08' Ringer	104 Tropfen
3 ^h 09'	104 »
3 ^h 10'	104 »
3 ^h 11' Umschaltung auf 1 ⁰ / ₀₀ iges Physostigm. salicyl.	104 »
2 ^h 13'	87 »
3 ^h 15'	82 »
3 ^h 18'	70 »
3 ^h 19' Umschaltung auf Ringer:	68 »
3 ^h 27'	105 »

11. Acetylcholin.

Nachdem Ewins das Acetylcholin als Bestandteil mancher Sekale-drogen auffand, wurde durch Dale die Aufmerksamkeit auf die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Cholinester gelenkt und speziell das Acetylcholin durch Dale einer genaueren biologischen Analyse unterzogen, zumal aus den Arbeiten von Reid Hunt und Taveau die große Giftigkeit der Acetylester des Cholins bekannt war. Nach Dale besteht die Acetylcholinwirkung auf den Blutdruck aus einer depressorischen Muskarinwirkung, welche durch Atropin aufgehoben werden könne und auch an der enthirnten Katze sich zeigen lasse, und aus einer blutdrucksteigernden, nikotinartigen Wirkung. Die Blutdrucksenkung ist bedingt durch Erregung der Vasodilatoren und kann auch — allerdings im abgeschwächten Maße — am isolierten Kaninchenohr nach der Methode Rischbieters nachgewiesen werden. Über das Verhalten des Splanchnikusgefäßgebietes an sich ist nichts bekannt. Unsere Versuche, die mit wechselnden Mengen des Kahlbaumschen krystallisierten Acetylcholinchlorhydrats — es wurden Verdünnungen des Präparats in Ringer von 1:10 000—1:1 000 000 angewandt — ausgeführt worden waren, zeigten übereinstimmend (s. Tabellen 11a und b) eine mächtige Kontraktion dieser Gefäßbezirke, ebenso wie auch der Extremitätengefäße des Frosches. Von den beiden Wirkungskomponenten des Acetylcholins käme demnach nur die nikotinartige auf diese Zirkulationsgebiete des Frosches zur Entfaltung, während die Muskarinkomponente vorwiegend auf das Fröschherz zur Geltung kommt.

Tabelle 11a.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h 15' Ringer	60 Tropfen
4 ^h 16'	60 „
4 ^h 17'	60 „
4 ^h 18' Umschaltung auf Acetylcholin 1:10 000	60 „
4 ^h 20'	48 „
4 ^h 22' Umschaltung auf Ringer	8 „
4 ^h 25'	36 „
4 ^h 29'	52 „
4 ^h 32'	56 „

Tabelle 11b.
Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
6 ^h 20' Ringer	95 Tropfen
6 ^h 21'	95 »
6 ^h 22'	95 »
6 ^h 23' Umschaltung auf Acetylcholin 1:100 000	95 »
6 ^h 28'	90 »
6 ^h 31'	72 »
6 ^h 32'	68 »
6 ^h 33'	53 »
6 ^h 35'	45 »
6 ^h 41' Umschaltung auf Ringer	30 »
6 ^h 50'	38 »
6 ^h 55'	50 »
6 ^h 59'	63 »
7 ^h 01'	82 »

12. Pituglandol.

Die nach intravenöser Injektion von Extrakten des Infundibular-
teiles oder des Hinterlappens der Hypophyse bei Säugern zuerst von
Oliver und Schaefer beobachtete Blutdrucksteigerung wurde viel-
fach analysiert und in einer Reihe von Arbeiten, insbesondere ameri-
kanischer Autoren, der Nachweis erbracht (McCord, Sollmann und
Pilcher), daß das Vasomotorenzentrum an der Blutdrucksteigerung
nicht beteiligt ist. Indessen zeigen die Untersuchungen sowohl an
überlebenden Organen (McCord), wie auch an isolierten Gefäßen
(Pal, de Bonis und Susanna, Cow), daß dem wirksamen Hypo-
physenextrakt neben der pressorischen auch vasodilatorische Wir-
kungen auf die verschiedenen Gefäßgebiete zukommen, wie es ur-
sprünglich Schaefer auch annahm und mit Magnus an der Gefäß-
erweiterung der Nierengefäße des lebenden Tieres beschrieben hat.
Schon Oliver und Schaefer fanden bei Durchströmung der Gefäße
des hirn- und rückenmarkslosen Frosches, daß bei Zusatz von
Hypophysenextrakt zu der durchströmenden Ringerlösung die Aus-
flußgeschwindigkeit vermindert ist; Fröhlich und Pick sahen da-
gegen, wie auch wir bestätigen können, eine regelmäßige Erweite-
rung der Extremitätengefäße am Læwen-Trendelenburgschen
Froschpräparate. Im Gebiete des Splanchnikus erhielt McCord bei
der Durchströmung der isolierten Niere, Milz, Leber des Hundes und
Kaninchens mit Lockescher Lösung stets Kontraktion der betreffenden

