XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.

2. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals.

Teil II.

Einfluß des Veronals auf Temperatur, Atmung und Zirkulation.

Von

Prof. Dr. C. Jacoby und Dr. C. Roemer, Assistent am Institut.

(Mit 4 Abbildungen).

Nachdem wir in dem ersten Teile dieser Arbeit die tödlichen Gaben für Frösche, Kaninchen und Katzen und die Symptome der Veronalvergiftung in der für jede dieser Tierarten charakteristischen Form nochmals festgestellt hatten, konnte an eine eingehendere Untersuchung der Wirkungen des Veronals auf die einzelnen Funktionsgebiete herangetreten werden. Da im Vergiftungsbilde vor allem das überraschend starke Absinken der Temperatur wie bei anderen, so auch bei uns die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hatte, so suchten wir zunächst festzustellen, wie diese auffallende Störung des Wärmehaushaltes zustande kommt.

1. Die Temperaturdepression bei Veronalvergiftung.

Wie zuerst Kleist¹⁾ und dann Hoffmann²⁾, so war auch Gröber³⁾ bei seinen Versuchen an Warmblütern das starke Absinken der Körpertemperatur im Verlauf der Veronalvergiftung aufgefallen. Auch wir hatten diese Erscheinung in sehr ausgesprochener Weise an unseren Tieren bestätigen können. Kleist war der erste, der in seiner Arbeit darauf hinwies, daß bei Hunden und Kaninchen nach jeder Veronalgabe ein steiler Temperaturabsturz erfolgt. Das Maximum

1) Therapie der Gegenw. 1904, p. 354.

2) Dissert. Gießen 1906.

3) Biochem. Zeitschr. B. 31, Heft 1 u. 2.

der Senkung fand er nach drei Stunden, spätestens dreieinhalb Stunden erreicht; dann hielt sich dieser Tiefstand etwa zwei Stunden, um darauf einer allmählichen Steigerung der Temperatur zu weichen. Kleist sieht in dem Verhalten der Temperatur einen Maßstab für den Grad der Wirkung des Veronals. Er erklärt die Temperaturverminderung in Anlehnung an Trautmann¹⁾ als Folge einer negativen Stoffwechselbilanz, die auch in einer verminderten Stickstoffausscheidung im Harn ihren Ausdruck findet. Hoffmann bestätigte sodann Kleists Beobachtungen und zeigte, daß durch starke Bewegung des Tieres der Abfall der Temperatur verzögert wird. Er hält es aber für möglich, daß der Temperatursturz auch mit Folge einer stärkeren Hautdurchblutung nach Veronal sei und führt als Stütze für diese Annahme an, daß Köhler²⁾ an sich selbst Wärmegefühl beim Einschlafen nach Veronal beobachtet habe. Auch Steinitz³⁾ sah in seinen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen nach stärker toxisch wirkenden Gaben erhebliche Herabsetzung der Körperwärme, kleinere Dosen dagegen erwiesen sich ihm als wirkungslos auf die Temperatur.

Bisher scheint nur Ueber⁴⁾ bei Menschen im Verlauf einer schweren Vergiftung eine Temperaturerniedrigung nach Veronal beobachtet zu haben. Sein Patient hatte mittags 20 g Veronal genommen, abends 8 Uhr betrug die Rektaltemperatur 35,4°. Am anderen Morgen 35,5°, mittags wieder 35,4°. Gegen Abend begann die Temperatur zu steigen und in eine febrile überzugehen, wie sich bei der Sektion ergab, infolge von Pneumonie.

Unsere Versuche an Kaninchen zeigten, daß zwar eine so exzessive Herabsetzung der normalen Körpertemperatur wie bei letalen Dosen, wo sie auf 28° und 29° sank, bei nicht tödlich wirkenden Gaben an vorher normalen Tieren nicht auftritt. Immerhin ging doch nach 0,29 g pro Kilo bei einem Kaninchen die Temperatur von normal 39,3° in sieben Stunden auf 33,3°, also um 6° herab, und hielt sich so während drei Stunden, um dann allmählich wieder zu steigen. Ein anderes Tier, das 0,3 g pro Kilo erhalten hatte, zeigte normal 39,3°, nach zwölf Stunden 33,2°. Bei zwei weiteren Kaninchen, welche die Gabe von 0,35 g überstanden, sank die Temperatur bei dem einen von 39,6° in sechs Stunden auf 35,4°; bei dem anderen von normal 39,8° in acht Stunden auf 34,2°; bei einer Dosis von 0,4 g pro Kilo

1) Therapie d. Gegenw. 1903, p. 438.

2) cf. Kleist Arch. d. Pharmaz. B. 242, p. 401, 1904.

3) Therap. d. Gegenw. 1908, Mai.

4) Med. Klinik 1906, p. 1254.

kam es, wie bei den erst erwähnten beiden Tieren ohne tödlichen Ausgang zu einem Abfall von normal $39,2^{\circ}$ und $39,7^{\circ}$ auf 33° nach sechs Stunden. Diese Temperaturerniedrigung von $6,2^{\circ}$ hielt zwei Stunden an, worauf der Anstieg wieder begann und nach etwa 25 Stunden die Norm erreicht war. Eigenartig gestaltete sich ein Fall, bei welchem ein Kaninchen, an welchem fünf Tage vorher ein Wärmestich gemacht war, die bei ihm tödlich wirkende Gabe von $0,29$ g pro kg erhielt, worauf die Temperatur von $39,8$ in 26 Stunden auf 22° sank; sie konnte aber dann durch künstliche Erwärmung in einem Wärmekasten von 39° nach weiteren zehn Stunden wieder auf 31° und nach nochmals vier Stunden auf $37,1^{\circ}$ gebracht werden, aber ohne daß das Tier gerettet wurde, da bald darauf der Tod eintrat.

Bei Katzen bewirkte eine noch nicht tödliche Gabe von $0,3$ g pro Kilo keine so bedeutende Verminderung der Körpertemperatur, da dieselbe nur von normal $38,0^{\circ}$ auf $36,0^{\circ}$ in sechs Stunden sank, um nach zehn Stunden schon wieder $37,8^{\circ}$ zu betragen. Bei tödlichen Gaben sank freilich bis zum Tode die Temperatur gleichmäßig ab. Es konnte hier in einem Fall nach $0,35$ g pro Kilo noch zehn Stunden vor dem Ende 23° gemessen werden. In einem anderen Falle nach $0,35$ g pro Kilo hielt sich die Temperatur von der 24. bis 48. Stunde, also einen ganzen Tag auf 31° , um dann unter weiterem Sinken kurz vor dem Tode in der 64. Stunde des Versuchs auf 24° anzulangen. Nach $0,4$ g pro Kilo sank die Temperatur schnell in fünf Stunden auf 28° , und es folgte nach der 7. Stunde bei 25° der Tod. Bei Katzen tritt vor dem Tode kein Wiederanstieg der Temperatur auf, wie es bei Kaninchen wohl der Fall war, obwohl bei Katzen die Sektion ebenso wie bei Kaninchen stets entzündliche Veränderungen in den Lungen ergab.

Es erschien nun nicht ausgeschlossen, daß bei diesem eigenartig starken Abfall der Temperatur neben anderen Momenten wie Herabsetzung des Stoffwechsels, doch vielleicht auch eine Narkose des bei dem Wärmestich nach Aronsohn und Sachs gereizten sog. Wärmesentrums in Frage komme, und wie eine solche bekanntlich zur Erklärung der antithermischen Wirkung der künstlichen Fiebermittel angenommen wird, nachdem Gottlieb ein Absinken der Wärmestichhyperthermie auch nach kleinen Morphingaben nachgewiesen hat.

Es wurden deshalb von uns einige Versuche an Wärmestichkaninchen angestellt, um zu sehen, ob auch noch nicht erheblich narkotisch wirkende Veronalgaben, bei denen die Tiere ihre normale Hockstellung zu erhalten imstande sind, die Wärmestichhyperthermie typisch herabzusetzen vermögen.

Versuche nach Wärmestich.

Am 29. VI. 10 wurde zunächst einem Kaninchen nach wenig gut gelungenem Wärmestich bei einer Temperatur im Rectum von $39,9^{\circ}$ eine Dosis von 0,32 g Veronalnatrium (= 0,29 g auf Veronal berechnet) unter die Bauchhaut gespritzt. Nach einer Stunde lag aber das Tier bereits ruhig auf der Seite und bot mäßig starke narkotische Erscheinungen. Die Temperatur betrug jetzt $39,2^{\circ}$, fiel mit Zunahme der Narkose noch tiefer, betrug nach zwei Stunden $38,2^{\circ}$, nach drei Stunden $37,8^{\circ}$, nach vier Stunden $37,6^{\circ}$, war aber nach $5\frac{1}{2}$ Stunden wieder $38,1^{\circ}$. Nach 16 Stunden maß das Tier aber $40,4^{\circ}$, obwohl noch starke narkotische Erscheinungen bestanden, wenn auch lange nicht mehr in dem Maße, wie zur Zeit des tiefsten Temperaturstandes. In diesem Versuch war also die Narkose zu tief ausgefallen, als daß man ihn für die Entscheidung unserer Fragen heranziehen könnte, haben wir doch gesehen, daß schon ein normales Tier nach dieser Gabe einen Temperaturabfall von 6° zeigen kann.

Einem zweiten Kaninchen wurde nun bei einer Wärmestichtemperatur von $40,4^{\circ}$ 0,1 g pro kg injiziert. Da auch dieses Tier sich bald zur Seite legen wollte, so wurde es durch Einpacken in Tücher und zwischen Polstern in der normalen aufrecht hockenden Stellung erhalten. Unter diesen Verhältnissen blieb die Temperatur hoch, so daß sie nur zwischen $40,1^{\circ}$ und $40,3^{\circ}$ schwankte. Geriet das Tier durch Bewegungen aus der hockenden Stellung in die liegende, so sank die Temperatur auf $40,1^{\circ}$, um nach dem Zurückbringen des Tieres in die Hockstellung wieder auf $40,3^{\circ}$ zu steigen. Hatte nun gleich bei dieser Gabe früher ein normales Kaninchen trotz geringer Parese der Beine, aber allerdings erhaltener Hockstellung, keinen Abfall der Temperatur, sondern eher eine geringe Steigerung gezeigt, so mußte doch hier offenbar die bei der gestörten Haltung nötige Einpackung des Tieres als ein der Temperatursenkung entgegenwirkendes Moment angesehen werden, und konnte auch aus diesem Versuch, wenn schon er gegen eine typische antithermische Wirkung des Veronals zu sprechen schien, ein gesicherter Schluß nicht gezogen werden.

Am 9. VII. 10. erhielt deshalb ein weiteres Kaninchen die noch kleinere Gabe von 0,075 g Veronalnatrium per kg Körpergewicht subkutan, als es eine Wärmestichhyperthermie von $40,8^{\circ}$ erreicht hatte. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden zeigte auch dieses Tier starke Parese der hinteren Extremitäten, so daß es nicht mehr sitzen konnte. Die Temperatur war dabei aber auf $39,85^{\circ}$, also um einen Grad gesunken. $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion lag es ganz auf der Seite mit einer Temperatur von 39° ; nach 4 Stunden betrug die Temperatur $38,7^{\circ}$ bei verstärkter Narkose. 6 Stunden nach der Veronalgabe konnte das Tier wieder aufrecht sitzen und maß $39,5^{\circ}$, 7 Stunden nachher bei sonst völliger Erholung $39,9^{\circ}$.

Wenn schon im Vergleich zu der negativen Wirkung, welche 0,1 g am normalen Tiere auf die Temperatur geäußert hatte, hier die starke Temperaturdepression auf eine spezifische Beeinflussung des Wärmezentrams wiederum mehr hinzuweisen schien, so konnte doch auch dieser Versuch nicht als einwandfrei betrachtet werden, weil das Tier seine normal hockende Stellung nicht beibehalten hatte.

Es wurde deshalb endlich noch einem Kaninchen mit einer Temperatur von $40,9^{\circ}$ eine Gabe von nur 0,055 Veronalnatrium pro kg entsprechend

0,05 g Veronal injiziert. Darauf wurde das Tier ohne Einwicklung in den zur Atemmessung benützten Holzkasten gesetzt, in dem es nicht zur Seite fallen, aber sich auch nicht stärker bewegen konnte. Nach 15 Minuten, ohne jegliche Narkoseerscheinungen, war die Temperatur auf $40,6^{\circ}$ gesunken, stieg aber sofort wieder, als dem Tier die Möglichkeit zur Bewegung gegeben wurde. 35 Minuten nach der Injektion wurde das Tier deutlich ruhiger, jetzt betrug die Temperatur $40,8^{\circ}$. In den nächsten 25 Minuten bewegte es sich gar nicht, saß still und ruhig da. Zugleich sank die Temperatur auf $40,5^{\circ}$. Damit war sowohl das Maximum der Temperatursenkung als das der Hypnose erreicht. Das Tier wurde wieder lebhafter, maß zwei Stunden nach der Injektion $40,8^{\circ}$, vier Stunden nachher $41,1^{\circ}$.

