

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Über die Wirkung kleinster Säure- und Alkalimengen auf die Gefäße und andere glattmuskelige Organe.

Zugleich eine Methode zum Studium des Flüssigkeitsaustausches
zwischen Blut und Geweben.

Von

Dr. med. Paul Heymann.

(Mit 15 Kurven im Text.)

Bei der Durchströmung des Trendelenburgschen Froschgefäßpräparates mit Lösungen verschiedener Farbstoffe, die nach ihrer Konstitution freie H^+ - oder OH^- -Ionen enthalten mußten, wurde im hiesigen pharmakologischen Institut gelegentlich beobachtet, daß nach kurzer Zeit stärkste Gefäßkontraktion und mächtiges Ödem der Beinmuskulatur auftrat¹⁾. Diese Beobachtung gab Veranlassung zu einer systematischen Prüfung der Wirkung kleiner Säure- und Alkalimengen auf die überlebenden Gefäße und auf glattmuskelige Organe im allgemeinen, einer Untersuchung, die um so mehr angezeigt erschien, als sich in der Literatur eine stattliche Reihe von einander zum Teil widersprechenden Einzelbeobachtungen vorfindet und zur Deutung des Wirkungsmechanismus noch wenig Material vorliegt.

Es ist das recht auffallend, da die Wirkungen der H^+ - und OH^- -Ionen auf die quergestreifte Muskulatur Gegenstand einer ausgedehnten Literatur auch in den letzten Jahren gewesen sind. Ich verweise auf die Arbeiten von Philipson und Hannevart²⁾, sowie von Kopyloff³⁾, Schwenker⁴⁾, Neugarten⁵⁾ und Wilmers⁶⁾ aus

1) L. Adler, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 152.

2) Philipson und Hannevart, Bullet. de la Soc. Royale de Méd. de Bruxelles 1912, Nr. 3.

3) Kopyloff, Pflügers Archiv 1913, Bd. 153, S. 226.

4) Schwenker, Ebenda 1914, Bd. 157, S. 371.

5) Neugarten, Ebenda 1917, Bd. 175, S. 94.

6) Wilmers, Ebenda 1920, Bd. 178, S. 193.

Bethes Institut, bei denen auch die einschlägige Literatur zu finden ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich im wesentlichen dahin zusammenfassen, daß beim Einbringen eines Skelettmuskels in eine $n/1000$ Säure- oder Alkalilösung sehr bald starke rhythmische Kontraktionen auftreten, während sich bei höheren Konzentrationen Tetanus und Starre einstellen. Gleichzeitig zeigt sich auch schon bei schwächeren Konzentrationen eine Abnahme der Erregbarkeit, die sich bis zum vollständigen Verlust derselben steigern kann. Die Stärke der Wirkung der einzelnen Säuren in äquivalenten Lösungen verhielt sich je nach der Konzentration verschieden. Im allgemeinen erwies sich die Salzsäure als am wirksamsten. Sie erwies sich als etwa doppelt so stark wirksam als Milchsäure und gleich wirksam wie Salpetersäure und Schwefelsäure.

Ferner sind hier die Untersuchungen von Bethe¹⁾ über den Einfluß von Vermehrung der Wasserstoff- oder Hydroxyl-Ionen auf die rhythmischen Bewegungen von Hydromedusen anzuführen. Er fand, daß eine Vermehrung der Wasserstoff-Ionen zuerst erregend, weiterhin lähmend auf die Tiere einwirkte; schließlich trat Stillstand in Diastole ein. Im Gegensatz dazu wirkte eine Vermehrung der OH-Ionen stets primär lähmend; eine Erregung durch OH-Ionen konnte Bethe in keinem Falle trotz vorsichtigster Dosierung beobachten.

Elias²⁾ prüfte in sehr eingehenden Untersuchungen den Einfluß der Säureintoxikation durch intravenöse Zufuhr von Säure oder saurem Natriumphosphat auf die Erregbarkeit des Nervensystems bei Kaninchen und Hunden. Er konnte einwandfrei eine erhebliche Steigerung derselben konstatieren und den Angriffspunkt peripher lokalisieren, wobei die Frage offen blieb, ob der Nervenstamm oder die Endapparate betroffen werden.

Die Wirkung der Hydroxyl-Ionen auf das isolierte Froschherz war Gegenstand eingehender Untersuchungen von Gaule³⁾ und in neuerer Zeit von Böhm⁴⁾. Beide Autoren fanden eine geringe Alkalimenge von förderndem Einfluß auf die Herzaktion. Gaule gibt auch an, daß nach einiger Zeit Herzstillstand in Systole eintritt. Er fand ebenso wie Böhm, daß die Herzaktion nicht etwa dem Alkaligehalt in bestimmten Grenzen proportional ist, sondern daß ein Optimum der OH-Ionen-Konzentration besteht. Es ist auch nicht anzunehmen, daß die fördernde Wirkung derselben nur auf einer

1) Bethe, Pflügers Archiv 1909, Bd. 127, S. 219.

2) Elias, Zeitschr. f. d. gesamte exper. Mediz. 1919, Bd. 7, S. 1.

3) Gaule, Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1878, S. 291.

4) Böhm, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75, S. 240.

Bindung der bei der Tätigkeit gebildeten Milchsäure und Kohlensäure beruhe.

Ferner berichtet Burridge¹⁾ in einer kurzen Mitteilung, daß Milchsäure diastolischen Stillstand des Froschherzens herbeiführt, der durch Ringerlösung, namentlich solche mit einem geringen Überschuß an KCl und CaCl₂ leicht aufzuheben ist. Er führt demgemäß die Wirkung der Milchsäure auf eine Veränderung im K- und Ca-Ionen-gehalt zurück.

An glatten Muskeln wurden systematische Untersuchungen über die Einwirkung der Säuren und Alkalien von Morgen²⁾ und von P. Schultz³⁾ angestellt; als Versuchsobjekt dienten beiden Ringe aus der Muskulatur des Froschmagens, sowohl mit als auch ohne Schleimhaut. Sie kamen übereinstimmend zu dem ziemlich überraschenden Ergebnis, daß NaOH in 2 % iger Lösung (1/2 n) den »stärksten chemischen Reiz überhaupt für die glatte Muskulatur darstellt, indem das Präparat auf das Einbringen in eine derartige oder schwächere Lösung mit heftigster Kontraktion reagierte, die sehr schnell in eine vollständige Erschlaffung umschlug«. Säuren erwiesen sich im schroffen Gegensatz dazu in den benutzten Konzentrationen — 0,1 % (n/36) bis 2 % (0,6 n) — als völlig wirkungslos und »führten zu baldigem Absterben des Präparates ohne jede Verkürzung« (Schultz). Eine Abweichung davon beobachtete nur Schultz für die Kohlensäure; es tritt zunächst eine Erschlaffung ein, auf die bei weiterer Zufuhr von Kohlensäure noch eine geringe Verkürzung nachfolgen kann. Er sieht die Erklärung für dieses Verhalten in einer Reizung und nachfolgenden Lähmung der nervösen Organe, auf die eine Reizung und spätere Lähmung der glatten Muskelzellen selbst folgt.

Meigs⁴⁾ untersuchte das Verhalten von Gewicht und Länge, von Streifen aus der glatten Muskulatur des Froschmagens unter der Einwirkung von Milchsäure. Er fand, daß bei Konzentrationen unter 0,025 % Milchsäure Gewicht und Länge abnahmen, bei 0,05 % und darüber trat zwar eine Gewichtszunahme auf, die Zunahme der Länge, soweit eine solche überhaupt zur Beobachtung kam, war derselben jedoch nicht im geringsten proportional. Es widersprach das allen seinen anderen Beobachtungen über die Beziehungen zwischen

1) Burridge, Proc. of the Royal Soc.; Journal of physiol. 1911, Bd. 42, S. XLI.

2) Morgen, Über die Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Dissert. 1888. Halle.

3) P. Schultz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 322; 1903, Supplement S. 1.

4) Meigs, Journ. of exper. Zool. 1912, Bd. 13, S. 497.

Gewicht und Länge. In schwach alkalischer Ringerlösung nahmen sowohl die Länge als auch das Gewicht ab.

Von glattmuskeligen Organen wurde der überlebende Kaninchendarm von Rona und Neukirch¹⁾ auf das Verhalten unter der Einwirkung von Wasserstoff- und Hydroxyl-Ionen geprüft. Als Resultat ihrer eingehenden Untersuchungen stellten sie ein Optimum der H-Ionen-Konzentration fest, das bei $0,5 \cdot 10^{-7}$ liegt. Jede Abweichung davon nach oben oder unten führt zuerst zu einer Verstärkung, weiterhin zu einer Abnahme der rhythmischen Kontraktionen, schließlich zum vollständigen Erlöschen derselben. Gleichzeitig tritt eine nicht unbedeutende Steigerung des Tonus des Organes auf.