Gefäßgebiete, während an den isolierten Arterien von Rind und Schaf Pal eine Verengerung der Arteria mesenterica und des proximalen Stückes der A. renalis, eine Erweiterung im distalen Anteile der letzteren fand; auch Cow gibt an, daß die Wurzeln der A. gastrica, hepatica, splenica und renalis sich verengern, ihre Verzweigungen in der Peripherie dagegen erweitert werden.

Die Gefäße unseres Splanchnikuspräparates zeigten stets eindeutig beim Durchströmen mit Pituglandol (Hoffmann-La Roche), von dem eine Ampulle = 0,2 g des frischen Infundibularextraktes zu

Tabelle 12a.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
2 ^h 45' Ringer	80 Tropfen
2 ^h 46'	80 »
2 ^h 47'	80 »
2 ^h 48' umgeschaltet auf Pituglandol	80 »
2 ^h 51'	64 »
2 ^h 52'	52 »
2 ^h 54'	36 »
2 ^h 57'	32 »
3 ^h Umschaltung auf Ringer	32 »
3 ^h 08'	48 »
3 ^h 16'	56 »
3 ^h 18'	64 »

Tabelle 12b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
3 ^h 15' Ringer	64 Tropfen
3 ^h 16'	64 »
3 ^h 17'	64 »
3 ^h 18' Umschaltung auf Pituglandol	64 »
3 ^h 19'	67 »
3 ^h 21'	72 »
3 ^h 23'	76 »
3 ^h 24'	80 »
3 ^h 26'	83 »
3 ^h 28' Umschaltung auf Ringer	90 »
3 ^h 36'	66 »

je 200 cem Ringerlösung zugesetzt worden war, eine starke Verengung im Gegensatz zu den Extremitätengefäßen, die regelmäßig erweitert wurden (s. Tabellen 12a und b).

13. β -Imidazolyläthylamin (Histamin).

Das unter den Sekalebasen von Barger und Dale als eines der wirksamen Prinzipien des Mutterkorns aufgefunden Histamin erzeugt bei den Karnivoren, wie besonders Hunden, Katzen, eine tiefe Blutdrucksenkung, während der Blutdruck der Pflanzenfresser — des Kaninchens, Meerschweinchens, Affen — erhöht wird (Dale und Laidlaw); die Ursache dieser Differenz sehen Mauthner und Pick in dem Verhalten der Lebergefäße, indem das Kapillargebiet der Pfortaderverzweigungen sich bei den Karnivoren in gleicher Weise wie die Darmgefäße verengt, während bei den Pflanzenfressern sämtliche Lebergefäße reaktionslos bleiben, die Darmgefäße dagegen verengert werden; es kommt daher auf diese Weise in dem einen Falle zu einer gewaltigen Anschoppung der Leber mit dem aus den Darmgefäßen gedrängten Blut und im großen Kreislauf zu einer Blutdrucksenkung, im anderen Falle kann sich die durch Kontraktion der Bauchgefäße erzeugte Blutdrucksteigerung auf den großen Kreislauf übertragen. Diese verengernde Wirkung des Imidazols auf die Blutgefäße des Darmes und der Leber der Karnivoren läßt sich auch an isolierten Gefäßstreifen aus den Mesenterialarterien von Rind, Hund, Katze und Kaninchen erweisen (Barbour); das Vasomotorenzentrum ist nach Pilcher und Sollmann an den Blutdruckänderungen unbeteiligt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen an Warmblütern werden die Gefäße der Extremitäten des Frosches durch Imidazolyläthylamin¹⁾ kräftig erweitert (Handovsky und Pick); dasselbe sahen auch wir beim Durchströmen des isolierten Splanchnikusgebietes beim Frosch: Zusatz von 1 cem einer Lösung des Imidazolylechlorhydrats (Hoffmann-La Roche) in einer Verdünnung von 1:1000 zu 200 cem Ringer brachte die Bauchgefäße zu deutlicher Erweiterung im Gegensatz zu der gewohnten Verengung beim Warmblüter (s. Tabelle 13). Auch die Gefäße der isolierten Froschleber werden nach Morita durch Imidazolyläthylamin erweitert.