Dieser Versuch, in welchem die Veronalwirkung zweifellos in den ansteigenden Ast der Fieberkurve fiel, beweist doch, daß kleine, noch nicht stärker narkotisch wirkende Gaben eine, wenn auch geringe, so doch typische Temperaturerniedrigung zu bedingen vermögen, die aber allerdings nicht in so ausgesprochener Weise wie bei Substanzen der Antipyringruppe sonst hervortritt.

Man könnte deshalb annehmen, daß bei dem Temperaturabfall, wie er unter toxischen größeren Veronalgaben zustande kommt, eine die Hautgefäße erweiternde Wirkung mit in Frage komme, ob aber eine Lähmung des Wärmезentrums die Ursache dieser Hautgefäßerweiterung ist, muß dahingestellt bleiben. Wenn überhaupt, so spielt eine solche doch jedenfalls hier nur ein ganz nebensächliche Rolle.

Nun konnten aber Gröber und Jacoby bei ihren früheren Versuchen, deren Kurven in der Publikation von Gröber¹⁾ wiedergegeben sind, bei Applikation per os von Veronal zu 0,1 g pro Kilo bei völlig normaler Haltung des Tieres eine ganz typische Herabsetzung der Wärmestichhyperthermie um $2,7^{\circ}$ konstatieren, während allerdings nach Gaben von 0,75 g und 0,05 g pro Kilo subkutan injiziert, die Temperatur gleichfalls nur um einige Zehntelgrade ($0,5^{\circ}$ und $0,3^{\circ}$) sank. Es wäre somit nicht ausgeschlossen, daß durch die subkutane Injektion, welche die Wirkung akuter eintreten und schneller verschwinden läßt, die typische Entfaltung der antithermischen Wirkung jener kleinen, nicht stärker narkotisierenden Veronalgaben beeinträchtigt wird, während bei Applikation per os die Wirkung auf die Temperatur bei 0,1 g besser hervortritt.

2. Die Wirkungen des Veronals auf die Atmung und Zirkulation.

Wie bei den übrigen Gliedern der Alkohol- und Chloroformgruppe wiesen auch beim Veronal alle Erscheinungen darauf hin, daß der Tod durch Lähmung des Atemzentrums und durch Insuffizienz der

1) l. e.

Blutzirkulation bedingt ist. Welche Funktion zuerst erlischt, darüber gehen aber die Ansichten auseinander. Auch darüber, ob bei der Wirkung auf die Zirkulation es sich vornehmlich um eine Schädigung der Herzfunktion oder bloß um eine Lähmung des Gefäßnervenzentrums, eventuell in Verbindung mit einer peripheren Gefäßlähmung als das den Blutdruck und Blutstrom herabsetzende und die Insuffizienz der inneren Atmung bedingende Moment handelt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nichts durch das Experiment einigermaßen Gesichertes sagen.

Schon 1904 teilte Senator ¹⁾ einen Fall mit, in welchem er bei einer Dame, die 2,0 g Veronal zu sich genommen hatte, die Herz-tätigkeit schlecht fand. Es traten frustrane Herzkontraktionen auf; der Puls war sehr klein, jagend, unregelmäßig, er zählte 120 und mehr Schläge in der Minute. Da bei der Dame sonst das Zirkulations-system immer ohne pathologischen Befund gewesen war, kam Senator zu der Überzeugung, daß dieser Zustand auf eine Wirkung des Veronals zurückzuführen sei.

Friedel ²⁾ sezierte 1905 zwei Damen, die an Veronalvergiftung unter denselben klinischen Erscheinungen der zunehmenden Herzschwäche verschieden waren. Die Obduktion ergab: „Zeichen der Herzlähmung (im rechten Vorhof 50 g geronnenes Blut, in der rechten Kammer etwa die Hälfte, schlaffer Herzmuskel usw.), starke Blutfüllung des Gehirns und seiner Häute.“ Klinisch wurden vorübergehende Veränderungen in der Herzaktion, im Puls und Blutdruck auch noch von anderen beobachtet. So von Alter ³⁾, Embden ⁴⁾, Straßner ⁵⁾ u. a.

Demgegenüber darf nicht verschwiegen werden, daß Kobert ⁶⁾, Pfeifer ⁷⁾ und Kahn ⁸⁾ gerade dem Veronal nachrühmten, daß es Herz und Zirkulationssystem nicht ungünstig beeinflusse, so daß man auch bei unkompenzierten Herzfehlern ohne Schaden Veronal verabreichen könne. Steinitz ⁹⁾ hebt in seiner Arbeit „Über Symptomato-logie, Prognose und Therapie der akuten Veronalvergiftung“ aus-drücklich hervor, daß Herz und Puls in der Regel nicht verändert seien, daß das Herz wohl erst nach der Atmung versage. Nur in

1) Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 1137.

2) Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1905, p. 770.

3) Münchner med. Wochenschr. 1905, p. 514.

4) Münchner med. Wochenschr. 1908, p. 1050.

5) Dissert. Rostock 1907.

6) Kobert, Intoxikationen II, p. 963. 1906.

7) Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 740.

8) Therap. Monatshft. 1904, p. 458.

9) Therap. d. Gegenw. 1908, Mai.

einigen Fällen von akuten Vergiftungen wurde nach seiner Angabe der Puls etwas frequenter, weicher und schwächer gefunden. In einem einzigen Fall traten diese Erscheinungen besorgniserregend hervor. Bei tödlich verlaufenden Vergiftungsfällen, wird allerdings auch nach Steinnitz die Herz- und Pulsaktion schwächer, der Tod erfolgt aber nach seiner Ansicht „wahrscheinlich in erster Reihe infolge von Atemlähmung“.

Bei unseren eigenen Versuchen war bei Fröschen, ob die Vergiftung mit dem Tode oder mit Erholung endete, wie wir sahen, stets eine starke Verlangsamung des Herzschlags konstatiert worden, die bei letal endenden Fällen bis zum Tode zunahm, bei nicht tödlichen Fällen mit Beginn der Erholung zurückging. Auch an Katzen konnten wir ein erhebliches Absinken der Pulszahl, das zu einem Abfall von normal, zu 140 bis 180 gesetzt, auf 70 bis 50 Pulse pro Minute führte, bei tödlicher Vergiftung konstatieren. Ebenso finden wir bei Gröber¹⁾ in einem solchen Fall den Puls nach 0,35 g pro Kilo Katze nach sieben Stunden auf 84 pro Minute gesunken, während seine Werte bei Kaninchen ein solches Absinken nicht zeigen, vielmehr eher einen Anstieg der Frequenz, bei Gaben von 0,2 und 0,25 g pro Kilo auf 280 resp. 240 Pulse pro Minute ergaben. Bei der Sektion unserer Kaninchen und Katzen ergab sich regelmäßig eine exzessive venöse Hyperämie aller Organe, vor allem der Unterleibsorgane. Das Herz war zumeist schlaff, der rechte Ventrikel dilatiert mit ungewöhnlichen Mengen Blutes strotzend gefüllt, sodaß eine Schädigung der Zirkulation ohne Zweifel in Betracht kommt, die, wenn sie entsprechend hohe Grade erreicht, zumal in Verbindung mit einer schwereren Schädigung der Atmung, sehr wohl geeignet erscheint, die Eigenart des Vergiftungsbildes zu erklären. Wie schwer aber die Atemstörung ist, welche das Veronal bedingt, möge zunächst ein nochmaliger Blick auf die von uns gefundenen Atemwerte zeigen.

a) Atmung.

Wie wir bereits mitteilten, wurde bei unseren Versuchen an Kaninchen auch das Atemvolumen mit dem im ersten Teile dieser Arbeit dargestellten Jacobjschen Atemmesser neben der Atemfrequenz bestimmt, so daß aus den gewonnenen Werten sich der Luftwechsel pro Minute berechnen und ein Bild von der Lüftung der Lungen gewinnen ließ. Die folgende Tabelle möge in Kürze die Ergebnisse unserer Versuche wiedergeben, wobei des Raumes wegen nur die für die Beurteilung der Veränderung wichtigen Versuche und Werte Berücksichtigung finden.

1) Biochem. Zeitschrift 1911. B. 31. Heft 1 u. 2.

Tabelle der Atemwerte beim Kaninchen nach
Veronalvergiftung

Dosis pro kg in gr bezogen auf Veronal	Zeit	Verlauf der Atmung			Atem- zahl pro Min.	Atemzug- volumen	Volumen der Atemzüge pro Min.	Be- merkungen
		10 Züge	in Sek.	ccm.				
0,1	v. d. V.	10	7	140	85,7	14	1199,8	
	n. 2 St.	10	8	180	75	18	1350	
	4	10	8	200	75	20	1500	
	6	10	8	200	75	20	1500	
	12	10	7	220	85,7	22	1885,4	
	20	10	6,5	130	92,3	13	1199,9	
0,29	v. d. V.	10	7	300	85,71	30	2571,3	
	n. 1 St.	10	13	200	46,15	20	923,0	
	2	10	15	180	40,0	18	720	
	3	10	16	160	37,5	16	600	
	4	10	17	90	35,3	9	317,7	
	7	10	15	130	40,0	13	520	
	10	10	17	180	35,3	18	635,4	
	12	10	13	220	46,15	22	1015,3	
0,3	v. d. V.	10	8	230	75	23	1725	
	n. 2 St.	10	20	160	30	16	480	nach 3 Std. fibrilläre Muskelzuck.
	3	10	18	170	33,3	17	566,1	
	8	10	18	180	33,3	18	599,4	nach 8 Std. Zittern am ganzen Körper
	24	10	9	160	66,7	16	1067,2	
	30	10	8	200	75	20	1500,0	
0,35	v. d. V.	10	6	200	100	20	2000	
	n. 1,5 St.	10	9	120	66,67	12	800	
	3	10	16	160	37,5	16	600	
	7	10	10	120	60	12	720	
	9	10	8	120	75	12	900	
	12	10	8	150	75	15	1125	
	15	10	8	160	75	16	1200	
	24	10	6	150	100	15	1500	
0,4	v. d. V.	10	8	200	75	20	1500	
	n. 1,5 St.	10	18	170	33,3	17	566,1	
	3	10	15	160	40	16	640	
	4	10	30	130	20	13	260	
	5	10	20	140	30	14	420	
	8	10	17	180	35,3	18	635,4	
	12	10	12	160	50	16	800	nach 8 Std. anhaltendes Zittern
	15	10	10	160	60	16	960	
	24	10	7	140	85,7	14	1199,8	
	26	10	6	220	100	22	2200	
0,4	v. d. V.	10	7	200	85,71	20	1714,2	
	n. 1 St.	10	13	130	46,15	13	599,95	
	2	10	18	120	33,3	12	399,6	
	3	10	20	80	30	8	240	
	9	10	40	50	15	5	75	
0,5	v. d. V.	10	6	250	100	25	2500	
	n. 1 St.	10	25	200	24	20	480	
		nicht mehr regelmäßig						
	2	10	40	190	15	19	285	

Wie man sieht, kann es bei ganz kleinen Gaben von 0,1 g per Kilo, vornehmlich infolge eines Steigens des Volumens des Atemzuges, bei gleichbleibender oder schwach absinkender Atemfrequenz zu einer Vergrößerung des Minutenvolumens kommen. Schon bei Gaben von 0,29 g pro Kilo, sowie bei größeren Gaben aber sinken Frequenz und vor allem Volumen der Einzelatmung schnell ab, so daß unter sehr beträchtlicher Abflachung der Atmung das Minutenvolumen schon nach einigen Stunden nur noch $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{7}$, ja $\frac{1}{10}$ des Normalen beträgt, mithin die Lüftung des Blutes und O-Zufuhr sehr erheblich Not leiden muß. Unter diesen Umständen ist es leicht erklärlich, warum künstliche Atmung mit O-Zufuhr, wie sie von uns (vgl. Teil I S. 254) und ebenso bei dem Blutdruckversuch von Jacobj und Gröber¹⁾ 5 Uhr 33 eingeleitet wurde, die Atmung selbst und in letzterem Falle auch die Zirkulation so günstig beeinflußt.

b) Zirkulationssystem.