Was schließlich die Gefäße anbetrifft, so erregte bei ihnen fast ausschließlich der Einfluß der beiden physiologisch wichtigen Säuren, der Milchsäure und der Kohlensäure, das Interesse der Untersucher. Gaskell²⁾ prüfte als erster den Einfluß von Säuren und Alkalien, besonders der Milchsäure, auf die Gefäßweite. Er beobachtete zu diesem Zwecke an Fröschen, die er mittels einer Kanüle von der rechten Aorta aus mit einer 0,75 % igen Kochsalzlösung durchströmte, entweder direkt unter dem Mikroskop die Weite der Kapillaren im Musculus mylohyoideus oder die Geschwindigkeit, mit der die Durchströmungsflüssigkeit aus der Bauchvene abtropfte. In anderen Versuchen beobachtete er unter dem Mikroskop das Verhalten der Mesenterialgefäße beim Auftropfen von Säure- oder Alkalilösung; sowie endlich die Geschwindigkeit, mit der die Flüssigkeit aus den von der Abdominalaorta aus durchströmten hinteren Extremitäten des Frosches abtropfte. Er fand bei jeder der beschriebenen Versuchsanordnungen eine Verengerung der Gefäße, die bis zum vollständigen Verschuß derselben führen konnte, wenn der NaCl-Lösung NaOH in Verdünnung 1:20000 ($n/800$) zugesetzt wurde, dahingegen eine Gefäßerweiterung, wenn Milch- oder Essigsäure 1:10000 zugesetzt wurde. Er erwähnt auch eine mir nicht zugängliche Arbeit von Severini³⁾, der Gefäßerweiterung durch Kohlensäure beobachtete.

Roy und Sherrington⁴⁾ bestimmten den Einfluß der Injektion von Säuren und Alkalien auf die Weite der intrakraniellen Gefäße durch onkometrische Versuche am lebenden Hunde. Sie sahen regelmäßig nach Injektion einer Säure eine Zunahme, nach Injektion einer Alkalilösung eine Abnahme des Hirnvolumens auftreten und

1) Rona und Neukirch, Pflügers Arch. 1912, Bd. 148, S. 273.

2) W. H. Gaskell, Journ. of physiol. 1880/82, Bd. 3, S. 48.

3) Severini, Perugia 1881. Zitiert nach Gaskell, a. a. O.

4) Roy und Sherrington, Journ. of physiol. 1890, Bd. 11, S. 85.

deuteten diese Erscheinung als Gefäßerweiterung bzw. Gefäßverengung.

Bayliss¹⁾ durchströmte nach dem Vorgang Gaskells die enthäuteten Hinterbeine des Frosches von der Baucharteria aus mit Ringerlösung, der er Milchsäure zusetzte oder die er mit Kohlensäure gesättigt hatte. In beiden Fällen sah er eine Beschleunigung des Abflusses der Durchströmungsflüssigkeit eintreten und schloß daraus auf eine Gefäßerweiterung. An Warmblütern konnte er dagegen keinen Einfluß der Milchsäure auf die Gefäßweite feststellen.

An der Nickhaut des Frosches maß Tomita²⁾ direkt unter dem Mikroskop die Weite der Kapillaren. Er konnte feststellen, daß bei Durchströmung mit Ringerlösung, die mit Kohlensäure gesättigt war, regelmäßig eine geringe Erweiterung der Kapillaren eintritt.

Schwarz und Lemberger³⁾ prüften am lebenden Warmblüter (Katzen und Kaninchen) den Einfluß der intravenösen Zufuhr kleiner Mengen organischer und anorganischer Säuren auf die Gefäßweite. Sie bedienten sich dazu der Methode der Durchblutung der vom Zentralnervensystem isolierten Submaxillardrüse oder der Bestimmung des Kalibers der intrakraniellen Gefäße nach Wiechowski. Sie konstatierten eine Gefäßerweiterung durch alle Säuren, die stärker sind als Kohlensäure, während durch schwächere Säuren, in erster Linie Aminosäuren, keinerlei Wirkung zu erzielen war. Sie führten deshalb die Wirkung der Säuren auf das Freiwerden von CO₂ aus dem Blute zurück und sahen in den zitierten Angaben von Gaskell, Bayliss, Tomita, sowie in der Tatsache, daß die Gefäße von an Asphyxie Gestorbenen stets maximal erweitert sind, eine Bestätigung dieser Annahme.

Pearce⁴⁾ untersuchte am Trendelenburgschen Froschgefäßpräparate den Einfluß von Milchsäure und Kohlensäure auf die Tropfenzahl. Er kam zu dem Resultat, daß CO₂-gesättigte Ringerlösung rein oder auf $\frac{1}{16}$ verdünnt vasokonstriktorisch wirkt, ebenso Milchsäurelösung 1:10000 (etwa n/1100).

In einer dem Trendelenburgschen Präparate ähnlichen Versuchsanordnung prüfte Ishikawa⁵⁾ den Einfluß verschiedener Säuren und Alkalien, besonders auch der Kohlensäure, auf die Weite der Gefäße der Hinterextremitäten des Frosches. Er setzte die Agentien

1) Bayliss, Journ. of physiol. Bd. 26, Proc. of the physiol. soc. 1901, S. XXXIII.

2) Tomita, Pflügers Arch. 1907, Bd. 116, S. 299.

3) Schwarz und Lemberger, Ebenda 1911, Bd. 141, S. 149.

4) Pearce, Zeitschr. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 242.

5) Ishikawa, Zeitschr. f. allgem. Physiologie 1914, Bd. 16, S. 223.

einer als Durchströmungsflüssigkeit benutzten 0,75 %igen Kochsalzlösung zu und fand sowohl durch Säuren, als auch durch Alkalien und Kohlensäure Verengerung des Gefäßlumens, wenn die Konzentration nicht unter eine gewisse Grenze (für CO_2 10 Vol.-Proz.) hinunterging. Schwächere Konzentrationen waren wirkungslos; niemals wurde Gefäßerweiterung festgestellt.

In Übereinstimmung damit fand auch Schmidt¹⁾ in Kontrollversuchen gelegentlich seiner Untersuchung über die Wirkung der Purinkörper auf die Gefäße Verengerung derselben durch $\text{n}/1000 \text{ HCl}$.

Endlich seien hier noch die Untersuchungen von Arnoldi²⁾ erwähnt, der an säurevergifteten Kaninchen eine Stunde nach stomachaler Einverleibung größerer Säuremengen starke Kontraktion der Ohrgefäße und eine Verstärkung der »vasokonstriktorischen Komponente« des Blutplasmas, festgestellt am Froschgefäßpräparat, beobachtete. Von der Durchleitung von Kohlensäure durch die Ringerlösung sah er keinen Einfluß auf die Gefäßweite am Froschpräparate, dagegen konnte er nach Überleitung eines Kohlesäurestromes über das Präparat eine minimale Gefäßerweiterung konstatieren. In beiden Fällen sah er Unwirksamwerden des Adrenalins³⁾.

1) Schmidt, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1919, Bd. 85, S. 137.

2) Arnoldi, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1916, Bd. 18, S. 304.

3) Erst nach Abschluß vorliegender Arbeit, die als Dissertation eingereicht wurde, kam die Arbeit von Fleisch, Pflügers Archiv 1918, Bd. 171, S. 86, über die Wirkung der Kohlensäure auf die Blutgefäße zu meiner Kenntnis. Die von ihm gefundene Gefäßerweiterung durch kleine Mengen HCl und CO_2 steht zu meinen Beobachtungen im Gegensatz. Bei den erheblichen Unterschieden in der angewandten Methodik (Erhaltung des Zentralnervensystems, Kurarisierung, Anwendung von O_2 -gesättigter, NaHCO_3 -haltiger Ringerlösung, sofortige Benutzung des Präparates ohne »Abhängenlassen« bei Fleisch) sind jedoch die gefundenen Resultate nicht ohne weiteres mit meinen Befunden vergleichbar und die Differenzen durchaus erklärlich, wie es ähnlich weiter unten bei den geringen Abweichungen in der Methodik bei Gaskell und Bayliss nachgewiesen werden konnte. Nach den Befunden von Del Campo (Zeitschr. f. Biologie 1919, Bd. 69, S. 87) über die Empfindlichkeit der Vasokonstriktoren gegen Kurare könnte auch die Kurarisierung auf die von den meinigen abweichenden Beobachtungen von Einfluß gewesen sein.

Ebenfalls erst nach Abschluß meiner Arbeit wurden mir die Untersuchungen von J. Adler, Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1916, Bd. VIII, S. 297, bekannt. Er beobachtete am Kapillarnetz des Froschmesenteriums nach Auftropfen von Säuren oder Alkalien, zwar nicht immer, doch in den meisten Fällen, starke Gefäßverengerung. Ebenso fand er am Arterienstreifen sowohl durch Säuren wie Alkali Kontraktion. Seine Angaben stimmen mit meinen Resultaten im allgemeinen gut überein. Die Diskrepanzen bei den Gefäßstreifen erklären sich ebenso wie die Widersprüche zu den Befunden von P. Schultz am Froschmagen (s. u.) durch die verwendete zu hohe Konzentration.

Die Arbeiten, die sich mit der Einwirkung der intravenösen Säurezufuhr auf den Blutdruck beschäftigen, seien hier nur kurz gestreift, da es sich dabei wahrscheinlich nur um die Wirkung der freigewordenen CO_2 des Blutes auf das Vasomotorenzentrum handelt; dieser Einwand ist bei den Versuchen von Roy und Sherrington und Schwarz und Lemberger auszuschließen, da nach Wiechowski¹⁾ die intrakraniellen Gefäße vom Vasomotorenzentrum unabhängig sind. Übrigens gehen auch die Angaben über die Blutdruckbeeinflussungen weit auseinander; beispielsweise sah Spiro²⁾ vorübergehende Steigerung mit nachfolgender Senkung, Mathison³⁾ lange dauerndes Hochbleiben nach Milchsäureinjektion, endlich Osborne und Vincent⁴⁾ keinerlei Wirkung von d- und l-Milchsäure und Glycerinphosphorsäure.