1) Die Muttersubstanz des Histamins, das Imidazol, erzeugt nach Auvermann (Dieses Archiv Bd. 84, S. 161, 1918), allerdings erst in größeren Dosen, eine Kontraktion der Extremitätengefäße des Lären-Trendelenburg-Präparates.

Tabelle 13.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
2 ^h 22' Ringer	54 Tropfen
2 ^h 23'	54 »
2 ^h 24'	54 »
2 ^h 25' Umschaltung auf Imidazolylechlorhydrat	54 »
2 ^h 27'	68 »
2 ^h 29'	74 »
2 ^h 33'	78 »
2 ^h 43'	84 »
2 ^h 46'	86 »
2 ^h 59' auf Ringer umgeschaltet	96 »
3 ^h 13'	56 »

14. Amylnitrit und Natrium nitrosum.

Die lange bekannte und viel studierte Wirkung der Nitrite auf die Gefäße besteht sowohl in einer zentral wie peripher bedingten Erweiterung; insbesondere konnte die periphere Gefäßwirkung sowohl in Durchblutungsversuchen an überlebenden Organen (Marshall) als auch an isolierten Gefäßstücken (Pal, Cow) stets als Vasodilatation erkannt werden; daß die Erweiterung speziell auch das Splanchnikusgebiet betrifft, geht aus zahlreichen an Warmblütern nach Amylnitrit-inhalation ausgeführten Versuchen (Bernheim, R. Pick, Fr. Pick) hervor; auch Morita sah nach Durchblutung der Froschleber mit Amylnitrit und Natriumnitrit eine mäßige Dilatation. Immerhin gibt es jedoch auch Gefäßgebiete, welche unter der Einwirkung der Nitrite eine Verengung zeigen, wie z. B. die Lungengefäße; Bradford und Dean konnten zuerst an der Pulmonalarterie nach Injektion von Amylnitrit bei Hunden eine kräftige Blutdrucksteigerung beobachten, und neuerdings hat D. Macht mit Amylnitrit, Natriumnitrit, Nitroglycerin und Erythroltetranitrat einwandfrei an isolierten Gefäßringen der Pulmonalarterie des Schweines und Menschen im Gegensatz zu der Carotis und Koronararterie eine Verengung nachweisen können. Auch wir sahen am Frosch sowohl bei der Durchströmung der Extremitätengefäße als auch der Gefäße des Splanchnikuspräparates fast immer eine Verengung, wenn der Durchströmungsflüssigkeit einige Tropfen Amylnitrit (10 Tropfen auf 200 ccm Ringer) zugesetzt worden waren oder eine 1%ige bzw. 1‰ige Natriumnitritlösung in Ringer durchfloß (s. Tabellen 14a, b und 15a, b). Häufig war die Ver-

Tabelle 14a.

Durchströmung des Splanchnikusgefäßgebietes.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
6 ^h 42' Ringer	40 Tropfen
6 ^h 43'	40 »
6 ^h 44'	40 »
6 ^h 45' umgeschaltet auf Amylnitrit	40 »
6 ^h 47'	32 »
6 ^h 48'	28 »
6 ^h 49'	24 »
6 ^h 51'	12 »
6 ^h 54' Umschaltung auf Ringer	9 »
7 ^h 04'	40 »

Tabelle 14b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
10 ^h 14' Ringer	72 Tropfen
10 ^h 15'	72 »
10 ^h 16'	72 »
10 ^h 17' Umschaltung auf Amylnitrit	72 »
10 ^h 21'	68 »
10 ^h 23'	44 »
10 ^h 25'	40 »
10 ^h 27'	28 »
10 ^h 31' Umschaltung auf Ringer	9 »
10 ^h 36'	13 »
10 ^h 37'	20 »
10 ^h 38'	30 »
10 ^h 40'	40 »
10 ^h 42'	50 »
10 ^h 43'	61 »

engerung so mächtig, daß erst das Auswaschen mit reiner Ringerlösung die Gefäße wieder zur Erweiterung brachte; manchmal schloß sich an die primäre Verengung sekundär erst die Erweiterung an (s. Tabelle 14c). Dieses überraschende Ergebnis, daß sowohl die peripheren Arterien, wie auch die Splanchnikusgefäße des Frosches unter dem Einfluß der Nitrite sich verengern, mag vielleicht darin seinen Grund finden, daß in den hier angewandten, überhaupt wirk-