1. Blutdruckversuche am ganzen Frosch.

Eine eingehendere Untersuchung der durch das Veronal an der Zirkulation bedingten Veränderungen erschien nach allen bisher gemachten Beobachtungen von Interesse, um festzustellen, wie weit die Schädigung der Zirkulation von einer Beeinflussung des Herzens und in wie weit von einer Lähmung des Gefäßnervenzentrums, resp. von einer peripheren Gefäßlähmung abhängt, da erst dann zu entscheiden möglich war, einerseits, ob und in welcher Weise die Zirkulationsstörung an dem Eintritt des Todes beteiligt ist; andererseits, welche Bedeutung ihr für das Zustandekommen der Krampferscheinungen und des so eigenartigen Verhaltens der Temperatur zukommt, und ob die hier zur Erklärung herangezogene Herabsetzung des Stoffwechsels etwa sich durch die bloße ungenügende äußere und innere Atmung erklären läßt. Zu einer systematischen Untersuchung in diesem Sinne schien zunächst als Versuchstier der Frosch am geeignetsten. Man konnte hier am Gesamttiere die Veränderungen der Herztätigkeit und des Blutdrucks nach entsprechenden Veronalgaben feststellen, auf Grund des so gewonnenen Einblickes sodann am isoliert arbeitenden Herzen die Konzentration bestimmen, bei welcher dasselbe durch Veronal entsprechend beeinflußt wird, sowie die Art der eventuell auftretenden Veränderung hinsichtlich der Pulszahl und des Pulsvolumens sowie des Modus der Bewegungen klarstellen. Es ließ sich dann aber weiter mit Hilfe der von Jacobj

1) l. c. cf. Thl. III p. 299.

ausgebildeten Methode der künstlichen Durchblutung am entherzten Frosche konstatieren, wie sich hier bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum und nach Zerstörung desselben die Blutstrom- und Blutdruckverhältnisse ändern und inwieweit dementsprechend eine zentrale Lähmung, inwieweit eine periphere Wirkung auf die Gefäße für das Absinken des Blutdruckes als Ursache in Frage kommen.

Methodik der Blutdruckmessung am Frosch (nach Jacob).

Zu den Blutdruckmessungen empfiehlt es sich Temporarien zu verwenden, da bei diesen infolge wenig starker Ausbildung des Bindegewebes die Lage der Gefäße eine übersichtlichere und die Präparation eine weniger schwierige ist, als bei Eskulenten. Die Präparation läßt sich bei einiger Übung ohne Verlust auch nur eines Tropfen Blutes ausführen; etwaige kleinere kapilläre Blutungen wurden mit dem Thermokauter sofort gestillt.

Die Operation wurde in folgender Weise ausgeführt: Dem auf das Froschbrett gut und fest aufgespannten Frosch wird die Bauchhaut von der Symphyse bis über das Manubrium sterni gespalten und rechtwinklig dazu zwischen den vorderen Extremitäten nach der Seite durchschnitten: hierauf wird mit der Schere das Sternum am Übergang vom Corpus zum Manubrium quer durchtrennt, alsdann das Corpus sterni in der ganzen Länge in der Mitte gespalten. Darauf weichen die beiden Sternalhälften mit den vorderen Extremitäten beim seitlichen Anziehen der Spannfäden derselben auseinander und werden nun stumpf mit Pinzetten oder mit dem Thermokauter von der anhängenden Muskulatur vollends abgetrennt. Die dann vom Hals her noch über die Aorta quer verlaufenden Muskeln wurden darauf stumpf durchtrennt, sodaß nun der Anfangsteil der Aorta sinistra, in welche die Kanüle eingebunden werden soll, frei vorliegt. Quer von oben nach unten verläuft ca. 2 mm nach dem Austritt der Aorta aus dem Herzbeutel ein kleines Gefäß, welches man gut tut doppelt zu unterbinden und zu durchschneiden, da es bei der weiteren Präparation stören kann. Hierauf wird die linke Aorta möglichst weit peripherwärts freigelegt, mindestens bis zu ihrer Dreiteilung und zwei Schlingen um das Gefäß gelegt; die zentrale dient später zum Einbinden der Kanüle, mit der anderen wird das Gefäß sofort möglichst peripher unterbunden. Darauf wird mit einer feinen Arterienklemme möglichst nahe dem Herzen die Aorta geschlossen und nun nach schrägem Einschnitt in ihre Wand tunlichst nahe der peripheren Ligatur eine möglichst weite, nicht zu schräg endende, mit Hirudin gefüllte Glaskanüle eingeführt und durch die Ligatur befestigt. Nachdem alle Luftblasen aus ihr entfernt und sie nochmals mit Hirudinlösung gefüllt ist, wird sie mit dem Manometer verbunden. Es ist zweckmäßig, das Manometer beim Füllen der Leitung vorher auf 20 mm Überdruck über die Abscisse einzustellen, einerseits um Blutverlust in die Kanüle zu vermeiden, andererseits um etwas Hirudin beim Öffnen der Arterienklemme in das Gefäßsystem des Frosches eindringen zu lassen. Um später die Veronalösung dem Frosch intravenös injizieren zu können, wurde vor Einbinden der Aortankanüle noch eine feine, stumpfe, metallne Venenkanüle in die Bauchdeckenvene eingebunden. Zur Einführung der Lösungen durch diese

Kanüle benutzen wir mit großem Vorteil eine kleine, 1 ccm fassende Pravaz-Spritze, deren Stempelstange mit einem Gewinde versehen ist und durch Drehung des Stempels sich entleerend, Bruchteile von Zentigrammen sicher und langsam zu injizieren gestattet.

Die mit Hilfe dieser Methode ausgeführten Blutdruckmessungen am Frosch ergaben folgende Resultate:

Es wurde zunächst der normale Blutdruck registriert. Er bewegte sich zumeist zwischen 30 und 35 mm Quecksilber. Höhere Blutdrucke, wie sie von uns öfters zu Anfang des Versuches beobachtet wurden, sind wohl Folge, sei es von Gefäßkontraktionen im Anschluß an die operativen Eingriffe und Widerstandsbewegungen, sei es von dem Übertritt von Flüssigkeit aus der Kanüle in das Gefäßsystem des Tieres. Der Blutdruck hält sich, nachdem er sich eingestellt hat, stundenlang auf gleicher Höhe, wenn dafür gesorgt wird, daß der Frosch nicht durch Verdunstung austrocknet. Bei Bewegungen kann der Druck vorübergehend allerdings erheblich steigen. Dieser Steigerung folgt regelmäßig eine häufig ebenso tiefe vorübergehende Senkung unter die Norm; aber in Kürze ist der normale Mitteldruck wieder hergestellt.

Um uns über den Einfluß der Injektion von Flüssigkeit an sich zu orientieren, wurde einem Frosch in die Bauchvene langsam 0,1 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung eingeführt. Der Blutdruck sank sofort, stieg jedoch innerhalb von 5—10 Minuten wieder auf die ursprüngliche Höhe. Hierbei änderte sich die Pulszahl aber nicht¹⁾. Anders war der Verlauf nach der Injektion von Veronalnatriumlösung. Momentan sinken Blutdruck und Pulszahl steil ab, steigen bei kleinen Gaben wieder etwas an, ohne jedoch wieder die ursprüngliche Höhe zu erreichen; bei großen Gaben sinken sie allmählich aber stetig weiter. Dieses stets zu beobachtende Verhalten des Blutdrucks und der Pulszahl nach Veronalinjektionen im Gegensatz zu dem nach einfacher Kochsalzlösung beweist, daß es sich um eine spezifische Veronalwirkung, nicht um eine Folge der Injektion handelt. Zu den Versuchen wurden Gaben in der Größe von 0,1—2,0 g Veronalnatrium = 0,09—1,8 g Veronal pro Kilogramm Frosch berechnet, gewählt. Es ergab sich, daß Gaben bis 0,2 g Veronalnatrium pro Kilogramm keine dauernde Schädigung der Zirkulation zur Folge hatten, während nach größeren Gaben eine Erholung, welche sich zunächst im Wiederanstieg des gesunkenen Blutdrucks äußerte, nicht mehr eintrat.

Injizierte man einem Frosch kleine Gaben von 0,1—0,2 g pro Kilogramm, so trat zwar sofort eine erhebliche Senkung von Blut-

1) Vergl. Abb. p. 372 Curve 1 links.

druck und Pulszahl offenbar infolge direkter Wirkung der Lösung auf die Gefäße auf, es stiegen jedoch beide Funktionen wieder innerhalb 5—10 Minuten. Die Senkung des Blutdrucks betrug dann nur noch 10—20 Proz. des Normalen; etwas geringer war die Verminderung der Pulszahl. Blutdruck und Pulszahl sanken dann aber bis zum Eintritt der Vollnarkose, welche nach einer halben bis einer Stunde sich einstellte, wieder stetig weiter ab, jedoch in langsamerem Tempo als vorher. War die Narkose vollständig (Atemstillstand), so sank der Blutdruck noch um ein Weniges weiter und hielt sich dann auf dem Minimum, welches in der Regel 40—50 Proz. der ursprünglichen Höhe betrug, bis zum Verschwinden der Narkose. Anders die Pulszahl. Bald nach Eintritt der Vollnarkose begann die Pulszahl sich wieder zu vermehren und zwar so rasch, daß sie beim Erwachen des Tieres schon nahezu die ursprüngliche Frequenz erreichte. Beim Verschwinden der Narkose (Eintritt der Atmung) nach frühestens 5 Stunden war also der Blutdruck noch auf seinem Minimum, während die Pulszahl nur noch eine geringe Verminderung gegenüber der Norm zeigte. Sobald nun das Tier die ersten Atemzüge und spontanen Bewegungen gemacht hatte, begann ein rasches Wiederansteigen auch des Blutdrucks, und die Pulszahl stieg vollends zur Norm. Letztere stieg dann sogar in der Regel binnen 2—3 Stunden noch weit über die ursprüngliche Frequenz. Dagegen erreichte der Blutdruck seinen Normalstand in keinem Falle mehr, was wohl auch mit durch die nicht zu umgehende lange Dauer des Versuches und die mit ihr verbundene Fesselung des Tieres bedingt war. Die Tendenz zur Wiederherstellung der normalen Blutdruckhöhe und Pulszahl war aber stets eine so offensichtliche, daß sich mit Sicherheit eine länger anhaltende Schädigung bei Gaben bis zu 0,2 g pro Kilogramm ausschließen läßt.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Dosis von 0,22 g Veronalnatrium $\approx$ 0,2 g Veronal pro Kilogramm Tier überschritten wird. Auch hier tritt mit der Injektion der Lösung momentan ein Absinken, sowohl des Blutdrucks als der Pulsfrequenz ein. Auf diesen ersten plötzlichen Absturz folgt aber nun nicht, wie bei den Gaben bis 0,2 g pro Kilogramm ein rascher Wiederanstieg, sondern sowohl Druck- wie Pulszahlkurven fallen weiter und zwar zunächst noch rasch, dann allmählich langsamer, aber unaufhaltsam bis zum Eintritt der tiefen Narkose. Auch hier beginnt dann ein langsamer Wiederanstieg der Pulszahl; jedoch erreichen die Pulsschläge in keinem Falle mehr die alte Frequenz, meist bleibt ihre Zahl die gleiche wie beim ersten Eintritt der Narkose. Nur in ganz schweren

Vergiftungen sinkt die Pulszahlkurve rasch noch weiter ab und der Blutdruck erleidet bei solchen größeren Gaben eine Senkung um 50–60 Proz., fällt aber nach Eintritt der Vollnarkose in der Regel nicht mehr bemerkenswert weiter, erhebt sich aber auch nicht mehr,

Abbildung I. Blutdruckkurven am Frosch nach Veronal.

selbst wenn die schweren Narkoseerscheinungen zurückgehen, ja die Durchschnittshöhe bleibt sogar dann bestehen, wenn das Tier soweit erwacht, daß es spontane Bewegungen ausführt. In diesem Falle kann der Blutdruck während der Dauer der Bewegungen allerdings um 30—40 Proz. steigen. Größere Gaben als 0,2 g bewirken somit ein paralleles, zuerst plötzliches, dann immer langsamer werdendes Abfallen der Pulszahl und Blutdruckkurve, im Gegensatz zu Gaben unter 0,20 g pro Kilogramm, wobei nach einer plötzlichen Senkung ein kleiner Wiederanstieg der beiden Kurven, dann eine zeitlang ein paralleles Absinken eintritt, worauf die Pulszahlkurve zuerst allein ansteigt, bei gleichbleibender Blutdruckhöhe, um erst nach Verschwinden der Narkose parallel mit dem Druck weiter zu steigen.

Den Verlauf im einzelnen mögen einige als Beispiele ausgewählte Photogramme unserer Kurven in der vorstehenden Abbildung I S. 273 zeigen.

2. Versuch am isolierten Herzen.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche ein Bild von den Veränderungen, welche verschieden große Veronalgaben an Blutdruck und Herztätigkeit des Frosches bedingen, gewonnen war, handelte es sich nun darum, zu erfahren, wie bei entsprechenden Konzentrationen das Veronal die Leistungen des isolierten Herzens beeinflusst. Es wurden deshalb nun Versuche mit der von Jacobj ausgearbeiteten und in diesem Archiv Bd. 47 1900 publizierten Methode angeschlossen. Auch hier benützten wir ausschließlich Temporariaherzen. Als Nährflüssigkeit diente uns eine Ringersche Lösung, welche aber im Liter gleichzeitig 35,0 g Arabin Merck enthielt. Da Jacobj die Erfahrung gemacht hatte, daß bei Benützung einfacher Ringer-Lösung die Herzen, welche bei Anwendung seiner Methode erhebliche, nämlich die normale Arbeit wie im Tiere leisten müssen, nach kurzer Zeit ihre Leistungsfähigkeit verlieren. Es wurde deshalb zur Herstellung entsprechender Viskosität der Lösung auf Grund der seinerzeit von Tromsdorff¹⁾ in Göttingen ausgeführten Viskositätsbestimmung des Froschblutes und verschiedener Gummi- und Arabinlösungen der üblichen Ringer-Lösung Arabin zu 3,5 Proz. entsprechend der Viskosität des Froschserums zugesetzt. Es ist bei der Herstellung dieser Lösung keineswegs gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Bestandteile der Lösung zugesetzt werden, und ergab sich die folgende Art der Herstellung als diejenige, bei welcher man am wenigsten Gefahr läuft, daß Kalk zur Ausscheidung gelangt.