Wenn wir aus der Fülle dieser Beobachtungen das Wesentliche noch einmal kurz rekapitulieren, so ergibt sich folgendes:

Für die Alkalien stellen alle Beobachter übereinstimmend eine starke vasokonstriktorische Wirkung fest. Am isolierten glatten Muskel sahen Morgen und Schultz erst Erregung, dann Lähmung, ebenso Rona und Neukirch am überlebenden Darm, und Gaule und Böhm am Froschherzen. Dagegen sah Bethe an Medusen nur Lähmung ohne jede Erregung.

Die Säuren wurden am glatten Muskel völlig unwirksam gefunden; an den Froschgefäßen sahen Gaskell und Bayliss Erweiterung, Pearce und Ishikawa dagegen Verengung durch Milchsäure und Kohlensäure, Schmidt durch Salzsäure. An den Warmblütern fand Bayliss die Milchsäure ohne Wirkung auf die Gefäße, Erweiterung Roy und Sherrington, Schwarz und Lemberger durch alle Säuren, die Kohlensäure auszutreiben vermögen, Verengung endlich Arnoldi.

Für alle Organe mit rhythmischen Kontraktionen lauten dagegen sämtliche Angaben auf Erregung mit nachfolgender Lähmung.

Wie man sieht, zeigen diese Angaben eine Reihe von unvereinbar scheinenden Widersprüchen. Es erschien deshalb namentlich auch im Hinblick auf die eingangs erwähnten Beobachtungen an den Farbstoffen zweckmäßig, die Wirkung der Wasserstoff- und Hydroxyl-Ionen auf glattemuskelige Organe, speziell die Gefäße, sowohl am

1) Wiechowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376.

2) Spiro, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, Bd. I, S. 269.

3) Mathison, Journ. of phys. 1911, Bd. 42, S. 283.

4) Osborne und Vincent, Ebenda 1900, Bd. 25, S. 293.

Frosch- wie am Warmblüter-Gefäßpräparat (Kaninchenohr), systematisch zu prüfen und den Wirkungsmechanismus möglichst zu klären. Diesem Zweck dienen die nachfolgend mitgeteilten Versuche.

Methodik.

Wie aus den im folgenden beschriebenen Versuchen hervorging, äußert sich die Wirkung der H- und OH-Ionen am Gefäßpräparat in zwei Erscheinungen, die, wie hier gleich vorweg genommen sein mag, ganz unabhängig voneinander sind: der Änderung der Tropfenzahl und der Entstehung eines unter Umständen bedeutenden Ödems. Dementsprechend waren auch die Untersuchungen nach diesen beiden Richtungen hin anzustellen.

Für diejenigen Versuche, die ausschließlich der Beobachtung der Tropfenzahl dienten, benutzte ich meistens das Froschgefäßpräparat nach der bekannten Läwen¹⁾-Trendelenburgschen²⁾ Methode. Der verwendete Druck war in der Regel 50 cm. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich Ringersche Lösung in der bei Fühner³⁾ angegebenen Zusammensetzung: NaCl 6,0, KCl 0,075, CaCl₂ 0,1, Aqua destillata 1000,0. Das Natrium bicarb. wurde fortgelassen, wie das auch andere Untersucher, die mit Säure arbeiteten, angeben, um die Abstumpfung zugesetzter Säuremengen durch die Hydroxyl-Ionen des Bikarbonats zu vermeiden, die sonst eine Säurewirkung verschleiern könnte. Irgendeinen ungünstigen Einfluß sah ich davon nicht, wie Böhm⁴⁾ ja auch schon nachgewiesen hat, daß das isolierte Froschherz auch in bikarbonatfreier Ringerlösung unverändert weiterschlägt. Die Tropfenzahl bleibt selbst bei lange Zeit andauernder Durchströmung mit der bikarbonatfreien Ringerlösung vollständig konstant; sie zeigt nicht einmal die von Pick und Handovski⁵⁾ als normal bezeichnete Abnahme um 14% in der Stunde. Vielleicht ist diese Verlangsamung überhaupt schon auf das Konto der durch den Zusatz von Natriumbikarbonat eingebrachten geringfügigen Menge von Hydroxyl-Ionen zu setzen.

Für die Versuche am Warmblüter diente mir die Krawkow⁶⁾-Pissemskische⁷⁾ Methode des überlebenden Kaninchenohrs. Auf

1) Läwen, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415.

2) Trendelenburg, Ebenda 1910, Bd. 63, S. 161.

3) Fühner, Biolog. Nachweis von Giften S. 106, Berlin und Wien 1911.

4) Böhm, a. a. O.

5) Pick und Handovski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 71, S. 62.

6) Krawkow, Pfügers Arch. 1913, Bd. 151, S. 583.

7) Pissemski, Russkij Wratsch 1912, S. 264.

Sauerstoffzufuhr und Temperaturregulierung wurde dabei, wie es auch Rischbiether¹⁾ angibt, verzichtet, da auch Pissemiski²⁾ nachgewiesen hat, daß die Anpassungsfähigkeit der Gefäße die Temperaturregulierung überflüssig macht.

Für die Untersuchung der quantitativen Verhältnisse während der Dauer der Durchströmung erwies sich die Trendelenburgsche Versuchsanordnung als weniger geeignet, da bei ihr die auch bei Durchströmung mit Ringerlösung auftretenden Ödeme häufig schon zu bedeutend sind. Dieser Übelstand ist sehr leicht in einer Modifikation des Trendelenburgschen Präparates zu vermeiden, die auch manche anderen Vorzüge gegenüber diesem aufweist, namentlich viel einfacher und bequemer ist. Sie entspricht im Prinzip einer von Gaskell (a. a. O.) bereits benutzten Methode; neuerdings hat Pissemiski³⁾ sie wieder aufgenommen. Da sich in der deutschen Literatur nur eine kurze Erwähnung bei Moltschanow⁴⁾ findet, erscheint eine etwas eingehendere Beschreibung nicht als überflüssig. Nach der Dekapitation wird der Frosch ohne jede Unterbindung ausgeweidet, unter Schonung der Aorta; in diese wird eine Kanüle eingebunden (am besten eine solche wie für das Trendelenburgsche Präparat, doch ohne den zur Befestigung dienenden horizontalen Arm). Die Bauchwand wird ebenso wie der Oberkörper vollständig entfernt. Es bleiben dann nur die hinteren Extremitäten mit dem Sakrum und einem Stück Wirbelsäule übrig. Das Präparat wird mit den Zehen nach oben auf einer fünfeckigen, unten spitzwinkligen Glasplatte befestigt, so daß die Durchströmungsflüssigkeit einfach aus den Nierenvenen und den Stämmen der Bauchvene — man schneidet vorteilhaft vor der Vereinigung derselben ab — abläuft und von der Spitze der Glasplatte abtropft, die in einem Winkel von etwa 30 Grad geneigt an dem Stativ befestigt wird. Die Kanüle wird mit einem kurzen Stückchen Gummischlauch an ein \cap -förmiges Glasrohr angeschlossen, das mittels einer verschieblichen Klammer, wie für das Trendelenburgsche Präparat, oder eines durchbohrten Korkens, fest am Stativ befestigt ist und durch Gummischläuche und eine dreizinkige Gabelung mit den Flüssigkeitsbehältern verbunden ist. Als solche benutzte ich nach dem Vorgange Hamels⁵⁾ drei graduierte Büretten, die durch Gummistopfen mit langem Steigrohr

1) Rischbiether, Zeitschr. f. exper. Med. 1913, Bd. 1, S. 355.

2) Pissemiski, Pflügers Arch. 1914, Bd. 156, S. 426.

3) Derselbe, Russkij Wratsch 1913, S. 355.

4) Moltschanow, Zeitschr. f. exper. Med. 1913, Bd. 1, S. 513.

5) Hamel, Zeitschr. f. Biol. 1889, Bd. 25, S. 474.

als Mariottesche Flaschen wirkten und natürlich entsprechend geeicht wurden, bzw. wurde der Umrechnungskoeffizient bestimmt. Die abtropfende Flüssigkeit wurde in einem graduierten Meßzylinder aufgefangen. Durch Vergleich mit der zugeführten Flüssigkeitsmenge wurde die Flüssigkeitszurückhaltung bzw. Abgabe des Präparates bestimmt. Das kurze Gummiverbindungsstück an der Kanüle ermöglichte ein leichtes Abnehmen der Glasplatte mit dem Präparat und Kontrolle der gefundenen Resultate durch Wägung.

Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden die beiden Beine eines Präparates getrennt durchströmt, indem die Arteriae iliacae abwechselnd unterbunden wurden, wie das zuerst Kunkel¹⁾ angegeben hat. Ein kleiner Wattebausch, der unter den Ligaturfaden gelegt wird, erleichtert das Abnehmen der Ligaturen wesentlich. Wenn die Bauchvene vor der Vereinigung der sie bildenden Stämme abgeschnitten wird, ist ein Übertritt der Durchströmungsflüssigkeit aus einem Bein in das andere so gut wie ausgeschlossen. Die Kollateralen sind, wie schon Kunkel hervorhebt, nicht in bedeutendem Maße ausgebildet, und an Präparaten, die mit Methylenblaulösung durchspült wurden, konnte ich mich davon überzeugen, daß ihnen eine irgendwie ins Gewicht fallende Bedeutung nicht zukommt.