Tabelle 14c.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
4 ^h 37' Ringer	65 Tropfen
4 ^h 38'	65 »
4 ^h 39'	65 »
4 ^h 40' Umschaltung auf Amylnitrit	65 »
4 ^h 42'	33 »
4 ^h 44'	23 »
4 ^h 46'	30 »
4 ^h 47'	40 »
4 ^h 49'	48 »
4 ^h 50'	55 »
4 ^h 51'	61 »
4 ^h 52'	62 »

Tabelle 15a.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
5 ^h 48' Ringer	72 Tropfen
5 ^h 49'	72 »
5 ^h 50'	72 »
5 ^h 51' auf 1%iges Natr. nitrosum umgeschaltet	72 »
5 ^h 53'	76 »
5 ^h 54'	68 »
5 ^h 55'	62 »
5 ^h 58'	53 »
6 ^h 03' auf Ringer umgeschaltet	45 »
6 ^h 13' auf 1%iges Natr. nitrosum umgeschaltet	59 »
6 ^h 17'	65 »
6 ^h 18'	57 »
6 ^h 20'	51 »
6 ^h 22'	45 »
6 ^h 25'	43 »
6 ^h 29'	40 »

samen Dosen die in den betreffenden Gefäßbezirken überwiegenden Vasokonstriktoren zumeist miterregt werden, so daß die wahrscheinlich gleichzeitig mitgereizten Vasodilatoren eine Gefäßwirkung entweder überhaupt nicht oder erst später erzielen können; es wäre schließlich auch daran zu erinnern, daß die Nitrite, wie dies Fröhlich

Tabelle 15b.

Durchströmung der Extremitätengefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
8 ^h 02' Ringer	57 Tropfen
8 ^h 03'	57 »
8 ^h 04'	57 »
8 ^h 05' Umschaltung auf 1‰iges Natr. nitrosum	57 »
8 ^h 03'	60 »
8 ^h 09'	50 »
8 ^h 10'	44 »
8 ^h 12'	37 »
8 ^h 17' Umschaltung auf Ringer	30 »
8 ^h 23'	35 »
8 ^h 24'	43 »
8 ^h 27'	48 »
8 ^h 29'	55 »

und Loewi für die Vasodilatoren der Chorda tympani nachweisen konnten, auch eine Lähmung der Vasodilatoren herbeiführen können und auch auf diesem Wege den vasokonstriktorischen Fasern ein dominierender Einfluß erwachsen kann.

15. Baryt.

Die löslichen Barytsalze bringen bekanntlich die Gefäße zu einer mächtigen Kontraktion, so daß der Blutdruck bei Dosen, die noch ohne sichtbare Wirkung auf das Herz sind, ansteigt (Boehm). Gemeiniglich wird die Barytwirkung als Folge einer direkten Erregung der glatten Muskulatur aufgefaßt, zumal das meist verwendete Salz, das Bariumchlorid, noch wirksam ist, wenn z. B. Adrenalin versagt und nur noch die elektrische Erregbarkeit erhalten ist (Fr. Müller), ferner nach Lähmung der Gefäßnervenenden durch Apokodein (Brodie und Dixon) oder Veronal (Holzbach) und nach Durchströmung der Gefäße mit kalziumfreier Kochsalzlösung (Zuckerstein). Daß zweifellos die Barytwirkung eine rein periphere ist, beweisen die Versuche an überlebenden, isolierten Gefäßen, sei es in der Form des Lävén-Trendlenburgschen Präparates (Handovsky und Pick), sei es in der Form der O. B. Meyerschen Arterienringe (O. B. Meyer, Fr. Müller, Cow). Mögen auch die angeführten Ergebnisse dafür sprechen, daß Bariumchlorid unter bestimmten Konzentrationsbedingungen imstande ist, die Gefäßmuskulatur direkt zur Kontraktion zu bringen, so zeigen anderweitige Beobachtungen, daß zweifellos