1) Dies Arch. 1898.

Es wurden 35,0 g reines Arabin auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme in ca. 400,0 ccm aqua dest. gelöst und mit Natrium carbon. gut neutralisiert. Dazu wurde eine Lösung, welche 7,0 g Natrium chlorat., 0,2 g Calc. chlorat., 0,1 g Kal. chlorat in ca. 500 ccm aqua dest. enthielt, zugesetzt und gut durchgeschüttelt. Zu dieser Mischung fügten wir endlich noch 0,1 g Natr. carbonic. gelöst in 20 ccm unter Umschütteln zu, mischten das Ganze durch Umschütteln gründlich und füllten auf 1000,0 ccm mit aqua dest. auf. Erst dann wurde die Lösung filtriert und bis zum Gebrauch gut verschlossen und kühl aufbewahrt. Die Reaktion war schwach alkalisch. Wirkliche Veränderungen traten auch bei längerem Aufbewahren der Lösung nicht ein.

Daß wir uns der sog. reinen Arabinsäure und nicht des Gummis bedienten, hatte seinen Grund darin, daß letzterer stets größere Mengen Kali, wenn auch neben Kalk und Magnesium an die Arabinsäure gebunden enthält und der Gehalt der Erdalkalien wie der des Kalis im rohen Gummi nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen sein kann, welche unter Umständen die Herztätigkeit stark beeinflussen, während die von E. Merck bezogene Arabinsäure sich in ihrem Aschengehalt als ziemlich gleichmäßig erwies, und Kali nur in geringen Mengen enthielt, wie Dr. Grützner durch einige Analysen, die er für uns auszuführen die Güte hatte, zeigte. Für seine freundliche Unterstützung möchten wir ihm auch hier unsern Dank aussprechen.

Die Temporarienherzen von gesunden Tieren mittlerer Größe arbeiteten bei Herstellung der optimalen Bedingungen seitens des Zuflusses und des Widerstandes im Capillarrohr, wie sie Jacobj s. Z. festgestellt hatte, derart, daß durchschnittlich bei einer Niveaudifferenz zwischen Nährlösung und Atrioventrikulargrenze von 10—20 mm und einer Länge unseres Kapillarwiderstandes von 40—50 mm die verschiedenen Herzen einen arteriellen Druck = D von 30—40 mm Hg unterhielten und zwar bei einem Pulsvolumen, welches je nach Stärke des Herzens pro Puls = V zwischen 0,1 bis 0,14 ccm lag, sodaß etwa 9—12 Pulse auf eine Marke unseres Strommessers, entsprechend 1,26 g kamen. Es wurden von den verschiedenen Herzen in der Minute 20—30 Pulse, Pulsfrequenz = P ausgeführt, und mit diesen ein Volumen pro Minute = VM von 2,5—3,5 g Flüssigkeit gegen den Widerstand von 40 mm Hg = 0,52 Meter Wasserdruck gefördert, somit je nach der Leistungsfähigkeit der Herzen eine Arbeit in der Minute A von 1,30—2,3 Gramm-Meter geleistet.

Zur Erzielung brauchbarer Resultate bedarf es aber sorgfältiger und dauernder Überwachung des venösen Zuflußdruckes.

der sich durch Feststellung der Höhendifferenz zwischen Atrioventrikulargrenze und Niveau der Flüssigkeit im Reservoir mittels Kathetometer aufs Genaueste bestimmen läßt. Schon geringe Veränderungen des venösen Druckes machen sich in Verschiedenheiten der vom Herzen geleisteten Arbeitswerte deutlich geltend. Auch treten solche Veränderungen beim Auswechseln der Mariotteschen Flaschen und beim Wechseln der Reservoirs zwecks Zuleitung neuer, sei es vergifteter oder normaler Lösung, zunächst meist ein, wie dies auch Kontrollversuche zeigten. Die kleinen auch bei guter Einstellung und Überwachung der Niveaus kaum vermeidlichen Schwankungen müssen deshalb bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden, und nur solche Ausschläge sind als wirkliche Wirkungen zu betrachten, welche außerhalb dieser Fehlergrenzen liegen und wie durch Kontrollversuche vorher festgestellt wurde, am Blutdruck meist nur Schwankungen innerhalb 5 mm Hg bedingen.

Weiter muß berücksichtigt werden, daß bei höher konzentrierten Veronalnatriumnährlösungen (2—3 Proz.) in Folge der stark alkalischen Reaktion der Verbindung der Kalk aus der Nährlösung nach einiger Zeit ausfällt. Es wurde daher das Veronalnatrium der Nährflüssigkeit immer erst unmittelbar vor dem Gebrauch derselben zum Versuch zugesetzt. Ein Kontrollversuch ergab, daß bei Beobachtung dieser Vorsicht die Veränderung der Nährflüssigkeit während des Versuches, wenn sie überhaupt eintritt, so beschränkt wird, daß sie am Herzen keinerlei Störungen mehr bedingt. Bei Berücksichtigung aller dieser Momente ergaben nun unsere Versuche zunächst, daß Nährlösungen, welche in 100 ccm bis zu 0,5 g Veronalnatrium = 0,45 g Veronal enthalten — das entspricht einer Gabe von 5,0 g Veronalnatrium oder 4,5 g Veronal pro Kilogramm Frosch — am isolierten Froschherzen noch keine beträchtlicheren Veränderungen hervorrufen. Weder der Puls noch der Blutdruck erleidet irgendwelche erheblichere Änderung, sodaß auch die resultierende Arbeit des Herzens nicht wesentlich vermindert wird, wie es Kurve 1 und 2 der Abbildung II zeigt. Die eben eine Wirkung erkennen lassende Konzentration ist die, welche in 100 ccm Nährflüssigkeit 0,4 g Veronalnatrium gelöst enthält. Bei unseren Versuchen mußten deshalb weit höhere Konzentrationen von 0,5, 0,75, 1,0 1,5, 2 u. 3 Proz. verwendet werden, um prägnante Erscheinungen der Wirkung zu erzielen. Dabei ergab sich, daß selbst bei 1proz. Lösung das Herz noch nahezu unverändert bleiben kann.

Aus einer größeren Zahl unserer Versuche seien hier zwei Pro-

tokolle in gekürzter Form wiedergegeben, welche das Gesagte in Verbindung mit den auf der Abbildung II befindlichen Kurven am besten veranschaulichen werden.

Abbildung II. Kurven der Herztätigkeit nach Veronalvergiftung. Blutdruck, Pulsvolumen, Pulszahl, Minutenvolumen u. Minutenarbeit darstellend.

Versuch 23. XII. 1910 (vgl. Abb. II, Kurve 2. Während der 35 Minuten lang dauernden Durchströmung mit Normalnährflüssigkeit hatte das Herz bei einem mittleren Manometerdruck ($= D$) von 31 mm Hg, einer Pulszahl ($= PZ.$) von 18—20 pro Minute und einem Einzelpulsvolumen $PV.$ von 0,125 bis 0,15, ein Minutenvolumen $VM. = 2,5$ bis 3,0 ccm gefördert und damit eine Arbeit $A = 1,0$ bis 1,2 Gramm-Meter in der Minute geleistet: Nach 35 Minuten wurde eine 1proz. Giftlösung zugeführt. Sofort sank der Blutdruck und erreichte nach 30 Minuten seinen tiefsten Stand mit 24 mm Hg. Die $PZ.$ stieg in den ersten Minuten auf 21, sank aber nach 10 Minuten wieder auf eine konstante von $PZ. = 18$; $PV.$ wurde von 0,138 auf 0,09 herabgesetzt. Damit verminderte sich $VM.$, das durch die anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz vorübergehend ein wenig vermehrt war, nach 15 Minuten auf 1,87 ccm. Infolgedessen zeigte A nach 20 Minuten eine Herabsetzung auf 0,58 gm, das ist gegenüber der vorherigen Leistung die Hälfte.

Nachdem sich diese Werte 35 Minuten lang auf derselben Höhe gehalten, stieg $PV.$, das allein schon eine geringe Steigerung erfahren hatte, rascher an. Zugleich vermehrte sich parallel $VM.$ Während D nur um 2 mm stieg, vergrößerte sich der Wert der Herzarbeit. Nach 55 Minuten setzt ein Ansteigen aller Zahlen ein, nur die PV hielt dieselbe Größe ein. Nach 1 Stunde 45 Minuten war die ursprüngliche Norm erreicht; damit aber begann eine ganz auffallende Änderung des Bildes. Schon nach 5 weiteren Minuten sanken sämtliche Werte zusammen. Nach 15 Minuten, also 1 Stunde 50 Minuten nach dem Einleiten der Giftlösung stieg $PV.$ rasch an; 5 Minuten nachher fiel jeder vierte Puls aus, weitere 3 Minuten später jeder dritte, noch 10 Minuten später jeder zweite Puls, wobei aber $PV.$ auf 0,20 ccm stieg. Trotzdem wurde in der Minute nicht mehr dieselbe Quantität gefördert, das $VM.$ sank von dem erreichten Maximum 2,8 auf 1,8 herab, $D.$ von 30 mm Hg auf 26; infolgedessen leistete das Herz auch nur noch A 0,63 gm, während es nach dem Emporarbeiten wieder A 1,0 gm geleistet hatte. Die nach 2 Stunden 10 Minuten eingeleitete Normallösung führte durch Verminderung von $PV.$ auf 0,16, Vermehrung von $PZ.$ auf 15 Schläge, $VM.$ auf 2,5 ccm, Erhöhung von D auf 31 mm Hg zu einer Wiederherstellung der ursprünglich geleisteten Arbeit von A 1,0 gm und zwar innerhalb von 5 Minuten. In dieser Tätigkeit verblieb das Herz dann nahezu eine Stunde. Was die Ursache des Aussetzens des Pulses während der sich über 2 Stunden erstreckenden Vergiftung hier ist, läßt sich zunächst nicht sagen. Jedenfalls zeigt der Versuch, daß selbst eine 1proz. Lösung das Herz 2 Stunden lang in seiner Funktion nur unerheblich schädigt.

Da alle mit geringeren Konzentrationen angestellten Versuche das Herz nicht bis zum Stillstand zu bringen vermocht hatten, wurden noch einige Versuche mit hochkonzentrierten 2proz. und 3proz. Lösungen angestellt, wie sie Versuch 22. XII. 1910, vgl. Abb. II Kurve 3, wiedergibt.

Ein isoliertes Temporarienh Herz hatte normal $D. = 22$ mm Hg und $PZ = 21$, $PV. = 0,178$ ccm, $VM = 3,75$ ccm und $A = 1,58$ gm ergeben. Eine Minute nach Einleitung einer 3proz. Veronalnatriumnährflüssigkeit war der Blutdruck auf ca. 2,3 mm Hg gesunken, $PZ = 18$, $PV. = 0,156$ ccm, $VM.$ betrug daher nur 2,7 ccm, was $A = 1,08$ gm entsprach. Nach einer weiteren Minute leistete das Herz bei gleichem Puls und einem Blutdruck