Für die quantitativen Versuche am isolierten Kaninchenohr benutzte ich die gleiche Apparatur. Ich sah hier ebenfalls, wie auch Pissemiski das ursprünglich angegeben hat, von der Einführung einer Venenkanüle ab, sondern ließ die Flüssigkeit einfach von dem spitzen Winkel der Glasplatte abtropfen.

Die Versuche ergaben im allgemeinen eine sehr gute Übereinstimmung der durch Messung (Flüssigkeitsbilanz) und Wägung (Gewichtsbilanz) gefundenen Werte. Als Fehlerquellen kommen hauptsächlich Ablesungsfehler in Betracht, während die Verdunstung bei den im Winter ausgeführten Versuchen sich nicht nennenswert störend bemerkbar machte. Auf's Peinlichste ist natürlich der Eintritt von Luftblasen ins Präparat zu vermeiden. Differenzen bis zu 0,3 und darüber kamen nur ausnahmsweise vor; derartige Versuche wurden nicht berücksichtigt. Beim erstmaligen Durchströmen eines Präparates tritt in der Regel eine Gewichtszunahme von bis zu 0,3 g auf, die durch die Bildung einer kapillaren Flüssigkeitsschicht zwischen dem Präparat und der Glasplatte bedingt ist. Dieser Fehler ist leicht zu vermeiden, wenn man das Präparat nicht unmittelbar der Glasplatte aufliegen läßt, sondern den Rumpfstem auf eine am Rande der Platte aufgeschobene Brücke aus starkem Draht legt.

1) Kunkel, Pflügers Arch. 1885, Bd. 36, S. 353.

In einer Reihe von Kontrollversuchen (s. die demnächst in diesem Archiv erscheinende Arbeit von G. Klein, Zur diuretischen Wirkung des Koffeins) wurde der Nachweis erbracht, daß sich die beiden Beine bei getrennter Durchspülung unter gleichen Bedingungen genau gleich verhalten und die Reihenfolge der Durchströmung der beiden Beine auf die Resultate ohne jeden Einfluß ist.

Die Tropfengröße bleibt während der Dauer eines Versuches einigermmaßen konstant, sofern nicht erhebliche Viskositätsschwankungen der Durchströmungsflüssigkeit auftreten. Änderungen kommen natürlich innerhalb enger Grenzen auch sonst vor; wo es sich aber um große Ausschläge in der Tropfenzahl handelt, wie etwa bei der Demonstration der Adrenalinwirkung oder auch der der Säuren, ist die Methode mit Vorteil zu verwenden.

Die Ausführung der Versuche fällt in den Sommer 1919 und Winter 1919/20.

Ich gehe nunmehr zur Mitteilung der Ergebnisse meiner Versuche in extenso über.

Wirkung von Salzsäure auf die Gefäße.

Injiziert man in den Zuleitungsschlauch des mit bikarbonatfreier Ringerlösung durchströmten Trendelenburgschen Präparates unter den zur Vermeidung einer Drucksteigerung üblichen Kautelen 1 ccm einer $n/300$ Salzsäurelösung in der gleichen Ringerlösung, so tritt eine deutliche Abnahme der Tropfenzahl ein, die meist in wenigen Minuten wieder vollständig zurückgeht (Tabelle 1). Bei stärkerer Konzentration — $n/50$ — ist die Wirkung viel intensiver; sie äußert

Tabelle 1.

Versuch 220. Präparat nach Pissemiski. 1. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
1 ^h 00'	28	Ringerlösung ohne	1 ^h 12'	24	—
		Natr. bic.	1 ^h 14'	26	fibrilläre Zuckungen
1 ^h 03'	28	—	1 ^h 15'	27	—
1 ^h 05'	28	—	1 ^h 18'	27	—
1 ^h 06'	—	Injektion von 1 ccm	1 ^h 20'	27	—
		$n/500$ HCl	1 ^h 21'	—	Injektion von 1 ccm
1 ^h 07'	25	—			$n/200$ HCl
1 ^h 08'	28	—	1 ^h 22'	22	—
1 ^h 10'	28	Injektion von 1 ccm	1 ^h 23'	24	fibrilläre Zuckungen
		$n/300$ HCl	1 ^h 25'	25	—
1 ^h 11'	22	—			

sich in einem fast momentan einsetzenden, nahezu völligen Versiegen des Flüssigkeitsstromes. Die ursprüngliche Geschwindigkeit stellt sich in diesem Falle nur langsam oder überhaupt nicht wieder her.

Setzt man der Durchströmungsflüssigkeit geringe Mengen von Salzsäure zu, so daß man eine Lösung von der Konzentration 1:27 000 = $n/1000$ HCl erhält, so treten nach wenigen Minuten heftigste fibrilläre Zuckungen in der gesamten Muskulatur auf, die während der

Tabelle 2.

Versuch 104. Trendelenburgsches Präparat. 15. XII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 00'	72	Ringer bikarbonat-frei	6 ^h 40'	43	—
6 ^h 02'	72	—	6 ^h 45'	40	—
6 ^h 08'	70	—	6 ^h 55'	36	—
6 ^h 15'	70	—	6 ^h 57'	—	Ringer bikarbonat-frei
6 ^h 17'	—	$n/1000$ HCl-Ringer	7 ^h 00'	44	—
6 ^h 19'	68	—	7 ^h 08'	53	—
6 ^h 25'	60	—	7 ^h 15'	56	—
6 ^h 33'	48	—	7 ^h 25'	60	—

ganzen Dauer der Säuredurchleitung in annähernd gleicher Stärke anhalten und erst nach Zufuhr reiner Ringerlösung nach und nach abklingen. Gleichzeitig setzt eine allmählich anwachsende Verlangsamung des Durchflusses ein, die sich in einer progressiven Abnahme der Tropfenzahl manifestiert und bei lange genug fortgesetzter Durchströmung schließlich zum nahezu vollständigen Sistieren des Stromes führt. Die Zeit, in der dieser Effekt erreicht wird, schwankt je nach der Konzentration der verwendeten Lösung und der Empfindlichkeit des Präparates von wenigen Minuten bis zu einer Stunde und darüber. Die schwächste noch eben wirksame Konzentration, die auch am meisten zur Verwendung kam, ist $n/1000$; ich konnte jedoch auch schon bei einer Konzentration von $1/50\,000$ ($n/1700$) in einzelnen Fällen eine Abnahme der Tropfenzahl um mehr als ein Drittel im Verlauf einer Stunde beobachten. Bei $n/1000$ sinkt die Tropfenzahl in der Regel innerhalb einer halben Stunde auf ganz geringe Werte ab.

Durch nachherige Durchströmung mit reiner Ringerlösung gelingt es in der Regel, die Durchflußgeschwindigkeit wieder auf die ursprüngliche Höhe zu bringen; es ist jedoch eine längere Zeit erforderlich, um die »Vasokonstriktion« — durch den Gebrauch dieses Aus-

Tabelle 3.

Versuch 22. Trendelenburgsches Präparat. 3. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 00'	46	Ringer	6 ^h 35'	34	—
6 ^h 05'	46	—	6 ^h 42'	30	—
6 ^h 07'	46	—	6 ^h 50'	28	—
6 ^h 08'	—	HCl-Ringer 1:25 000	6 ^h 55'	26	—
6 ^h 10'	46	—	6 ^h 56'	—	Ringer
6 ^h 12'	46	—	6 ^h 57'	25	—
6 ^h 17'	43	—	6 ^h 59'	24	—
6 ^h 20'	40	—	7 ^h 01'	30	—
6 ^h 25'	38	—	7 ^h 04'	32	—
6 ^h 30'	36	—	7 ^h 06'	38	—

Tabelle 4.

Versuch 14. Trendelenburgsches Präparat. 27. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
12 ^h 00'	42	Ringer	12 ^h 50'	36	—
12 ^h 10'	42	—	12 ^h 55'	33	—
12 ^h 20'	42	—	1 ^h 00'	34	—
12 ^h 30'	42	—	1 ^h 10'	30	—
12 ^h 40'	40	—	1 ^h 20'	28	—
12 ^h 43'	—	HCl-Ringer 1:50 000	1 ^h 30'	25	—
12 ^h 45'	36	—	1 ^h 40'	24	—
12 ^h 46'	36	—			

drucks soll über die Natur der beobachteten Erscheinung nichts präjudiziert werden — vollständig aufzuheben. Hat die Durchströmung aber schon längere Zeit angedauert, so gelingt dies meistens nicht mehr, oder doch nur sehr unvollkommen. Die angeführten Versuchsprotokolle sind Beispiele einer größeren Reihe von Versuchen, die alle gleichsinnig ausfielen und höchstens durch die Schnelligkeit, mit der die Wirkung eintrat, untereinander differierten. Besonders hervorzuheben ist, daß eine gefäßerweiternde Wirkung, wie sie nach den Angaben der eingangs erwähnten Autoren zu erwarten gewesen wäre, nicht ein einziges Mal zur Beobachtung kam.