der Gefäßnervenendapparat bei der Barytwirkung eine wichtige Rolle spielt. So erzeugt bei Durchströmung isolierter Lebern von Pflanzenfressern, wie Meerschweinchen und Kaninchen, deren Gefäße bei Durchströmung mit Adrenalin völlig reaktions bleiben, auch Bariumchlorid in sonst wirksamen Konzentrationen keinerlei Gefäßverengung; Lebergefäße von Fleischfressern dagegen, wie Hund und Katze, die sich auf Adrenalin regelmäßig verengen, geraten bei den gewöhnlichen Dosen von BaCl_2 in krampfartige Kontraktionen (Mauthner und Pick); auch die Froschlebergefäße können durch Chlorbarium nach Morita nicht verengt werden. Aus diesen Tatsachen, daß Barytsalze gerade dort versagen, wo auch Adrenalin und Histamin, die wir als Nervenendgifte zu betrachten pflegen, unwirksam sind, muß man schließen, daß entweder diesen Gefäßen die spezifischen, auch für Baryt empfindlichen Nervenendapparat abgehen, oder daß ihnen das Erfolgsorgan, also die glatte Muskulatur, fehlt; immerhin ist uns die erstere Annahme wahrscheinlicher. Die Beobachtungen, die über die Einwirkung von Baryt auf das übrige Gefäßgebiet des Splanchnikus vorliegen, wie über die Nierengefäße von Schweinen (Kobert), die Mesenterialgefäße von Hunden (Fr. Pick) zeigen, daß Baryt hier konstringierend wirkt. Es war aber von Interesse, ob beim Frosch, dessen Lebergefäße gegen Baryt refraktär sind, das übrige Splanchnikusgefäßgebiet sich ebenfalls verengt; in der Tat geht dies aus unseren Versuchen hervor (s. Tabelle 16), in denen 1%ige Barytlösungen in Ringer angewendet wurden; man sieht somit auch hier, wie bei einer großen Reihe anderer Gifte, daß der portale Gefäßbezirk pharmakologisch von dem übrigen Teil des vom Splanchnikus beherrschten Gebietes streng zu sondern ist.

Tabelle 16.

Durchströmung der Splanchnikusgefäße.

Durchströmungsflüssigkeit und Zeit	Tropfenzahl in 1 Minute
11 ^h 28' Ringer	42 Tropfen
11 ^h 29'	42 »
11 ^h 30'	42 »
11 ^h 31' Umschaltung auf 1%iges Bariumchlorid	42 »
11 ^h 33'	40 »
11 ^h 37'	34 »
11 ^h 38'	29 »
11 ^h 42' Umschaltung auf Ringer	18 »
11 ^h 46'	23 »

Zusammenfassung.

Eine Übersicht der gewonnenen Ergebnisse mag nachfolgende Tabelle geben, in welcher des Vergleiches wegen auch jene Resultate aufgenommen sind, welche Fröhlich und Morita bei zentraler Reizung am Frosch im Splanchnikusgefäßgebiet und bei Durchströmung der isolierten Froschleber erhielten; auserdem sind die Wirkungen der angewandten Pharmaka auf die isolierten Extremitätengefäße hinzugefügt.

Angewandtes Arzneimittel	Reaktion der Splanchnikusgefäße		Isolierte Leber	Extremitäten- gefäße
	a) nach Reizung der Zentren	b) im isolierten Präparate		
Adrenalin	—	Verengerung	reaktionslos	Verengerung
Kokain	in kleinen Dosen Verengerung, in großen Dosen Erweiterung	reaktionslos	—	reaktionslos
Coffein	schwache Verengerung	Erweiterung	Verengerung	Verengerung
Kampfer	Verengerung	Verengerung, in einigen Fällen Erweiterung	—	Erweiterung
Tetrahydro	Verengerung	Verengerung	—	Verengerung
Tyramin	reaktionslos	Erweiterung	—	Erweiterung
Nikotin	—	zuerst Verengerung, dann Erweiterung	Verengerung	zuerst Verengerung, dann Erweiterung
Strychnin	Verengerung	Erweiterung	—	Verengerung
Strophanthin	Verengerung	Verengerung	—	Verengerung
Physostigmin	—	Verengerung	—	Verengerung
Pilokarpin	—	reaktionslos	—	reaktionslos
Acetylcholin	—	Verengerung	—	Verengerung
Pituglandol	—	Verengerung	—	Erweiterung
Histamin	—	Erweiterung	Erweiterung	Erweiterung
Amylnitrit	Erweiterung	Verengerung, eventuell Erweiterung nach Verengerung	Erweiterung	Verengerung
Natr. nitros.	—	Verengerung	Erweiterung	Verengerung
Baryt	—	Verengerung	Erweiterung	Verengerung