von ca. 2 mm Hg nur noch eine Arbeit von 0,73 gm. Schon 3 Minuten nach der Vergiftung war der Blutdruck auf der Nulllinie, der Ventrikel stand in einer Mittelstellung zwischen Systole und Diastole still, während die Vorhöfe in diastolischer Erweiterung noch schwache, peristaltische Kontraktionen ausführten. Sofort wurde die Giftlösung abgestellt und normale Nährflüssigkeit eingeschaltet. Nach einer Minute bereits kontrahierten sich die Vorhöfe energischer; nach abermals einer Minute arbeitete der Ventrikel mit, und 9 Minuten nach der Entgiftung war die erste Marke des Strommessers gefüllt, also 1,26 ccm gefördert. 10 Minuten nach der Entgiftung war D. schon 30 mm Hg, PZ. 15, PV. = 0,208 ccm, VM. = 3,258 ccm und das Herz leistete eine A. von 1,27 gm, 15 Minuten nach der Entgiftung erreichten bei einem Blutdruck von 25 mm Hg Pulszahl, Pulsvolumen und Arbeit ihr Maximum, sanken darauf bei steigendem Blutdruck wieder und stellten sich 20 Minuten nach der Entgiftung so ein, daß D. = 36,5, PZ. = 18, PV. = 0,18 ccm förderte, das Volumen VM. = 3,57 ccm und A. = 1,71 gm zeigten, mithin die ursprünglich geleistete Arbeit um 0,15 gm übertraf, bei einem Blutdruck, der um 4,5 mm höher stand als der ursprüngliche. Nachdem das Herz diese Leistung in 25 Minuten gehalten und sogar noch etwas gesteigert hatte, wurde von neuem die 3proz. Giftlösung eingeleitet; die Wirkung unterschied sich in nichts von der beschriebenen. 17 Minuten nach der Entgiftung hatte sich auch schon wieder das Herz so eingestellt, daß es bei D. = 36 mm (gegenüber 32 ursprünglich), PZ. = 18—21; PV. = 0,2 ccm, ursprünglich 0,18, VM. = 4,41 ccm, ursprünglich 3,75 förderte und sich so A. = 2,06 gm gegen 1,58 ursprünglich ergab. Somit leistete das Herz trotz der zweimaligen schweren Vergiftung beinahe 0,5 gm mehr in der Minute als im Anfang des Versuchs. Das Herz arbeitete so 20 Minuten ohne jede Änderung. Dann wurde ihm eine 2proz. Giftlösung zugeführt. Nach 2 Minuten war D. auf 22 mm gesunken, PZ. auf 12, PV. = 1,56, VM. = 2,20 ccm, A. = 0,63 gm. Darauf führten die Vorhöfe bei Stillstand der Ventrikel in der Minute 10 Schläge aus und alle Werte sanken auf 0 ab. Da keinerlei Veränderung eintrat, wurde nach 17 Minuten die Normallösung eingeleitet. 3 Minuten nach der Entgiftung, nachdem das Herz schon zwei Marken des Messers = 1,26 ccm gefördert hatte, blieb es plötzlich stehen und zwar der Ventrikel in Systole, die Vorhöfe in Diastole. In dieser Stellung verharrte es 3 Minuten; alsdann begann es wieder spontan sich zu kontrahieren. D. stieg infolgedessen nach einer Minute auf 21 mm Hg, bei PZ. = 4, PV. = 0,3 ccm, A. = 0,3 gm. Alsdann trat ein eine Minute lang dauerndes Stadium intermittierender Pulse auf, währenddessen D. auf 32 mm stieg. Innerhalb 14 Minuten nach der Entgiftung erreichte das Herz das Maximum der Arbeitsleistung mit 1,64 gm, womit es der Leistung vor dieser letzten Vergiftung gleichkam, allerdings bei einem etwas niedrigeren Blutdruck (32 mm gegenüber 36 mm). In den nächsten 7 Minuten jedoch sank die Arbeitsleistung infolge Verminderung des Einzelpulsvolumens trotz Steigerung von D. = 35 mm auf A. = 1,4 gm herab, hielt sich so 5 Minuten lang bei Vermehrung der Pulsfrequenz auf 18 Schläge, stieg dann noch vorübergehend in den folgenden 10 Minuten auf A. = 1,51 gm, um dann bei nochmaliger Einführung einer Veronallösung von 1,5 Proz. allmählich abzusinken, worauf der Versuch abgebrochen wurde.

Es ist also, wie dieser Versuch beweist, auch bei mehrmaliger Vergiftung des Herzens mit Veronalnatrium erst bei Konzentrationen, wie sie im Tierkörper überhaupt nie in Betracht kommen, nämlich entsprechend 20 bis 30 g pro Kilo Tier möglich, das Herz so zu schädigen, daß es akut seine Funktionen einstellt, und selbst bei diesen Vergiftungen tritt eine sofortige völlige Restitution nach Entgiftung ein. Auffallend ist, was auch in anderen Versuchen zu beobachten war, hier aber besonders deutlich zum Ausdruck kam, die nach der Entgiftung auftretende Steigerung der Funktion über die ursprüngliche Norm.

Es dürften diese Versuche somit beweisen nicht nur, wie gering die Wirkung des Veronals auf das Herz an sich ist, und welche ungeheure Gaben nötig sind, um es in seiner Funktion zu schädigen, sondern auch, daß die durch hoch konzentrierte Lösungen gesetzten Veränderungen keinerlei nachhaltigen Schädigungen des Herzens bedingen, und äußerst schnell sich aus den Geweben auswaschen lassen.

Jedenfalls lehren diese Versuchsreihen am isolierten Froschherzen, daß Konzentrationen, welche, wie oben gezeigt, den Blutdruck beim Frosch in einer Weise herabsetzen, daß eine Restitution nicht mehr möglich ist, Konzentrationen, welche einer Gabe von 0,3 g pro kg Frosch, intravenös gegeben entsprechen, d. h. 0,03 Proz. des Froschgewichtes auf das isolierte Froschherz ohne jeden Einfluß sind. Eine Wirkung wird erst am Herzen bemerkbar, wenn wir Konzentrationen von 0,5 bis 1,0 Proz. anwenden, d. h. die vier bis sechsfache subkutan tödliche Dosis am Frosch ($1,5 \text{ g pro Kilo} = 0,15 \text{ g pro } 100 \text{ g Frosch}$) zur Wirkung bringen. Akute Schädigung aber tritt erst ein, wenn das Veronalnatrium in Konzentrationen auf das Herz einwirkt, die über das Zehnfache dieser Dosis betragen.

Es beweist dies in unzweifelhafter Weise, daß die am lebenden Frosch beobachtete starke Blutdrucksenkung keinesfalls auf einer direkten Schädigung des Herzens beruhen kann, daß das Veronal demnach in erster Linie an einem anderen Teile des Zirkulationsapparates angreifen muß, nämlich an dem Gefäßapparat. Welche Teile es hier sind, auf Grund deren Beeinflussung durch das Veronal die Zirkulationsstörung erfolgt, ob infolge einer Lähmung des Gefäßnervenzentrums oder durch eine direkte periphere Wirkung auf die Gefäße selbst, oder ihre peripheren Nervenapparate, oder endlich durch gleichzeitige Wirkung auf beide Gebiete soll durch die im folgenden Abschnitt mitgeteilten Versuche klargestellt werden.

3. Untersuchung der Veronalwirkung auf die Zirkulation am entherzten künstlich durchbluteten Frosch.

Nachdem im vorhergehenden Abschnitt durch Versuche am isolierten Froschherz festgestellt war, daß das Veronal in den unter den gewöhnlichen Bedingungen der Vergiftung zur Wirkung gelangenden tödlichen Konzentrationen das Herz selbst absolut nicht zu schädigen vermag, mußte nunmehr untersucht werden, in welcher Weise sich die Wirkung auf das Zirkulationssystem unter Ausschluß des Herzens gestaltet. Es wurden zu diesem Zwecke Durchblutungsversuche angestellt nach einer Methode, welche Jacobj¹⁾ zuerst bei seinen Versuchen über die Strychninwirkung benützt hatte und welche dann bei Gelegenheit von Untersuchungen, welche unter seiner Leitung Dr. Golowinski aus Moskau über die Wirkung der Purinkörper ausführte, weiter von J. ausgebildet worden ist.

Im folgenden möge zunächst eine Darstellung des Durchblutungsapparates in seiner jetzigen Form und die von uns geübte Methode der Durchblutung etwas eingehender beschrieben werden, da eine solche Beschreibung noch nicht vorliegt.

Apparat zur Untersuchung der Zirkulation am entherzten Frosch.

Die zur Durchblutung dienende Apparatur besteht, wie die Abbildung III S. 282 zeigt, aus der elektrisch getriebenen Herzpumpe mit den Reservoirs für die Blutflüssigkeit, dem Tischchen mit dem Froschbrett zur Lagerung des Frosches, dem Strommesser zur Bestimmung der ausfließenden Blutmenge und dem Kymographion mit Manometer, Zeitmarke und Marke für den Strommesser.

Als künstliches Herz wurde die von Baglioni s. Z. angegebene sehr sinnreiche Form gewählt, bei welcher durch zwei Elektromagneten die Stempel zweier Pumpen abwechselnd hin- und hergetrieben werden, und die Zahl der Pumpenstöße durch ein in den treibenden Stromkreis eingeschaltetes Metronom reguliert werden kann. Da bei den Untersuchungen Baglionis seinerzeit es auf genaue Messung von Blutdruck, Pulsvolumen und Durchflußgeschwindigkeit nicht ankam, so war die Pumpe, wie sie Spindler & Hoyer in Göttingen lieferte, nicht so eingerichtet, daß man mit ihr quantitativ brauchbare Werte in dieser Richtung, wie wir sie benötigten, erhalten konnte. Es mußte von Jacobj der Apparat deshalb entsprechend umgebaut werden. Da die an dem ursprünglichen Apparat verwandten Kegelventile zur Erzeugung der Stromrichtung nicht genügend sicheren Schluß bewirkten, wurden sie durch Williamsche Membranventile ersetzt, die ineinandergeschoben, unmittelbar an die Pumpenzylinder angeschlossen wurden. Ebenso mußte erreicht werden, daß die Stempel der Pumpen absolut sicher auch bei höherem Druck von 40—50 mm Hg

1) D. Arch. B. 57, p. 399. 1907.

schlossen und keinerlei Änderung des Pulsvolumens zuließen, was bei dem alten Apparat durchaus nicht der Fall war. Es wurde dies dadurch erreicht, daß gläserne Pumpenrohre mit eingeschliffenen Glasstempeln Verwendung fanden, welche eine völlige Gleichmäßigkeit des beim einzelnen Pumpenstoß ausgeworfenen Volumens selbst bei höherem Druck sicherten.

Um auch bei wechselndem Druck das Pulsvolumen immer gesichert gleich groß zu erhalten, wie es für die Messungen unerlässlich war, mußten endlich auch noch die Elektromagneten entsprechend verstärkt werden, so daß sie beim Anziehen mit Kraftüberschuß den Anker an die Arrettierung zum Anschlag brachten, und nun mit den Arrettierungsschrauben wirklich genau das Volumen des einzelnen Pumpenstoßes reguliert werden konnte, was am Baglionischen Apparat nicht möglich war.

Abbildung III. Apparat zur Durchblutung des entherzten Frosches bei gleichzeitiger Bestimmung von Blutdruck und Durchflußgeschwindigkeit, nach Jacobj.

Die beiden Pumpen entnehmen das Blut aus je einem Reservoir, deren eines das normale, das andere das vergiftete Blut enthält. Je nachdem mit normalem oder vergiftetem Blut durchblutet werden soll, wird die eine oder die andere Pumpe eingeschaltet. Es kann aber auch, falls man absolute Sicherheit gleicher Versuchsbedingungen wünscht, mit einer Pumpe gearbeitet und ihr abwechselnd aus den beiden Reservoirn normale und Giftlösung zugeführt werden. Das von der Pumpe ausgeworfene Blut wird dann in die Aorta des nach der weiter unten beschriebenen Methode präparierten Frosches geführt. Aus dem geöffneten Vorhof des Frosches fließt das Blut auf dem mit einem umrandeten Blech bedeckten, schräg gestellten Brettchen durch ein Abflußröhrchen in den schon beim isolierten Herzen verwendeten Strom-

messer, der 1,26 ccm faßt. Von der Hauptleitung der Pumpe zum Frosch geht eine Zweigleitung zum Manometer ab, welches Druck und Pulse auf der Kymographiontrommel verzeichnet, und es befindet sich an dieser Stelle auch ein kleiner Blasenfang. Zu den Schlauchverbindungen wurden stets nur sehr starkwandige Schläuche mit engem Lumen verwandt. Da bei allen diesen Blutdruckversuchen die absolut senkrechte Stellung des Manometers von Bedeutung ist, wurden die Manometer auf kleinen mit zwei Schrauben bequem regulierbaren, von Albrecht in Tübingen hergestellten Stativstangen befestigt und absolut senkrecht eingestellt. Außer der eigentlichen Nullabszisse wurde noch durch eine weitere Feder der vor Einleitung der Gifflösung bestehende Normaldruck aufgezeichnet, so daß man jederzeit imstande war, auf den ersten Blick Veränderungen in der Druckhöhe gegenüber der Norm zu erkennen, ohne jedesmal die Höhe neu messen zu müssen, was für eine schnelle Regulierung der Pulszahl zur Konstanthaltung des Druckes in unseren Versuchen, wie wir sehen werden, unerlässlich ist.

Nach den bisher von Jacoby und unter seiner Leitung angestellten Versuchen beträgt der Blutdruck des Frosches im Mittel 30 mm Hg, die Pulsfrequenz des Frosches ca. 30 Schläge pro Minute. Jeder dieser Pulse fördert etwa 0,1—0,05 ccm Blut, so daß auf eine Marke des Strommessers zu 1,26 ccm etwa 15 Pulse kommen und demnach das Volumen eines Pulses etwa 0,08 ccm, das Volumen pro Minute gegen 2,4 ccm beträgt.