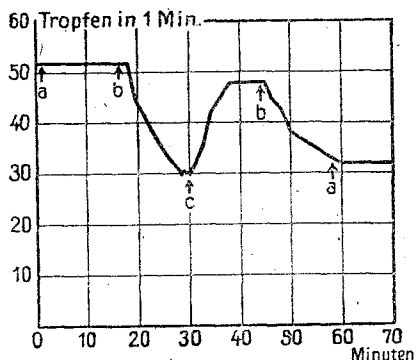
Durch Durchströmung mit einer Lösung von Natrium nitrosum 1:10 000 Ringer ist eine vollständige Aufhebung der Gefäßverengerung zu erzielen. Die Rückkehr zur Anfangsgeschwindigkeit erfolgt dabei viel schneller, als wenn Ringerlösung zur Beseitigung der

»Vasokonstriktion« benutzt wird. Tabelle 5 illustriert diese Verhältnisse.

Tabelle 5.

Versuch 26. Trendelenburgsches Präparat. 26. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 35'	52	Ringer	6 ^h 12'	48	—
5 ^h 40'	52	—	6 ^h 15'	48	—
5 ^h 45'	52	—	6 ^h 18'	48	—
5 ^h 50'	—	HCl-Ringer 1:12500	6 ^h 19'	—	HCl-Ringer 1:12500
5 ^h 53'	52	—	6 ^h 20'	48	—
5 ^h 55'	44	—	6 ^h 21'	45	—
5 ^h 57'	40	—	6 ^h 23'	43	—
5 ^h 59'	36	—	6 ^h 25'	38	—
6 ^h 01'	33	—	6 ^h 28'	36	—
6 ^h 04'	30	—	6 ^h 31'	34	—
6 ^h 05'	—	Natr. nitros. 1:10000	6 ^h 33'	33	—
6 ^h 06'	32	—	6 ^h 34'	—	Ringer
6 ^h 08'	37	—	6 ^h 35'	32	—
6 ^h 09'	42	—	6 ^h 40'	32	—
6 ^h 11'	46	—	6 ^h 45'	32	—



Kurve 1. a, a = Ringer; b, b = HCl-Ringer 1:12500; c = Natr. nitrosum 1:10000.

Eine vorübergehende hochgradige Erweiterung der Gefäße, die sich infolge der Säuredurchströmung im Zustande starker Verengung befinden, sogar über die zu Beginn des Versuches bestehende Weite hinaus, läßt sich ferner auch durch Durchleitung von stark hypertonischen Traubenzucker- und Kochsalzlösungen erzielen, wie Tabelle 29 und 31 es nach Durchströmung mit $n/1000$ NaOH

demonstriert. Die dabei beobachteten Erscheinungen werden an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt werden.

Um die Versuchsanordnung den physiologischen Verhältnissen besser anzupassen, wurde in einer Reihe von Versuchen als Durchströmungsflüssigkeit an Stelle der Ringerschen Lösung Serum gewählt. Menschliches Serum erwies sich dazu als ungeeignet, da es, zumal in nicht ganz frischem Zustande, schon an und für sich stark vasokonstriktorisch wirkt, wie durch die Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren festgestellt wurde, und wie ich auch selbst in einigen Versuchen bestätigen konnte. Ich benutzte deshalb Pferdeserum (Serum Höchst), von dem schon Schönfeld¹⁾ angibt, daß es in viel geringerem Maße gefäßverengernd wirkt. In zahlreichen Versuchen konnte ich mich davon überzeugen, daß das benutzte Normalpferdeserum Höchst auf die Gefäßweite ohne jeden Einfluß ist.

Auch auf die Wirkung der Salzsäure auf die Gefäße hat der Ersatz der Ringerlösung durch Serum Höchst, rein oder mit Ringerlösung verdünnt, prinzipiell keinen Einfluß. Die wirksamen Dosen

Tabelle 6.

Versuch 36. Trendelenburgsches Präparat. 15. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
12 ^h 15'	106	—	Pause		
12 ^h 18'	106	Ringerlösung	bis		
12 ^h 21'	106	—	1 ^h 10'	80	—
12 ^h 23'	100	Ringer: Pferdeserum Höchst 1:1	1 ^h 13'	80	—
			1 ^h 15'	80	—
12 ^h 28'	106	—	1 ^h 16'	—	injiziert 1 ccm HCl 1:1000
12 ^h 40'	106	HCl-Ringerserum 1:25 000	1 ^h 17'	76	—
12 ^h 43'	102	—	1 ^h 18'	82	—
12 ^h 48'	100	—	1 ^h 19'	—	injiziert 1 ccm HCl 1:500
12 ^h 54'	104	—			
12 ^h 57'	102	HCl-Ringerserum 1:12 500	1 ^h 20'	48	—
1 ^h 00'	102	—	1 ^h 24'	80	—

liegen jedoch in diesem Falle erheblich höher. Bei Injektion waren Lösungen von n/100, bei Dauerdurchströmung von n/250 zur Erzielung einer deutlichen Wirkung erforderlich. Es liegt nahe, an-

1) Schönfeld, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 88.

zunehmen, daß der Gehalt des Serums an Hydroxyl-Ionen bzw. Puffersubstanzen (Phosphate, Bikarbonate) auf die Säure abstumpfend wirkt.

Tabelle 7.

Versuch 37. Trendelenburgsches Präparat. 15. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 20'	60	Ringerlösung	5 ^h 35'	58	—
5 ^h 25'	60	—	5 ^h 39'	54	—
5 ^h 30'	60	—	5 ^h 41'	52	—
5 ^h 31'	—	HCl-Ringerserum	5 ^h 45'	48	—
		1:1 1:5000	5 ^h 50'	44	—
5 ^h 32'	62	—	5 ^h 54'	42	—
5 ^h 33'	66	—	6 ^h 00'	40	—
5 ^h 34'	62	—			

Gleichzeitig mit der Abnahme der Stromgeschwindigkeit tritt ferner eine sehr hochgradige Ödembildung auf. Die durchströmten Beine schwellen stark an, die Muskulatur wird glasig durchscheinend, die Lymphsäcke sind prall gefüllt. Auf dem Querschnitt sieht man schon makroskopisch die Bindegewebssepten stark verbreitert, mit Flüssigkeit durchtränkt, die Muskelbündel weit auseinander gedrängt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich tatsächlich um ein Ödem handelt, nicht etwa um ein »Pseudoödem«, wie es die bekannte Fischersche¹⁾ Muskelquellung darstellt. Schon Kunkel²⁾ hob selbst bei seinen Durchströmungsversuchen mit Aq. dest. und verschiedenen konzentrierten Kochsalzlösungen hervor, daß die dabei auftretende Volumzunahme nicht mit einem Ödem verwechselt werden dürfe. Er betont besonders, daß er die Schnittfläche der gequollenen Muskeln vollständig trocken fand. Für Fischers Versuche haben dann Marchand³⁾, Schade⁴⁾, Lubarsch⁵⁾ und andere den Nachweis erbracht, daß kein echtes Ödem vorliegt, da es sich nur um eine Quellung der Muskelfibrillen handelt, während beim echten Ödem die Flüssigkeitsansammlung in der Hauptsache außerhalb der Fasermassen liegt

1) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden, Th. Steinkopff, 1910.

2) Kunkel, a. a. O.

3) Marchand, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1911, Bd. 22.

4) Schade, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1912, Bd. 11, S. 369; 1913, Bd. 14, S. 1.

5) Lubarsch, Verhandlungen der 84. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte in Münster 1912.

Im vorliegenden Falle dagegen handelt es sich um eine Kombination beider Vorgänge. Es liegt zwar auch eine Quellung der Muskelbündel vor, doch tritt sie gegenüber der Ansammlung von Gewebeflüssigkeit zwischen denselben in den Hintergrund. Im Gegensatz zu Kontrollpräparaten, die nach Fischers Methode durch Abbinden eines Beines *in vivo* und Einsetzen des Frosches in destilliertes Wasser hergestellt wurden, sind die einzelnen Muskelfibrillen und Fibrillenbündel durch das mit Flüssigkeit getränkte Bindegewebe weit auseinander gedrängt, während in den Kontrollpräparaten die Zwischensubstanz nur einen ganz geringen Raum einnimmt.

Es stellt also die Durchströmung der hinteren Extremitäten des Frosches mit stark verdünnter Säurelösung eine geeignete Methode zur Erzeugung eines künstlichen Ödems dar, die sich namentlich zum Studium ödemwidriger Substanzen, wie überhaupt des Flüssigkeitsaustausches zwischen Durchströmungsflüssigkeit und Geweben, als sehr brauchbar erwies. Es wird darüber an anderer Stelle näheres mitgeteilt werden.

Tabelle 8.

Versuch 57. Präparat nach Pissemiski. 27. X. 1919.

Dauer	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme	
					in g	in %
0'	—	—	—	19,4	—	—
20'	n/1000 HCl-Ringer	82,8	66,1	35,7	16,3	84

Tabelle 9.

Versuch 58. Präparat nach Pissemiski. 28. X. 1919.