Schon ein flüchtiger Überblick dieser Tabelle zeigt, daß einmal die Bauchgefäße in toto, wie sie in unserem Präparate zugänglich waren, sich prinzipiell anders verhalten, je nachdem zentrale oder periphere pharmakologische Reize auf dieselben einwirken. Als prägnante Beispiele dieser Art seien die Wirkungen von Strychnin und Amylnitrit erwähnt, von denen das erstere die zentral gereizten Splanchnikusgefäße verengert, die peripher erregten dagegen erweitert, während die Nitrite vom Zentrum aus die Bauchgefäße dilatieren, bei der Durchströmung der isolierten Splanchnikusgefäße aber eine mächtige Kontraktion bewirken. Hierher gehört auch die in unseren Versuchen deutlich hervorgetretene Dilatation der Bauchgefäße nach Coffeinapplikation, die nach Einwirkung auf Gehirn und Rückenmark eine Verengung dieser Gebiete bedingt. Daß auch eine gleichsinnige Beeinflussung vom Zentrum und den peripheren Nervenendigungen ausgehen kann, zeigen die schon von Versuchen an Warmblütern her bekannten Erfahrungen mit Beta-Tetrahydronaphthylamin und Kampfer, die wir auch in unseren Experimenten bestätigt sahen.

Sehen wir in diesen Beispielen, die sich zweifellos noch vermehren lassen, daß ein und dasselbe Stromgebiet schon verschieden reagiert, je nachdem zentrale und periphere Reize dasselbe treffen, mögen auch hierbei die verschiedenen Dosen der jeweils angewandten Mittel mitspielen, so ersehen wir aus dem Vergleiche mit Ergebnissen, welche bei der Durchströmung isolierter Bauchorgane, also mehr oder weniger ausgedehnter Bezirke des ganzen Splanchnikusgefäßgebietes, gewonnen worden sind, daß dieses letztere keineswegs als ein gleichartig reagierendes, gewissermaßen physiologisch homogenes Gefäßsystem aufzufassen ist. Insbesondere zeigt es sich, daß das Pfortadergebiet der Leber und jenes der Niere sich vielfach von den übrigen Gefäßen des Splanchnikusgebietes unterscheidet, und daß nicht diese in der Gesamtwirkung vorherrschen, sondern offenbar die Darmgefäße dabei den Ausschlag geben. Wir verweisen hier z. B. auf die Wirkungslosigkeit des Adrenalins auf die Gefäße der Froschleber und der gewundenen Harnkanälchen im Vergleich zu dessen intensiv konstringierender Wirkung auf die übrigen vom Splanchnikus beherrschten Gefäße: ebenso verhält sich Baryt. Coffein, das die Lebergefäße verengert, bringt das Gesamtgebiet der Splanchnikusgefäße zur Erweiterung, wie es ja auch an den Nierengefäßen eine spezifisch dilatierende Wirkung ausübt; auch die Nitrite verhalten sich ähnlich, nur mit dem Unterschiede, daß die Durchströmung der isolierten Leber eine Erweiterung, jene der

gesamten Bauchgefäße hingegen eine Verengung ergibt. Schließ- sei daran erinnert, daß manche Agenzien, wie z. B. das Pituglandol, die einzelnen Bauchgefäße der Warmblüter selbst innerhalb ihres eigenen Verlaufes entgegengesetzt beeinflussen, je nachdem Teile ihrer Wurzelgebiete oder ihrer peripheren Verzweigungen zur Reaktion herangezogen werden.

Es kann nach diesen Ergebnissen kaum befremden, daß anderweitige Gefäßgebiete, wie die Extremitätengefäße, sich von den Splanchnikusgefäßen als Ganzes abweichend verhalten können. Als Beispiel seien Coffein und Strychnin hervorgehoben, welche in gleichen Dosen das Splanchnikusgefäßgebiet erweitern, jenes der Extremitäten aber verengern; andererseits führen wir an, daß Kampfer und Pituglandol die Bauchgefäße verengern, während sie die Extremitätengefäße erweitern.