Soll also in die Aorta eines seines Herzens beraubten Frosches die normalerweise vom Herz in das Gefäßsystem geworfene Blutmenge durch die Herzpumpe unter gleichen Verhältnissen des Pulses eingeführt werden, so muß, ehe der Frosch mit dem Pumpwerk verbunden wird, das Volumen der Pumpen so reguliert sein, daß bei einer Einstellung des Metronoms auf etwa 30 Pulse pro Minute und einem Blutdruck von 30 mm Hg die Pumpe bei jedem Puls 0,08 ccm auswirft, d. h. mit 15 Pumpenstößen sich der Strommesser einmal füllt. Sind die Pumpen so eingestellt, so wird, wenn nicht besondere, von der Norm abweichende Verhältnisse im Gefäßsystem des Tieres vorliegen, stets diese in die Aorta eingeführte Normalblutmenge aus den Vorhöfen wieder ausströmen und durch Messung sich kontrollieren lassen. Ist aber die Zufuhr und Abflußmenge bei normalem Gefäßapparat gleich, so werden Ödeme nicht auftreten. Das Tier ist dann einem normal von seinem Herzen durchbluteten, hinsichtlich seiner Zirkulation, als annähernd gleich zu betrachten.

Präparation des Frosches.

Nach einem Hautschnitt wie bei der Präparation zur Blutdruckbestimmung wird das Sternum in der Medianlinie gespalten, ebenso die Bauchdecken bis zur Symphyse. Nahe dieser wird je ein auf den Mediansehnitt senkrechter Querschnitt durch die Bauchdecke nach den beiden Seiten gemacht, die soweit nach hinten reichen müssen, daß Taschen, in denen das abfließende Blut sich stauen könnte, vermieden werden. Nach Eröffnung des Herzbeutels in allen Richtungen wird wie bei der Präparation des Herzens für den Williamschen Apparat eine Schlinge um den Bulbus Aortae zum Einbinden der Kanüle gelegt. Alsdann faßt man den Ventrikel an der Spitze mit der Pinzette und schneidet ihn mit der Schere in der

Längsrichtung ein, worauf die vorn etwas schräg abgeschliffene, mit Hirudin gefüllte Glaskanüle durch den eröffneten Ventrikel in den Aortenbulbus so eingeführt wird, daß aus ihrer Öffnung die Flüssigkeit gleichmäßig in beide Aorten sich verteilen kann, und in dieser Stellung mit der gelegten Fadenschlinge gut fixiert. Zum Schluß werden die Vorhöfe durch einen Scherenschnitt eröffnet, damit das Venenblut völlig ungehinderten Abfluß hat. Nachdem, eventuell mittelst einer Borste, welche in den Bulbus Aortae eingeführt und hier gedreht ist, die dort befindlichen Septa, welche den Strom behindern können, entfernt sind, wird die Kanüle völlig mit Hirudin gefüllt, und es kann nun der Frosch an den Apparat angesetzt werden, wobei vor allem darauf zu achten ist, daß keine Luftblasen in die Kanüle eindringen.

Zur Durchblutung verwendeten wir anfangs dieselbe Nährflüssigkeit wie zu den Versuchen am isolierten Froschherz. Es zeigte sich jedoch, daß, sei es, weil die Isotonie gegenüber den Geweben doch nicht die gleich vollkommene wie beim Herzen ist, sei es, daß die Gummilösung in ihrer Viskosität sich doch anders als Blut verhält, bei länger dauernden Versuchen regelmäßig etwas Ödem auftrat. So sahen wir uns denn genötigt, bei diesen Versuchen Blut zu verwenden und bedienten uns dabei des Kalbsblutes, das defibriniert und gut koliert, kurz vor dem Gebrauch in dem bekannten Verhältnis 1 : 2 mit 0,7 proz. Kochsalzlösung verdünnt wurde. Nach nochmaliger sorgfältiger Filtration wurde die Blut mit Sauerstoff imprägnierte Blutmischung in die Reservoirs gebracht und auch während des Versuchs in diesen durch beständiges Durchleiten kleiner Sauerstoffbläschen stets völlig arterialisiert gehalten.

Nach der Präparation befinden sich die Gefäße des Frosches offenbar stets in einem gewissen, durch die mangelnde Zirkulation bedingten Kontraktionszustand. Man darf daher nicht sofort die oben angegebene volle normale Menge des Blutes in das Gefäßsystem hineinwerfen. Es ist vielmehr nötig, das Metronom zunächst statt 30 nur etwa 15—20 Schläge pro Minute machen zu lassen und diese Frequenz erst nach und nach innerhalb einer Viertelstunde zu steigern, so daß der Blutdruck allmählich die Höhe von ca. 30 mm Hg erlangt. Auf dieser Höhe wird dann während des ganzen Versuches der Druck gehalten, indem man, sobald er infolge vermehrter Stromgeschwindigkeit durch Erweiterung der Gefäße sinkt, die Pulszahl am Metronom steigert, wenn er aber über 30 mm Hg steigt, infolge Verengung der Gefäße die Pulszahl mittels des Metronoms herabsetzt, so daß das Metronom gewissermaßen die Funktion von Accelerans und Vagus am lebenden Herzen übernimmt. Es muß dabei aber immer darauf geachtet werden, daß die in das Gefäßsystem hineingepumpte Blutmenge auch in der gleichen Zeit wieder abfließt. Wird in dieser Weise verfahren, so läßt sich aus der zur Erhaltung des normalen Blutdruckes nötigen Vermehrung oder Verminderung der Pumpenstöße, da ja das Volumen des einzelnen Pumpenstoßes stets gleich bleibt, die mit der Pulszahl proportional wachsende oder abnehmende Menge des durch die Gefäße getriebenen Flüssigkeitsvolumens bestimmen und so ein Bild von der Erweiterung, resp. Verengung der Gefäße, d. h. von dem Gesamtgefäßquerschnitt gewinnen, der dann proportional dem in der Zeiteinheit durchgeflossenen Volumen, resp. der Pulszahl sein muß.

Versuche am entherzten Frosch.

Die unter Benutzung der beschriebenen Methode angestellten Versuche ergaben übereinstimmende, nur quantitativ je nach der Größe der angewandten Dosis wechselnde Resultate. Die niedrigste in unseren Versuchen zur Anwendung gebrachte Konzentration von 0,05 Proz. Veronalnatrium-Blutmischung, entsprechend einer Gabe von 0,005 g pro kg Frosch oder 0,05 g pro 100 g Blut des Frosches, dieses gleich ein Zehntel des Tieres gesetzt, ließ keinerlei Wirkung erkennen, obgleich die ersten narkotischen Erscheinungen am Tier sich in einer Aufhebung des Augenreflexes zeigten. Weder Blutdruck, noch das in der Minute ausfließende Volumen änderten sich über die auch bei Normalversuchen auftretenden geringen Schwankungen hinaus. Anders bei Durchblutung mit höher konzentrierten Veronallösungen, wie sie die Versuche, welche durch die beistehende Abbildung in einigen Kurven veranschaulicht sein mögen, wiedergeben.

Am 17. II. 1911 wurde eine männliche Temporaria von 40 g mit einer 0,1proz. Lösung durchblutet. Bei der normalen Durchblutung war PZ. = 30, D. = 35 mm Hg, MV. = 2,2 ccm. 11 Uhr 06 wurde die Giftlösung eingeschaltet. In den ersten Minuten war darauf keine wesentliche Veränderung zu verzeichnen. Nach 13 Minuten jedoch, also 11 Uhr 19, als das Tier auf Kneifen schwächer reagierte, trat eine Gefäßerschaffung ein, infolge deren die Pulszahl, wollte man den Blutdruck auf derselben Höhe halten, vermehrt werden mußte, und zwar von 30 auf 37 Pulse. 11 Uhr 25 war die Erschlaffung noch stärker, so daß 50 Pulse notwendig waren. Zugleich stieg MV. auf 3,7 ccm. Nachdem dieses Maximum erreicht war, machte sich in dem Gefäßsystem eine geringe Kontraktion geltend, so daß es 11 Uhr 27 möglich war, PZ. auf 45 ohne Veränderung von D. herabzusetzen. Jedoch 30 Minuten nach der Vergiftung erschlafften wieder die Gefäße ein wenig, so daß PZ. von 45 auf 47,5 erhöht werden mußte. Trotzdem es damit gelang, das Absinken des Blutdrucks zu verhindern, sank das ausfließende Volumen etwas, was auf die Gefahr des Ödems hinwies. Da das Tier immer noch ab und zu spontane Bewegungen machte, die Dosis also offenbar zur Erzielung einer Vollnarkose zu gering war, wurde 11 Uhr 45, 40 Minuten nach der Vergiftung, das normale Blut wieder eingeleitet. Aus Versehen wurde zugleich die Pulszahl noch erhöht, was eine sofortige Blutdrucksteigerung zur Folge hatte. 4 Minuten nach der Entgiftung reagierte das Tier auf Kneifen ganz prompt und machte von da ab lebhaft spontane Bewegungen. 11 Uhr 52 genügten bereits 35 Pulse, 11 Uhr 56, als das Tier spontan atmete, 28 Pulse, um den Blutdruck auf 37 mm Hg. zu halten. Somit war sowohl die Pulszahl als auch das Volumen MV. = 2,0 etwas unter die ursprüngliche Norm gesunken, keineswegs aber so tief, daß wir berechtigt wären, von einer Überkompensation zu sprechen. Es hatte sich aber innerhalb von 10 Minuten eine völlige Wiederherstellung des alten Zustandes in der Gefäßweite eingestellt.

Bei einem Blutgemisch mit 0,25 Proz. Gehalt an Veronalnatrium, wie es in einem Versuch am 15. II. 1911 (vergl. Abb. IV, Kurve 1) bei einer männ-

lichen Temporaria von 45 g durchgeleitet wurde, gestaltet sich das Bild schon anders. Der Blutdruck hielt, solange mit unvergifteter Lösung durchblutet wurde, von 10 Uhr 25 bis 10 Uhr 40, bei einer Pulszahl pro Minute $PZ. = 20$ eine durchschnittliche Höhe von D. 32 mm Hg ein, das in der Minute ausfließende Volumen VM. betrug 1,7 bis 1,8 ccm. Zwei Minuten nach dem Einschalten der 0,25proz. Giftmischung sank der Blutdruck mit einem Schlage so rapid, daß, um ihn auf der ursprünglichen

Abbildung IV. Entherrter Frosch.

Kurven, die Wirkung des Veronals auf die Gefäße des Frosches bei erhaltenem (links) und zerstörtem Zentralnervensystem (rechts) zeigend, an der Hand der Pulszahl und des Durchflußvolumens bei gleichem Druck zeigend.

Höhe zu halten, eine Vermehrung der Pulszahl notwendig war, die nach 10 Minuten mehr als das Doppelte der ursprünglichen Zahl betrug, nämlich 52 gegenüber 20. Dementsprechend stieg auch das Volumen pro Minute von 1,8 auf 5,2 ccm und die Arbeitsleistung der Pumpe von 0,75 gm auf 2,25 gm, also um das Dreifache. Dabei machte das Tier noch spontane Bewegungen als Beweis dafür, daß eine tiefe Narkose noch nicht eingetreten war. Während nun das ausfließende Volumen sofort wieder zu sinken begann, mußte die Pulszahl noch 5 Minuten auf derselben Höhe gehalten werden, um den Druck nicht sinken zu lassen. Inzwischen war das Tier so weit narkotisiert, daß die Reflexe verspätet eintraten. Um 11 Uhr zeigten die enorm erschlafften Gefäße das Bestreben, sich wieder zu kontrahieren; der Blutdruck stieg, man mußte also die Pulsfrequenz herabsetzen. 19 Minuten nach Eintritt der Wirkung hielten schon 37 Pulsschläge wieder die ursprüngliche Druckhöhe bei einem Volumen von 2,75 ccm aufrecht. Schon eine geringe Vermehrung der Pulschläge (auf 40) ließ den Blutdruck höher steigen. Da nach dieser Zeit die Reaktion des Tieres auf Kneifen nur noch eine minimale war, wurde 30 Minuten nach der Vergiftung die normale Blutmischung eingeschaltet. Kaum waren 3 Minuten verflossen, so waren die Verhältnisse wieder so, wie sie vor der Vergiftung bestanden hatten, d. h. 20 Pulsschläge hielten bei einem Volumen pro Minute von 1,9 ccm die alte Druckhöhe von 32 mm Hg fest. Die Arbeit der Pumpe betrug wieder wie ursprünglich 0,75 gm in der Minute.