Dauer	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme	
					in g	in %
0'	—	—	—	15,5	—	—
20'	n/1000 HCl-Ringer	98,7	90,6	23,2	7,7	50

Die Ödembildung kann sehr hohe Grade erreichen. Selbst bei der eingangs beschriebenen Präparation nach Pissemiski, bei der die Ödembildung auf ein Minimum beschränkt ist, wurden von mir Ödeme bis zu 80% des ursprünglichen Gewichtes bei nur 20 Minuten dauernder Durchleitung von n/1000 HCl beobachtet. Es kommen jedoch im Durchschnitt geringere Ödeme zur Beobachtung. Augenscheinlich spielen hier individuelle Verschiedenheiten eine erhebliche Rolle. Wesentliche Differenzen im Verhalten von *Rana temporaria* und *Rana*

esculenta konnten nicht festgestellt werden. Auch konnte ein Einfluß des Alters der Präparate auf die Stärke der Ödembildung nicht sicher nachgewiesen werden.

Dieselbe Wirkung, wie sie sich am Froschgefäßpräparat für den Kaltblüter zeigt, läßt sich am isolierten überlebenden Kaninchenohr für den Warmblüter beobachten.

Tabelle 10.

Versuch 235. Kaninchenohr. 27. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 23'	48	Ringerlösung ohne Natr. bicarb.	6 ^h 56'	—	Injektion 1 cem n/500 NaOH
6 ^h 26'	50	—	6 ^h 57'	32	—
6 ^h 28'	50	—	6 ^h 58'	33	—
6 ^h 30'	48	—	6 ^h 59'	34	—
6 ^h 36'	48	—	7 ^h 00'	34	—
6 ^h 37'	—	Injektion 1 cem n/500 HCl	7 ^h 05'	34	—
6 ^h 38'	34	—	7 ^h 11'	34	—
6 ^h 39'	25	—	7 ^h 12'	—	Injektion 1 cem n/250 NaOH
6 ^h 40'	26	—	7 ^h 13'	16	—
6 ^h 41'	26	—	7 ^h 14'	9	—
6 ^h 42'	26	—	7 ^h 15'	5	—
6 ^h 43'	28	—	7 ^h 16'	3	—
6 ^h 44'	32	—	7 ^h 17'	0	—
6 ^h 45'	36	—	7 ^h 18'	—	Druckerhöhung
6 ^h 48'	40	—	7 ^h 19'	12	—
6 ^h 52'	36	—	7 ^h 20'	12	—
6 ^h 55'	36	—	7 ^h 30'	24	—

Ein erheblicher Unterschied in quantitativer Beziehung besteht freilich: das Kaninchenohr ist viel empfindlicher für Säuren als das Froschpräparat. Bei Injektion zeigt sich schon bei einer Konzentration von n/500 HCl, bei Dauerdurchströmung von n/2000 HCl eine deutliche Reaktion. Sie erreicht ihr Maximum bedeutend schneller, etwa in 5—10 Minuten, ist aber auch andererseits viel schneller und immer vollständig durch reine Ringerlösung reversibel. Auch die Ödembildung ist deutlich, wenn auch nicht so ausgesprochen wie am Froschpräparat, da dort ja, wie schon Pissemiski hervorhebt, die Muskelmassen gewissermaßen als Schwamm dienen, während sie am Kaninchenohr fehlen oder nur in ganz geringem Maße ausgebildet sind. Auf diesen Umstand dürfte wohl auch das schnelle Abklingen der Vaso-
konstriktion mit zurückzuführen sein.

Tabelle 11.

Versuch 38. Kaninchenohr. 5. V. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
12 ^h 35'	23	Ringer	1 ^h 08'	3	—
12 ^h 40'	23	—	1 ^h 12'	3,5	—
12 ^h 41'	23	—	1 ^h 16'	6	—
12 ^h 42'	—	n/1000 HCl	1 ^h 20'	9	—
12 ^h 44'	16	—	1 ^h 22'	12	—
12 ^h 46'	9	—	1 ^h 26'	18	—
12 ^h 48'	7	Ringer	1 ^h 28'	20	—
12 ^h 52'	4	—	1 ^h 30'	21	—
12 ^h 58'	2	—	1 ^h 33'	24	—

Wirkung anderer Säuren auf die Gefäße.

Außer der Salzsäure wurden auch eine Reihe von anderen Säuren auf ihre Wirksamkeit geprüft. Sie zeigten im großen und ganzen dasselbe Verhalten wie jene, so daß ich mich in der Darstellung wesentlich auf die Unterschiede in quantitativer Beziehung beschränken kann. Von anorganischen Säuren wurden Salpeter-, Schwefel- und Phosphorsäure mit der Salzsäure verglichen. Es ergab sich dabei, daß Salpetersäure in äquivalenten Lösungen ungefähr gleich stark wie Salzsäure sowohl auf die Tropfenzahl als auch die Ödembildung

Tabelle 12.

Versuch 159. Präparat nach Pissemski. 22. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Tropfen vor nach		Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in %
0'	—	—	—	—	—	—	14,4	—
10'	rechts	n/1000 HCl	30	16	29,9	27,6	16,8	16,7
10'	links	n/1000 HNO ₃	25	15	22,6	20,6	18,7	13,4

einwirkt. Für Schwefelsäure und Phosphorsäure ergab sich dagegen das bemerkenswerte Resultat, daß sich Beeinflussung der Gefäßweite und des Ödems entgegengesetzt verhalten. Schwefelsäure beeinflusst die Gefäßweite weniger stark als Salzsäure, ebenso die Phosphorsäure, während das durch Schwefelsäure und Phosphorsäure verursachte Ödem bedeutend stärker ist, als das durch Salzsäure gesetzte.

Tabelle 13.

Versuch 161. Präparat nach Pissemiski. 22. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Tropfen		Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in %
			vor	nach				
0'	—	—	—	—	—	—	17,4	—
10'	links	n/1000 H ₂ SO ₄	32	25	27,8	23,0	22,0	26
10'	rechts	n/1000 HCl	45	24	29,2	28,2	22,9	5,2
10'	rechts	n/1000 H ₂ SO ₄	22	20	17,2	15,0	25,0	12

Tabelle 14.

Versuch 156. Präparat nach Pissemiski. 19. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Tropfen		Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in %
			vor	nach				
0'	—	—	—	—	—	—	16,9	—
10'	links	n/1000 H ₃ PO ₄	18	14	17,2	12,4	21,6	27
10'	rechts	n/1000 HCl	18	10	15,3	13,6	23,5	11

Ein Vergleich dieser Beobachtungen mit den Resultaten der ausgedehnten Untersuchungen M. H. Fischers¹⁾ über die Wasserbindung durch Muskeln ergibt für die Salz- und Salpetersäure eine gute Übereinstimmung. Für die Schwefelsäure und Phosphorsäure kann Fischer dagegen im Gegensatz zu dem eben erwähnten Befunde nur eine geringere Gewichtszunahme des Muskels konstatieren. Ich glaube den Widerspruch dadurch erklären zu können, daß bei Fischers Versuchsanordnung nur die Oberfläche des gesamten Muskels mit der Säurelösung in direkten Kontakt kommt, während das Innere desselben den relativ schwer in die Tiefe dringenden zwei- und dreiwertigen Anionen mehr oder weniger unzugänglich bleibt. Bei der Durchströmung dagegen macht sich die Wirkung an der ganzen Masse des Muskels gleichmäßig geltend. Warum aber auch trotzdem die Gewichtszunahme in einem Falle geringer ist als im anderen, sei nicht hier entschieden.

Zu beachten ist ferner, daß bei Fischers Versuchen an ausgeschnittenen Muskeln das Bindegewebe, dem nach dem oben Gesagten ein wesentlicher Anteil an der Gewichtszunahme zufällt, vollständig ausgeschaltet ist.

Von den organischen Säuren wurde die Milchsäure bereits von Ishikawa²⁾ und Pearce³⁾ am Trendelenburgschen Präparat ge-

1) M. H. Fischer, a. a. O.

2) Ishikawa, a. a. O.

3) Pearce, a. a. O.

prüft. Beide sahen nach Durchströmung mit einer Milchsäurelösung 1:10000 (n/1100) deutliche Vasokonstriktion auftreten, im Gegensatz zu den bereits erwähnten Angaben von Bayliss, Gaskell. Ich konnte ihre Befunde vollauf bestätigen. Bei Durchleitung einer Lösung von n/1000 Milchsäure zeigt sich genau wie bei der entsprechenden Salzsäurekonzentration eine stetig zunehmende Verlangsamung des Durchflusses sowohl am Froschpräparat als auch am

Tabelle 15.

Versuch 79. Trendelenburgsches Präparat. 22. XI. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 45'	40	Ringerlösung ohne Natr. bicarb.	6 ^h 56'	—	n/1000 Milchsäure- Ringer
6 ^h 48'	40	—	6 ^h 57'	28	—
6 ^h 50'	40	—	6 ^h 58'	23	—
6 ^h 55'	40	—	6 ^h 59'	18	—
			7 ^h 00'	18	—

Tabelle 16.

Versuch 229. Kaninchenohr. 27. III. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
10 ^h 15'	—	Ringerlösung ohne Natr. bicarb.	10 ^h 27'	28	—
10 ^h 16'	36	—	10 ^h 29'	22	—
10 ^h 20'	36	—	10 ^h 30'	17	—
10 ^h 22'	36	—	10 ^h 31'	15	—
10 ^h 23'	—	n/1000 Milchsäure- Ringer	10 ^h 33'	13	—
10 ^h 24'	32	—	10 ^h 35'	11	—
			10 ^h 37'	9	—
			10 ^h 40'	6	—

isolierten Kaninchenohr. Durch nachfolgende Durchströmung mit Ringerlösung ist sie leicht aufzuheben. Die Ödembildung zeigt sich

Tabelle 17.