Wir finden daher, daß diese verschiedenen Gefäßbezirke ihren eigenen Gesetzmäßigkeiten folgen in ähnlicher Weise, wie wir es beim Warmblüter vielfach von der Reaktionsweise der Pulmonal-, Koronar- und Hirnarterien kennen; dies zeigt, wie sehr der allgemeine Kreislauf von der Reaktionsfähigkeit seiner in großer Zahl vorhandenen Gefäßbezirke beeinflußt wird, deren jeder seine besondere physiologische Selbständigkeit aufweist, und daß die Veränderung des Gesamtblutdruckes, welche durch ein Mittel hervorgerufen worden ist, immer nur eine Resultierende der verschiedenen, einander oft entgegengesetzten Reaktionsweisen ist. Daraus ist aber gleichzeitig ersichtlich, daß die Regulation der Blutverteilung unabhängig von reflektorischen Vorgängen schon durch die spezifische Reaktionsfähigkeit der einzelnen Gefäßbezirke erfolgen kann.

Es ist selbstverständlich, daß eine ganze Reihe von Mitteln jedoch auch gleichsinnig die verschiedenen Gefäßbezirke, die hier in Betracht kamen, beeinflußt; zu diesen gehören Tetrahydronaphthylamin, Strophanthin, Acetylcholin, welche konstringierend wirken, und Histamin, das dilatiert; endlich übt dank seiner Wirkung auf den Ganglienapparat das Nikotin in allen von uns untersuchten Fällen eine Verengung mit nachfolgender Erweiterung aus.

Die Mittel, die von uns untersucht worden sind, wirken zumeist auf Nervenapparate ein, und selbst den Barytsalzen, deren Angriffspunkt vielfach in die glatte Muskulatur verlegt wurde, muß zweifellos auch ein nervöser Angriffspunkt zugeschrieben werden; ähnliches scheint uns auch vom Strophanthin zu gelten; reine Muskelgifte sind

von uns nicht angewandt worden. Einen wesentlichen Unterschied zwischen der Wirkung sympathischer und parasymphathischer Gifte auf ihr Verhalten bezüglich der genannten Gefäßgebiete konnten wir nicht feststellen.

Literatur.

B. v. Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokains. Pflügers Arch. Bd. 21, S. 38, 1880. — Baehr und Pick, Über den Angriffspunkt der Blutdruckwirkung der Phenolbasen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 80, S. 161, 1916. — Barbour, H., Note on the action of histamin upon surviving arteries. Journ. of pharmac. and exper. therap. Bd. IV, S. 245, 1912/13. — Bauer, J. und Fröhlich, A., Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 184, S. 50, 1918. — Bayliß, Ergebnisse für Physiologie Bd. 5, S. 346 ff. — Beco, L. und Plumier, L., Action cardio-vasculaire de quelques dérivés xanthiques. Journ. de physiol. Bd. 8, S. 10, 1906. — Bernheim, Pflügers Arch. Bd. 8, S. 253, 1874. — Boehm, Über die Wirkungen der Barytsalze auf den Tierkörper usw. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 3, S. 216, 1875. — de Bonis und Susanna, Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 169, 1910. — Brodie und Dixon, Contributions to the physiology of the lungs. Part II. Journ. of physiol. Bd. 30, S. 476, 1904. — Bradford und Dean, The pulmonary circulation. Journ. of physiol. Bd. XVI, S. 34, 1894. — Cow, D., Some reactions of surviving arteries. Ebenda Bd. 42, S. 125, 1911. — Dale, H. H., On some physiological actions of ergot. Ebenda Bd. 34, S. 163, 1906. — Derselbe, The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muskarin. Journ. of pharmac. and exp. therap. Bd. VI, S. 147, 1914, s. auch Journ. of physiol. Bd. XLVIII, 1914. — Denys, J., Zur Kenntnis der Wirkung des Strychnins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 20, S. 306, 1886. — Ewins, A. J., Biochem. Journ. Bd. 8, S. 44, 1914. — Fahrenkamp, C., Über die verschiedene Beeinflussung der Gefäßgebiete durch Digitoxin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 65, S. 367, 1911. — Fröhlich, A., Neue Methode zur Ausführung pharmakologischer Untersuchungen am isolierten Splanchnikus- und Portalgefäßgebiete von Kaltblütern. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 205, 1913. — Fröhlich und Loewi, Über vasokonstriktorische Fasern in der Chorda tympani. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 59, S. 64, 1908. — Dieselben, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Kokain. Ebenda Bd. 62, S. 159, 1910. — Fröhlich, A. und Morita, S., Pharmakologische Untersuchungen an den vasomotorischen Zentren für das Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches. Ebenda Bd. 78, S. 277, 1915. — Fröhlich und Pick, Zur Kenntnis der Wirkung der Hypophysenpräparate. II. Mitteilung. Ebenda Bd. 74, S. 107, 1913. — Gottlieb und Magnus, Über Diurese. IV. Mitteilung. Ebenda Bd. 45, S. 223, 1901. — Dieselben, Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Ebenda Bd. 47, S. 135, 1902. — Handovsky und Pick, Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussbarkeit des peripheren Gefäßtonus des Frosches. Ebenda Bd. 71, S. 89, 1913. — Holzbach, Experimentell-pharmakologische Studie zur Frage der Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung. Ebenda Bd. 70, S. 183, 1912. — Jönescu, Pharmakologische Untersuchungen über Tetrahydronaphthylamin. Ebenda Bd. 60, S. 345, 1909. — Jönescu und Loewi, Über eine spezifische Nierenwirkung der Digitaliskörper. Ebenda Bd. 59, S. 71,