Im Prinzip dasselbe Resultat ergaben die Versuche mit höherem Veronalkonzentrationen. Am 15. II. 1911 (vgl. Abb. IV Kurve 2) wurde eine männliche *Temporaria* von 50 g Gewicht zuerst mit normaler Blutmischung durchblutet. 12 Uhr 20 PZ. = 19,5, VM = 1,8 ccm, D. = ca. 38 mm. Dazu war seitens der Pumpe eine Arbeitsleistung A = ca. 0,9 gm pro Minute nötig. 12 Uhr 25 wurde eine 0,5proz. Veronalnatriumbuttmischung eingeschaltet. 12 Uhr 29 ist PZ. = 42,5 nötig, um D. = 38 mm zu halten. Das Tier zeigte schon die ersten narkotischen Erscheinungen in Form verspäteter Reaktion auf Kneifen. 12 Uhr 34 war die Höhe der Gefäßerschaffung erreicht: PZ. = 65 nötig, also mehr als das Dreifache der ursprünglichen, VM. = 6,2 ccm, somit ebenfalls mehr als das Dreifache des früheren. Dabei war A. der Pumpe von 2,3 gm nötig. Wiederum konnte nach diesem Maximum die Pulszahl reduziert werden; 12 Uhr 40, also 15 Minuten nach Einschalten der Gifflösung, genügen schon 62 Pulse, den Druck bei MV. = 5,5 ccm hoch zu erhalten. Jetzt war das Tier völlig reaktionslos. Trotzdem war nach weiteren 10 Minuten 12 Uhr 50 bei Pz. = 45 und MV. = 4,7 ccm der Druck auf 40 mm Hg zu halten. Nach der 12 Uhr 50 eingeleiteten Entgiftung sank das Volumen rasch, während die Pulszahl noch einmal um 5 Pulse gesteigert werden mußte. 12 Uhr 52 zeigte das Tier schon wieder Andeutung von Reaktion auf Kneifen, 1 Uhr 5 reagierte es prompt und bewegte sich 1 Uhr 9, also 20 Minuten nach der Entgiftung, spontan und sehr lebhaft. Damit genügten auch schon 32 Pulse zu einer Druckhöhe von 38 mm, und es war MV. = 3,0 ccm. Eine weitere Verminderung der Pulszahl war in der Folge nicht mehr möglich, da offenbar das Tier durch die Vergiftung schwer geschädigt war. Es entspricht das durchaus dem Befund bei der Blutdruckbestimmung, wo bei einer Gabe von 0,5 g pro kg Körpergewicht

in die Vene, d. h. 0,5 Proz. ins Blut (dieses = $\frac{1}{10}$ Körpergewicht) trotz völligen Schwindens der Narkose, eine Restitution des Blutdrucks nicht mehr eintrat.

Dieselben Wirkungen zeigte ein Durchblutungsversuch an einer 40 g schweren männlichen Temporaria am 14. II. 1911 mit einer 1proz. Veronalnatrium-Blutmischung (vgl. Abb. IV Kurve 3). Es war normal D. = 36 mm Hg; PZ. = 15, MV. = 1,3 ccm und A. = 0,6 gm. 10 Uhr 30 wurde die 1proz. Giftlösung zugeleitet. Schon 10 Uhr 35 war der Höhepunkt der Gefäßerschaffung erreicht, welche 2 Minuten lang anhielt. Es betrug in diesem Stadium Pz. = 48, also wiederum mehr als dreimal so viel wie ursprünglich notwendig war, um D. = 36 mm festzuhalten. Dabei betrug MV = 4,3 ccm gegenüber 1,3 normal, und es war A. = 2,1 gm. Die Reaktion des Tieres war dabei minimal, die Narkose also tief. 10 Uhr 37 mußte, um eine Blutdrucksteigerung zu verhindern, die Pulszahl reduziert werden, so daß 10 Uhr 40 Pz = 45, 10 Uhr 45 auf 25 herabgesetzt wurde und dabei MV = 2,0 ccm sank, bei A. = 0,9 gm. 10 Uhr 52 genügte schon PZ. = 22,5 Pulse zur Einstellung der Druckhöhe, 10 Uhr 58 wurde wieder die Normallösung eingeschaltet, welche mit PZ. = 22,5, MV. = 1,6 ccm bei A. = 0,75 gm den Druck auf einer Höhe von 32 mm Hg hielt. Auch in diesem Falle war also eine völlige Wiederherstellung der Verhältnisse, wie sie vor der Vergiftung bestanden hatten, nicht mehr möglich gewesen. Allerdings war hier auch eine Erholung von der Narkose nicht mehr eingetreten.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich somit übereinstimmend folgendes:

1. Bei Durchblutung mit einer Veronalnatriumblutmischung wächst die Durchflußgeschwindigkeit, d. h. es erweitern sich die Gefäße bereits, wenn dieselbe in 100 ccm = 0,1 g, d. h. 0,1 Proz. Veronal enthält.

2. Bei solchen wirksamen Gaben erschläfft mit dem Eintritt der narkotischen Erscheinungen das Gefäßsystem innerhalb weniger Minuten sehr stark, so daß eine bedeutende Steigerung der Zahl der Pumpenpulsstöße notwendig wird, wenn der Blutdruck auf der ursprünglichen Höhe gehalten werden soll.

3. Diese Pulsbeschleunigung betrug bei unseren Versuchen bei einer Konzentration von 0,1 Proz. 66,6 Proz.,

"	"	0,25	"	160	"
"	"	0,5	"	220	"
"	"	1,0	"	220	"

4. Infolge von Gefäßerschaffung steigt auch das in der Minute das Tier durchströmende Blutvolumen und zwar

bei 0,1 Proz.	um	97 Proz.,
" 0,25	"	171
" 0,5	"	226
" 1,0	"	250

Die zwischen diesen und den vorangehenden prozentigen Werten bestehenden Differenzen beruhen vermutlich auf kleinen Unregelmäßigkeiten des Abflusses, welche sich nicht völlig beseitigen lassen.

5. Auf die anfängliche hochgradige Erschlaffung der Gefäße folgt eine Verengerung derselben, welche prozentual um so größer ist, je stärker, entsprechend der angewandten Veronaldosis die Erschlaffung war. Es dürfte dies auf Kompression durch Transsudat beruhen (vergl. Thl. III p. 301 u. 306).

6. Bei niedrigen Konzentrationen tritt nach der Entgiftung eine völlige Wiederherstellung der ursprünglichen Verhältnisse ein, bei hohen Konzentrationen (über 0,25 Proz.) verharren die Gefäße in einem gewissen Zustand der Erschlaffung, der wohl von der Narkose des Zentrums abhängt, wie wir später sehen werden.

Ein Vergleich der eben zusammengestellten Resultate mit dem am isolierten Herzen gewonnenen lehrt, daß die Wirkung des Veronals auf den Zirkulationsapparat in den Konzentrationen, die normalerweise zur Wirkung gelangen, ausschließlich das Gefäßsystem, betrifft und zwar derart, daß schon kleine Gaben eine ausgesprochene, große Gaben eine ganz außerordentlich hochgradige Erschlaffung der Gefäße herbeiführen. Es kann nun eine solche allgemeine Erschlaffung der Gefäße auf Lähmung des Gefäßnervenzentrums beruhen, oder aber auch ihren Grund in einer peripheren Beeinflussung des Gefäßapparates selbst, der in ihrer Wand gelegenen Muskeln, eventuell der Nervenendapparate in denselben haben, und so entstand die weitere Frage, welches dieser beiden Gebiete es sei, das durch das Veronal getroffen wird. Ob der gesamte Effekt auf einer Lähmung nur des Gefäßnervenzentrums beruht, oder ob periphere Wirkungen auf die in der Gefäßwand liegenden Teile mit in Frage kommen und in welchem Umfang. Zur Beantwortung dieser Frage wurden weitere Versuche angestellt, bei denen in derselben Weise die Zirkulation am entherzten Frosche untersucht wurde wie in den vorhergehenden. Nach Feststellung der Veronalwirkung bei normal erhaltenem Zentralnervensystem aber wurde hier der Versuch nach Zerstörung desselben wiederholt. Betraf die Wirkung des Veronals das Gefäßnervenzentrum allein, so konnte nach Zerstörung des gesamten Zentralnervensystems eine Erschlaffung der Gefäße auf Veronal nicht mehr eintreten. Wirkte das Veronal dahingegen auch auf Teile außerhalb des Zentralnervensystems, z. B. direkt auf die Gefäßwand ein, so konnte auch an den ihres Tonus vom Zentrum aus beraubten Gefäßen noch eine weitere Erschlaffung durch das Veronal bewirkt werden und sich eventuell nachweisen lassen. Es war dann möglich,

einen Einblick zu gewinnen, inwieweit der Gesamteffekt von der zentralen Lähmung, inwieweit von einer Beeinflussung peripherer Apparate abhängt.

Unsere Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß die Tiere zuerst mit normaler Blutmischung durchblutet und dabei die verschiedenen, den Querschnitt des Gefäßsystems charakterisierenden Werte verzeichnet wurden. Alsdann wurde den Tieren mit einer heißen Nadel das Zentralnervensystem ausgebohrt und zunächst wiederum normal durchblutet. In den ersten Versuchen wurde sofort mit derselben Pulszahl und demselben Volumen wie vor der Zerstörung des Zentralnervensystems gearbeitet. Da jedoch offenbar infolge der Operation, die Gefäße sich zunächst noch in einem Kontraktionszustand befinden, trat regelmäßig Oedem auf. Als jedoch die Tiere dann einige Zeit nach der Operation in Ruhe liegen gelassen worden waren und dann mit kleiner Pulszahl begonnen wurde, ließ sich das Oedem stets vermeiden. Es zeigte sich, daß auch nach der Zerstörung des Zentralnervensystems eine der ursprünglichen annähernd gleiche Pulszahl den ursprünglichen Druck zu halten imstande war; nur mußte oft längere Zeit gewartet werden, bis dieser erreicht wurde, eventuell auch die zu hoch eingestellte Pulszahl wieder vermindert werden. Es handelt sich hier wohl um eine vom Zentrum unabhängige Regulierung des Sympathicus. Waren dann wieder konstante Werte erreicht, so wurde in derselben Weise wie in den Versuchen mit erhaltenem Zentralnervensystem verfahren.

In zwei Versuchen wurde sowohl mit als ohne Zentralnervensystem vergiftet.

Um sicher zu gehen, daß in jedem Fall das Zentralnervensystem wirklich ganz zerstört war, wurde nach Schluß des Versuchs regelmäßig der Rückenmarkskanal und der Schädel geöffnet. Die Zerstörung war, wie sich zeigte, jedesmal eine vollständige gewesen. Um diese Versuche mit den vorhergehenden vergleichen zu können, wurden wieder dieselben Konzentrationen von Veronal angewandt.

Bei dem schon oben genannten Versuch vom 24. Februar 1911 mit einer 0,05 prozentigen Veronalblutmischung wurde, nachdem die Durchblutung mit dem erhaltenen Zentralnervensystem keine Wirkung hatte erkennen lassen, das Zentralnervensystem zerstört und aufs neue mit einer gleich konzentrierten Lösung durchblutet, auch diesmal ohne Erfolg.

Man ist daher berechtigt, diese Konzentration als überhaupt auf das Gefäßsystem unwirksam zu betrachten.

Als ebenso unwirksam auf das des Nervenzentrums beraubte

Gefäßsystem beim Frosch erwies sich eine Konzentration von 0,1 Proz. (vgl. Abbildg. IV, Kurve 6, 4 h 40). Vergleicht man damit die oben beschriebenen Versuche, so ist dies besonders bemerkenswert, da bei erhaltenem Zentralnervensystem die Erschlaffung der Gefäße durch Veronal in 0,1 prozentiger Konzentration bereits eine Erhöhung der Pulszahl um 66 Proz. des Volumens in der Minute von 97 Proz. verlangt hatte, wenn der Blutdruck gleichbleiben sollte; mithin dort eine geringe Erschlaffung auftrat, die hier nicht zu konstatieren war, was darauf deuten könnte, daß bei dieser Konzentration die Wirkung lediglich von der zentralen Lähmung abhängt, und eine Beteiligung peripherer Apparate zunächst noch nicht in Frage kommt.

Eine sichere Wirkung des Veronals auf die Zirkulation des Frosches ohne Zentralnervensystem wurde bei einer Durchströmung mit einer 0,25 prozentigen Giftlösung erzielt, wie sie Abbildg. IV Kurve 4 zeigt, bei welcher Pz. um 250 Proz., V. um 270 Proz. gegen die Norm steigt und das folgende Protokoll eines am 7. III. 11 angestellten Versuches mit geringerem Erfolg veranschaulicht.

Es wurde zu dem Versuch am 7. III. 1911 eine männliche 40 g schwere Temporaria verwendet, bei welcher nach der Zerstörung des Zentralnervensystems zur Erhaltung von D. = 30—35 mm Hg. PZ. = 21—24 nötig war. In einer Konzentration von 0,1 Proz. war Veronalnatrium ohne Wirkung geblieben. Nachdem daraufhin wieder 30 Minuten lang eine unvergiftete Blutmischung eingeleitet worden war, wurde 6 Uhr 10 mit einer 0,25 proz. Lösung vergiftet. Schon 6 Uhr 15 mußte PZ. von 21,5 auf 28 erhöht werden, während MV. von 1,25 auf 1,9 ccm stieg. 15 Minuten nach Beginn der Vergiftung betrug PZ. = 30, war also gegenüber der Norm um 39,5 Proz. vermehrt. Das MV. erreichte sein Maximum erst nach 25 Minuten mit 2,0 ccm, also einer Steigerung um 60 Proz. Während MV. sich auf dieser Höhe hielt, konnte in der Folge die PZ. von 30 auf 29 vermindert werden, ohne daß der Blutdruck sank. Nachdem die Giftlösung 30 Minuten lang eingewirkt hatte, wurde wieder normale Blutmischung eingeführt. 10 Minuten später hielt PZ. = 22,5 mit MV. = 1,65 den Druck fest. Nach 25 Minuten waren die ursprünglichen Werte wieder erreicht.