Versuch 164. Froschpräparat nach Pissemaki. 10. III. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Zußfuß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in g	in %
0'	—	—	—	—	24,5	—	—
10'	links	n/1000 Milchsäure	49,1	46,0	27,6	3,1	12,7
10'	rechts	n/1000 HCl	51,9	49,6	29,8	2,2	7,9

in gleicher Weise wie bei der Salzsäuredurchströmung. Sie ist gegenüber dieser eher etwas verstärkt.

In einigen wenigen Versuchen wurde auch die Essigsäure und Weinsäure untersucht. Eine n/1000 Lösung zeigt auf die Gefäßweite keinen merkbaren Einfluß. Die Ödembildung tritt dagegen auch unter ihrem Einfluß auf und zwar in ungefähr gleicher Stärke wie bei der Salzsäure.

Tabelle 18.

Versuch 235. Froschpräparat nach Pissemski. 10. III. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme	
						in g	in %
0'	—	—	—	—	20,5	—	—
10'	links	n/1000 Essigsäure	32,4	30,8	21,9	1,4	6,7
10'	rechts	n/1000 HCl	20,1	19,0	22,9	1,0	4,6
10'	rechts	n/1000 Essigsäure	33,3	31,8	24,3	1,4	6,1
10'	rechts	n/1000 HCl	20,0	19,0	25,3	1,0	4,1

Tabelle 19.

Versuch 179. Froschpräparat nach Pissemski. 27. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme	
						in g	in %
0'	—	—	—	—	18,4	—	—
15'	rechts	n/1000 HCl	19,3	17,0	20,5	2,1	11,4
15'	links	n/1000 Weinsäure	27,5	26,0	22,0	1,5	8,2

Wirkung der Kohlensäure auf die Gefäße.

Die Kohlensäure nimmt eine ganz besondere Stellung ein. Schon Schultz¹⁾ gibt an, daß er bei der Kohlensäureeinwirkung auf die glatte Muskulatur des Frostmagens erheblich voneinander abweichende Resultate erzielte. Er erklärt dies so, daß bei geringen Mengen eine Erregung, bei stärkeren eine Lähmung der nervösen Elemente durch die Kohlensäure erfolgt, während ganz starke Dosen die Muskelzellen direkt reizen und dadurch eine Verkürzung auslösen. Die Autoren, die den Einfluß der Kohlensäure auf die Gefäße untersuchten (Gaskell, Bayliß usw. s. oben) sahen ausnahmslos eine ausgesprochene Erweiterung bis auf Pearce und Ishikawa, die das Trendelenburgsche Froschpräparat als Versuchsobjekt wählten und bei Durchströmungen mit kohlensäuregesättigten Ringer-

1) P. Schultz, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1903, Suppl. S. 1.

lösungen, auch wenn sie auf $\frac{1}{16}$ verdünnt wurden, eine starke Abnahme der Tropfenzahl beobachteten. Ich konnte in meinen Versuchen ihre Beobachtungen im allgemeinen bestätigen. Die Wirkung der mit Kohlensäure gesättigten Ringerlösung auf das Froschpräparat,

Tabelle 20.

Versuch 155. Trendelenburgsches Präparat. 18. II. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
4 ^h 15'	60	Ringerlösung ohne Nat. bicarb.	4 ^h 33'	53	—
4 ^h 20'	62	—	4 ^h 34'	51	—
4 ^h 25'	60	—	4 ^h 36'	49	—
4 ^h 30'	58	Ringerlösung mit CO ₂ gesättigt	4 ^h 40'	46	—
4 ^h 31'	56	—	4 ^h 46'	44	—
4 ^h 32'	55	—	4 ^h 52'	40	—
			4 ^h 56'	38	—
			4 ^h 58'	36	—

verdünnt oder unverdünnt, ist durchaus analog der der Salzsäure; es tritt eine Stromverlangsamung und eine vermehrte Flüssigkeitszurückhaltung im Präparat ein.

Tabelle 21.

Versuch 148. Froschpräparat nach Pissemski. 16. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in %
0'	—	—	—	—	8,0	—
25'	links	CO ₂ -Ringer	26,9	25,8	9,1	13,8
25'	rechts	Ringer	28,0	27,6	9,4	3,2

Mitunter tritt allerdings eine Unterbrechung der sich beständig steigernden Gefäßverengung durch eine vorübergehende Erweiterung in Gestalt einer kurze Zeit andauernden Vermehrung der Tropfenzahl auf. Diese Erscheinung liegt durchaus in der Richtung der von Schultz angegebenen Erklärung des Wirkungsmechanismus.

Die Wirkung ist die gleiche vasokonstriktorische, wenn statt der Ringerlösung Pferdeserum (Höchst) in Verdünnung 2 : 3 Ringer benutzt wird. Die Flüssigkeitszurückhaltung ist freilich unter diesen Umständen nur ganz minimal, wie stets, wenn Pferdeserum in derartigen Mengen der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt wird.

Tabelle 22.

Versuch 151. Trendelenburgsches Präparat. 17. II. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
2 ^h 30'	80	Ringer ohne Natr. bicarb.	3 ^h 43'	82	—
2 ^h 35'	84	—	2 ^h 44'	80	—
2 ^h 37'	84	—	2 ^h 45'	84	—
2 ^h 37'	84	—	2 ^h 46'	86	—
2 ^h 40'	84	—	2 ^h 48'	88	—
2 ^h 41'	—	Ringer mit CO ₂ 1/4 gesättigt	2 ^h 55'	88	—
3 ^h 42'	84	—	3 ^h 00'	80	—
			3 ^h 05'	72	—

Vollständig entgegengesetzt verhält sich dagegen die Kohlensäure am isolierten Kaninchenohr. Hier tritt nach Durchströmung mit einer vollständig gesättigten Ringerlösung, auch wenn dieselbe auf $\frac{1}{20}$ verdünnt wird, sehr bald eine maximale Erweiterung der

Tabelle 23.

Versuch 165. Kaninchenohr. 26. II. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
4 ^h 30'	14	Ringer ohne NaHCO ₃	4 ^h 48'	28	—
4 ^h 35'	14	—	4 ^h 49'	30	—
4 ^h 40'	14	—	4 ^h 50'	32	—
4 ^h 41'	—	Ringer mit CO ₂ ge- sättigt	4 ^h 52'	32	—
4 ^h 43'	16	—	4 ^h 53'	—	Ringer
4 ^h 45'	22	—	4 ^h 55'	32	—
4 ^h 47'	26	—	5 ^h 00'	32	—

Gefäße ein. Besonders schön zeigt sich diese Erscheinung, wenn vorher der Tonus der Gefäße durch Säuredurchleitung stark erhöht war. Die Erweiterung ist durch nachherige Durchströmung mit Ringerlösung nur sehr langsam rückgängig zu machen.

Dieses abweichende Verhalten der Kohlensäure am Kaninchenohr ist sehr auffallend. Es gelang aber auch hier, eine Analogie zu dem Verhalten der anderen Säuren herzustellen. Wird nämlich die mit Kohlensäure gesättigte Ringerlösung stark verdünnt, etwa auf $\frac{1}{20}$ oder $\frac{1}{50}$, so kann sich auch hier eine deutliche Gefäßverenge-

Tabelle 24.

Versuch 166. Kaninchenohr. 26. II. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 30'	16	Ringer	5 ^h 51'	6	—
5 ^h 35'	16	—	5 ^h 53'	6	—
5 ^h 38'	16	—	5 ^h 54'	8	—
5 ^h 39'	—	n/1000 HCl	5 ^h 55'	12	—
5 ^h 40'	14	—	5 ^h 56'	16	—
5 ^h 41'	11	—	5 ^h 57'	20	—
5 ^h 44'	8	—	5 ^h 58'	24	—
5 ^h 48'	6	—	6 ^h 00'	28	—
5 ^h 50'	—	Ringer mit CO ₂ gesättigt	6 ^h 01'	32	—

rung zeigen. Allerdings war das nicht in allen derartigen Versuchen zu beobachten. Ich sah in vier Versuchen mit einer 50fach verdünnten kohlendäuregesättigten Ringerlösung zweimal deutliche Vasodilatation, in den beiden anderen mindestens ebenso deutliche Vaskonstriktion. Augenscheinlich spielen hier individuelle Verschiedenheiten eine wichtige Rolle. Im übrigen wird bei der Analyse des Wirkungsmechanismus auf das abweichende Verhalten der Kohlensäure noch näher einzugehen sein.

Eine erhebliche Flüssigkeitszurückhaltung während der Kohlensäuredurchleitung konnte am Kaninchenohr nicht festgestellt werden.

Tabelle 25.