1908. — Joseph, R., Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben usw. Ebenda Bd. 73, S. 81, 1913. — Kasztan, M., Beiträge zur Kenntnis der Gefäßwirkung des Strophanthins. Ebenda Bd. 63, S. 405, 1910. — Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Ebenda Bd. 67, S. 247, 1912. — Kobert, R., Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien. Ebenda Bd. 22, S. 77, 1887. — Kuroda, M., On the action of cocaine. Journ. of pharmac. and exper. ther. Bd. VII, S. 423, 1915. — Läwen, A., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 51, S. 415, 1904. — Loewi, O., Fletcher, Henderson, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. III. Mitteilung. Ebenda Bd. 53, S. 15, 1905. — Macht, D. J., The action of drugs on the isolated pulmonary artery. Journ. of pharmac. and exper. ther. Bd. 6, S. 13, 1914. — Mauthner und Pick, Über die durch »Schockgifte« erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. med. Woch. 1915, Nr. 34, S. 1141. — Mayer, S., Sitzungsber. der Wiener Akademie der Wissenschaften 1871. Bd. 64, II. Abt. — McCord, An investigation of the depressor action of pituitary extracts. Arch. int. Med. Bd. 8, S. 609, 1911. — Meyer, O. B., Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur, mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. Biologie Bd. 48, S. 352, 1906. — Morita, S., Pharmakologische Untersuchungen an den Portalgefäßen der Froschleber. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 78, S. 232, 1915. — Müller, Fr., Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefäßmuskulatur. Arch. f. Physiol. 1906, Suppl. S. 391. — Oliver und Schaefer, On the physiolog. action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. Journ. of phys. Bd. 18, S. 277, 1895. — Pal, J., Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentrbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 253, 1910. S. auch Wien. med. Wochenschr. Nr. 3, 1909. — Phillips and Bradford, On the action of certain drugs on the circulation and secretion of the kidney. Journ. of Physiol. Bd. 8, S. 117, 1887. — Pick, Fr., Über die Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 42, S. 399, 1899. — Pick, R., Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 17, S. 127, 1876. — Pilcher und Sollmann, T., Studies on the vasomotor centre XVI. The action of pituitary extract. Journ. of pharmac. and exper. ther. Bd. VI, S. 405, 1914. — Reid Hunt and R. de Taveau, M., On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds. Ebenda Bd. I, S. 303, 1909. — Rischbieter, Zeitschr. f. d. gesamte exp. Medizin Bd. I, S. 355, 1913. — Samelson, S., Über gefäßverengernde und -erweiternde Substanzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 66, S. 347, 1911. — Schlesinger, Wien. med. Jahrbücher. 1873. — Sollmann, T. and Pilcher, J. D., The actions of coffee on the mammalian circulation. Journ. of Pharm. and exper. Therap. Bd. III, S. 19, 1911. — Tangl, F. und Zuntz, N., Über Einwirkung der Muskelarbeit auf den Blutdruck. Pflügers Arch. Bd. 70, S. 544, 1898. — Wertheimer, E. et Delezenne, Vasodilatation périphérique produite par la Strychnin. Compt. rend. Soc. d. Biol. 28. Juillet 1894, S. 633. — Wiedemann, C., Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 6, S. 216, 1877. — Winterberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Kampfers auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. Pflügers Arch. Bd. 94, S. 455, 1903. — Zuckerstein, S., Studien über antagonistische Nerven. Nr. XIII. Zeitschr. f. Biologie Bd. 67, S. 293, 1917.