Der folgende Versuch ist der einzige, der an einer weiblichen Temporaria ausgeführt wurde. Dieselbe wog 60 g und war laichig. Vielleicht beruht auf einer damit verbundenen Schläffheit der Gefäße der starke Auschlag nach Einführung des Veronals. Bei dem Tier war 4 Uhr 40 das Zentralnervensystem zerstört worden und durch allmähliches Steigern der Pulszahl auf 18 Pulse, der Blutdruck auf 35 mm gebracht worden. Das MV. betrug 1,25 ccm. 5 Uhr 20 wurde die 0,25 proz. Veronalnatriumlösung eingeschaltet. 5 Uhr 25 konnte nur PZ. = 46 den Blutdruck auf der Höhe von 34 mm halten; 5 Uhr 30 bedurfte es dazu schon PZ. = 53. Das Maximum der Erschlaffung war 5 Uhr 35, also nach 15 Minuten erreicht. PZ. = 69,5, MV. = 4,65 ccm. Es war also eine Vermehrung der Pulszahl gegenüber der Norm um rund 250 Proz. nötig gewesen, eine Steigerung

des Volumens um 270 Proz. 5 Uhr 40 wurde normale Blutmischung zugeführt, 5 Uhr 42 konnte die Pulszahl auf 60, 5 Uhr 45 auf 48,5 vermindert werden. 5 Uhr 50 flossen 2,25 ccm bei einer Pulsfrequenz von 34,5 aus. 6 Uhr 10 waren die Verhältnisse wieder denen vor der Vergiftung gleich.

Wieder an einer männlichen *Temporaria* wurde am 8. III. 1911 (vgl. Abb. IV Kurve 5) ein Versuch angestellt mit einer Konzentration von 0,5 proz. Veronalnatrium. Vor der Zerstörung des Zentralnervensystems war $D. = 30$ mm Hg. Auf dieser Höhe verharrte er bei $PZ. = 28-29$ und $MV. = 2,5$ ccm. Nach der Zerstörung des Zentralnervensystems sank bei gleicher Pulszahl der Blutdruck sowie das Volumen. Infolgedessen war es vorübergehend notwendig, die Pulszahl ziemlich erheblich, nämlich von 29 auf 37 zu steigern, wenn der ursprüngliche Blutdruck bestehen sollte. Nach 40 Minuten jedoch konnte sie wieder auf nahezu die ursprüngliche Frequenz erniedrigt werden. Bei Einleitung der Veronallösung war $D = 29$ mm Hg, $PZ. = 32$, $MV. = 2,5$ ccm. Nach 7 Minuten war schon das Maximum der Gefäßerweiterung eingetreten, infolgedessen wurde bei $D. = 30$ mm Hg, wurde $PZ. = 43$, d. h. eine Steigerung um $34\frac{1}{2}$ Proz. notwendig. Zugleich war auch das $MV.$ mit 3,75 ccm auf dem Maximum angelangt, was eine Durchflußvermehrung um 50 Proz. bedeutete. Auch hier trat auf diese maximale Erweiterung eine Tendenz zur Verengerung der Gefäße auf. Dies machte sich dadurch geltend, daß 20 Minuten nach der Vergiftung bei $PZ. = 37,5$, $MV. = 3,1$ ccm den Druck auf 30 mm hielten. Nach einer 23 Minuten dauernden Vergiftung wurde wieder die Normallösung eingeschaltet, welche so rasch entgiftete, daß nach 2 Minuten bereits $PZ. = 32,5$, nach 22 Minuten $PZ. = 31$ mit $MV. = 2,6$ ccm den Blutdruck auf 30 mm hielten.

Als höchste Konzentration wurde eine 1 proz. Lösung verwendet. Der Frosch, an welchem am 6. III. 1911 der betreffende Versuch angestellt wurde, wog 45 g. Er hatte $D. = 36$ mm Hg bei $Pz. = 19$ und $MV. = 1,10$ ccm. Nach Zerstörung des Zentralnervensystems änderten sich diese Werte nur vorübergehend in der Weise, daß zur Erhaltung desselben eine höhere Pulsfrequenz nötig war. 25 Minuten nach der Zerstörung war bei $PZ. = 18$, $MV. = 0,8$ ccm, $D. = 37$ mm. Nun wurde vergiftet und zwar mit einer 1 proz. Veronalnatriumblutmischung. Nach 5 Minuten mußte die Pulszahl um 4 Pulse, nach 10 Minuten um weitere 2 Pulse gesteigert werden, wobei das Maximum nach 15 Minuten mit $PZ. = 28$, also einer Steigerung um 57 Proz. erreicht wurde. Dementsprechend stieg auch das $MV.$ von 0,8 auf 1,4 ccm, also um $72\frac{1}{2}$ Proz. Wiederum konnte nach dieser Höchststeigerung bei gleichbleibendem Blutdruck die Pulszahl vermindert werden, so daß 30 Minuten nach Einleitung der Gifflösung bei $PZ. = 25$ und $MV. = 1,3$ ccm der Druck sich hielt. Nach 35 Minuten wurde entgiftet, und 15 Minuten später genügten für $D. = 36,5$ mm, $PZ. = 20$ und $MV. = 0,9$ ccm.

In Beziehung auf die Zahlenwerte stimmt mit diesem Versuch ein anderer nicht ganz überein. Einem Tier, das auf 0,1 Proz. nach Zerstörung des Zentralnervensystems nicht reagiert hatte, wurde eine Stunde später aufs neue und zwar mit einer 1 proz. Lösung durchblutet (vgl. Abb. IV. Kurve 6). Die dabei nötige Höchststeigerung betrug 161 Proz. für die

Pulszahl, 238 Proz. für das Volumen. Es ist schwer zu sagen, worauf dieser verschiedene Effekt beruht, ob auf einer verstärkten Wirkung nach der vorherigen Vergiftung, ob auf einer größeren Empfänglichkeit des nur 35 g schweren, minder kräftigen Tiers im Gegensatz zu dem 45 g wiegenden muskulösen vorerwähnten.

Jedenfalls geht aus den mitgeteilten Versuchen hervor, daß nach Zerstörung des gesamten Zentralnervensystems, also auch der zentralen Gefäßnervenapparate eine Wirkung des Veronals auf die Gefäße noch vorhanden ist, welche aber geringer zu sein scheint, als bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum.

Wenn wir uns die prozentualen Werte vergegenwärtigen, die sich hinsichtlich der maximalen Vermehrung von Pulszahl und Volumen pro Minute in den von uns dargestellten Versuchen ergeben haben, und dabei die gelegentlich höhere Werte ergebenden Versuche nach zerstörtem Nervensystem als nicht ins Bild passend und deshalb möglicherweise unzutreffend und unsicher zunächst ausschalten. (Diese Werte sind in Klammern beigefügt), so ergibt sich:

1. bei einer Konzentration von 0,1 Proz.
das Maximum der Pulsbeschleunigung bei erhaltenem
Gefäßnervenzentrum 66,6 Proz.,
bei zerstörtem Gefäßnervenzentrum 0,0 Proz. (Vers. 17. III. 11
Pbeschl. 76 Proz.).
Das Maximum des Volumens pro Minute
bei erh. Gefäßnervenzentrum 97 Proz.,
bei zerst. Gefäßnervenzentrum 0 Proz. (Vers. 17. III. 11., 62 Proz.)
2. bei einer Konz. von 0,25 Proz.,
D. M. d. Pulsbeschl.
bei erh. Gefn.-zentr. 160 Proz.,
bei zerst. Gefn.-Zentr. 39,5 Proz., (250 Proz.)
D. M. d. Volumens
bei erh. Gefn.-Zentr. 171 Proz.,
bei zerst. Gefn.-Zentr. 60 Proz., (270 Proz.)
3. bei einer Konz. v. 0,5 Proz. (Es wurde hier nur 1 Versuch an-
gestellt.)
D. M. d. Pulsbeschl.
bei erh. Gefn.-Zentr. 220 Proz.
bei zerst. Gefn.-Zentr. 34 Proz.
D. M. d. Volumens
bei erh. Gefn.-Zentr. 226 Proz.,
bei zerst. Gefn.-Zentr. 50 Proz.

4. bei einer Konz. von 1,0 Proz.

D. M. d. Pulsbeschl. b. erh. Gefn.-Zentr. 220 Proz.,

" " " " b. zerst. Gefn.-Zentr. 57 $\frac{1}{2}$ Proz. (161 Proz.)

D. M. d. Volumens

bei erh. Gefn.-Zentr. 250 Proz.,

bei zerst. Gefn.-Zentr. 72 $\frac{1}{2}$ Proz. (238 Proz.).

Zwar läßt sich das Verhältnis, in welchem am Gesamteffekt des Veronals auf den Zirkulationsapparat die zentrale und periphere Wirkung beteiligt sind, aus unseren Versuchen nicht in gesicherter Weise zahlenmäßig fixieren, aber soviel ist sicher, daß der Effekt bei zerstörtem Gefäßnervenzentrum stets ein erheblicher ist. Daraus folgt einerseits, daß das Veronal eine Erschlaffung der Gefäße offenbar unabhängig vom Gefäßnervenzentrum hervorruft; ob diese stärker oder schwächer als bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum ist, läßt sich mit Sicherheit auf Grund unserer Versuchsergebnisse noch nicht entscheiden. Sichergestellt aber ist, daß das Veronal auch auf periphere Apparate direkt einwirkt, sei es auf die Muskeln oder Nervenenden in der Gefäßwand, sei es auf das sympathische Nervensystem oder auf die Kapillaren und hierdurch unabhängig von der zentralen Wirkung, eine Gefäßerweiterung peripher hervorruft.

Abgesehen von der Intensität der Wirkung ist zwischen dem Verlauf der Vergiftung bei Fröschen mit erhaltenem Zentralnervensystem oder mit zerstörtem kein Unterschied zu bemerken, abgesehen davon, daß bei den letzteren durch Entgiftung bei jeder Konzentration eine Restitution der Verhältnisse vor der Entgiftung erfolgt, während wir in den Versuchen mit intaktem Zentralnervensystem bei Konzentration über 0,25 Proz. eine solche nicht mehr erhalten konnten. Man ist daher wohl berechtigt, die bei den betreffenden Tieren fortdauernde Gefäßerschlaffung auf eine nicht so schnell erfolgende Restitution des Gefäßnervenzentrums zurückzuführen, während aus den peripheren Apparaten wie beim Herzen eine Auswaschung des Giftes sogleich erfolgt. Es mag das vielleicht auch mit dem Teilungskoeffizient zusammenhängen, welcher das Veronal im Zentralnervensystem länger haften läßt.

Fassen wir zum Schluß die Resultate aus unseren Versuchen am Frosch über die Beeinflussung seiner Zirkulation durch das Veronal zusammen, so ergibt sich:

1. Bei intravenöser Injektion von Veronalnatrium sinkt der Blutdruck bei Fröschen und zwar tritt bis zu einer Dosis von 0,2 g Veronalnatrium per kg Körpergewicht Erholung, d. h. Wiederanstieg

des Blutdruckes ein, bei höheren Gaben bleibt die Blutdrucksenkung bestehen.

2. Das isolierte Froschherz zeigt bei einem Gehalt der Nährflüssigkeit an Veronalnatrium bis zu 0,3 Proz. keine Wirkungen. Die auf das isolierte Froschherz eben wirksame Konzentration liegt zwischen 0,4 und 0,5 Proz. Akute Schädigung des Herzens tritt erst bei Konzentration über 1 Proz. ein.

3. Bei der künstlichen Durchblutung des Frosches mit intaktem Zentralnervensystem tritt bei einem Gehalt der Durchblutungsflüssigkeit an Veronalnatrium von 0,05 Proz. keine Wirkung auf. Die eben wirksame Konzentration ist 0,1 Proz.

Die Wirkung besteht in einer Gefäßerweiterung, die sich durch Blutdrucksenkung beim entherzten, künstlich durchbluteten Frosch zeigt und durch Steigerung der Pulsfrequenz an der Pumpe in einer diese Senkung kompensierenden Vermehrung des in das Tier gepumpten und aus den Venen ausfließenden Blutvolumens kundgibt.

Bis zu einer Konzentration von 0,25 Proz. kann durch nachfolgende Durchblutung mit Normalblut das ursprüngliche Stromverhältnis wieder hergestellt werden, bei höheren Konzentrationen bleibt ein gewisser Grad von Gefäßerweiterungen bestehen.

4. Bei der künstlichen Durchblutung nach Zerstörung des Zentralnervensystems tritt gleichfalls eine Erschlaffung der Gefäße ein, welche eine der Veronalkonzentration entsprechende Vermehrung der Blutzufuhr nötig macht, wenn der Blutdruck auf gleicher Höhe bleiben soll. Über den Ausschlag in diesem Fall gegenüber den bei erhaltenem Nervensystem lassen die Versuche ein gesichertes Urteil noch nicht zu. Wiederherstellung des Zustandes vor der Vergiftung ist hier aber bei jeder Konzentration möglich.