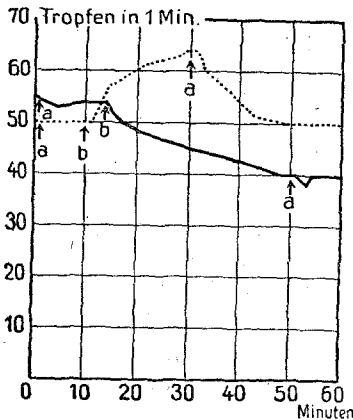
Versuch 255. Kaninchenohr. 27. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
4 ^h 50'	50	Ringer ohne Natr. bicarb.	5 ^h 11'	61	—
4 ^h 55'	50	—	5 ^h 15'	62	—
5 ^h 00'	50	—	5 ^h 18'	63	—
5 ^h 01'	—	Ringer mit 1/50 CO ₂ gesättigt	5 ^h 20'	64	—
5 ^h 02'	52	—	5 ^h 21'	—	Ringer
5 ^h 03'	54	—	5 ^h 22'	63	—
5 ^h 04'	56	—	5 ^h 23'	60	—
5 ^h 06'	58	—	5 ^h 28'	56	—
5 ^h 09'	60	—	5 ^h 32'	52	—
			5 ^h 40'	50	—
			5 ^h 50'	50	—

Tabelle 26.

Versuch 258. Kaninchenohr. 29. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
1 ^h 01'	55	Ringer ohne Natr. bicarb.	1 ^h 28'	48	—
1 ^h 10'	53	—	1 ^h 30'	47	—
1 ^h 15'	54	—	1 ^h 35'	45	—
1 ^h 18'	54	—	1 ^h 45'	43	—
1 ^h 19'	—	Ringer mit $\frac{1}{50}$ CO ₂ gesättigt	1 ^h 50'	41	—
1 ^h 20'	52	—	1 ^h 54'	40	—
1 ^h 21'	51	—	1 ^h 55'	—	Ringer
1 ^h 22'	50	—	1 ^h 58'	40	—
1 ^h 24'	49	—	1 ^h 58'	38	—
			2 ^h 00'	40	—
			2 ^h 05'	40	—



Kurve 2. ---- Tabelle 25, Versuch 255. — Tabelle 26, Versuch 258.
a, a = Ringer; b, b = CO₂-Ringer.

Wirkung von Natronlauge auf die Gefäße.

Stellt man die oben ausgeführten Versuche derart an, daß die Salzsäure durch die äquimolekulare Menge von Natronlauge ersetzt wird, so verlaufen sie in genau der gleichen Weise, wie das für die Salzsäure beschrieben ist.

Nach Injektion von 1 ccm einer $n/300$ Lösung (1:7500) tritt vorübergehende Gefäßverengung, bei Dauerdurchströmung mit $n/1000$ NaOH ständig sich steigende Vasokonstriktion ein und zwar sowohl am Froschpräparat, als auch am Kaninchenohr (Tabelle 10).

Tabelle 27.

Versuch 6. Trendelenburgsches Präparat. 16. VI. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
4 ^h 40'	24	Ringerlösung	5 ^h 10'	15	—
4 ^h 50'	24	—	5 ^h 13'	15	—
5 ^h 00'	24	—	5 ^h 20'	16	—
5 ^h 01'	—	injiziert 1 cem n/300 NaOH	5 ^h 30'	16	—
5 ^h 02'	24	—	5 ^h 31'	—	injiziert 1 cem n/100 NaOH
5 ^h 03'	16	—	5 ^h 32'	8	—
5 ^h 04'	12	—	5 ^h 33'	0	—
5 ^h 05'	10	—	5 ^h 35'	0	—
5 ^h 07'	12	—			

Tabelle 28.

Versuch 7. Trendelenburgsches Präparat. 16. VI. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
11 ^h 40'	27	Ringer	11 ^h 57'	16	—
11 ^h 45'	27	—	12 ^h 00'	14	—
11 ^h 50'	27	—	12 ^h 04'	12	—
11 ^h 51'	—	n/1000 NaOH-Ringer	12 ^h 07'	11	—
11 ^h 53'	26	—	12 ^h 09'	10	—
11 ^h 54'	24	—	12 ^h 15'	9	—
11 ^h 55'	20	—	12 ^h 20'	8	—
11 ^h 56'	17	—			

Tabelle 29.

Versuch 40. Kaninchenohr. 19. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
1 ^h 15'	21	Ringer	1 ^h 46'	—	Ringer
1 ^h 20'	22	—	1 ^h 47'	3	—
1 ^h 24'	22	—	1 ^h 50'	3	—
1 ^h 25'	—	n/1000 NaOH	1 ^h 51'	—	4% NaCl-Ringer
1 ^h 26'	20	—	1 ^h 52'	3	—
1 ^h 30'	20	—	1 ^h 55'	6	—
1 ^h 32'	16	—	1 ^h 58'	12	—
1 ^h 34'	14	—	2 ^h 00'	14	—
1 ^h 40'	8	—	2 ^h 05'	9	—
1 ^h 45'	5	—			

Tabelle 30.

Versuch 13. Trendelenburgsches Präparat. 26. VI. 1919.

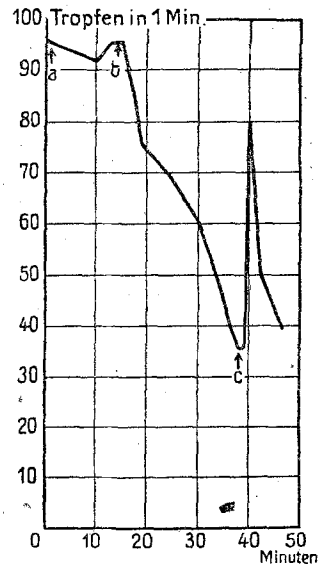
Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 40'	65	Ringer	6 ^h 05'	55	—
5 ^h 45'	65	—	6 ^h 09'	48	—
5 ^h 48'	65	—	6 ^h 20'	40	—
5 ^h 49'	—	n/1000 NaOH-Ringer- serum 1:1	6 ^h 33'	28	—
5 ^h 50'	65	—	6 ^h 40'	16	—
5 ^h 55'	62	—	6 ^h 45'	10	—
6 ^h 00'	61	—	6 ^h 50'	7	—
			6 ^h 55'	5	—

Die Verlangsamung tritt in gleicher Weise ein, wenn Serum statt der Ringerlösung als Durchströmungsflüssigkeit gewählt wird, doch liegen auch hier die wirksamen Dosen, genau wie bei der Salzsäure, wesentlich höher. Auch hier ist die Vasokonstriktion durch reine Ringerlösung langsam aufzuheben, schneller durch Natrium nitrosum und, vorübergehend, durch hypertonische Zucker- und Salzlösungen (Tabelle 29).

Tabelle 31.

Versuch 31. Trendelenburgsches Präparat. 11. VII. 1919.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
7 ^h 00'	96	Ringer
7 ^h 10'	92	—
7 ^h 13'	96	—
7 ^h 14'	—	n/600 NaOH
7 ^h 15'	96	—
7 ^h 16'	92	—
7 ^h 17'	86	—
7 ^h 19'	76	—
7 ^h 25'	70	—
7 ^h 32'	60	—
7 ^h 34'	48	—
7 ^h 36'	40	—
7 ^h 38'	36	—
7 ^h 39'	—	25% Traubenzucker- Ringer
7 ^h 40'	80	—
7 ^h 41'	60	—
7 ^h 42'	52	—
7 ^h 44'	46	—
7 ^h 46'	40	—



Kurve 3. a = Ringer; b = n/1000 aOH-Ringer; c = 25% Traubenzucker-Ringer.

Auch die Ödembildung erfolgt durch Natronlauge in demselben Maße wie durch Ringerlösung, der Salzsäure zugesetzt wurde. Ein wesentlicher Unterschied in der Stärke des Ödems scheint nicht zu bestehen.

Tabelle 32.

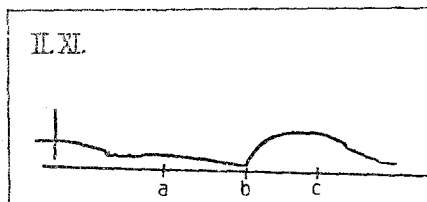
Versuch 157. Froschpräparat nach Pissemiski. 20. II. 1920.

Dauer	Bein	Durchströmt mit	Zufluß	Abfluß	Gewicht	Zunahme	
						in g	in %
0'	—	—	—	—	17,2	—	—
10'	rechts	n/1000 HCl	17,6	16,9	17,9	0,7	4,1
10'	links	n/1000 NaOH	9,8	9,0	18,6	0,7	4,1

Eine Prüfung anderer Basen unterblieb wegen der störenden Sonderwirkung der Kationen.

Wirkung von Säuren und Alkali auf Gefäßstreifen.

Um sich ein Bild von der Wirkungsweise der Säuren und Alkalien auf die Gefäßwand machen zu können, lag es sehr nahe, die Versuche auf Gefäßstreifenpräparate nach O. B. Meyer¹⁾ auszu dehnen. Da infolge der Zeitverhältnisse Kalbsarterien schwer zu beschaffen waren, wurden Rindercarotiden und Kaninchenaorten benutzt. Es wurde in der bekannten Weise vorgegangen; bei den Kaninchenaorten konnte sich Dehnung und Belastung natürlich auf ein Minimum beschränken. Bringt man ein solches Präparat in n/500 Salzsäurelösung oder setzt vorsichtig der Ringerlösung (bicarbonatfrei!) einen Tropfen n/1 HCl zu, so zeigt sich nach etwa $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute ein langsames, stetiges Anwachsen des Tonus, der sich

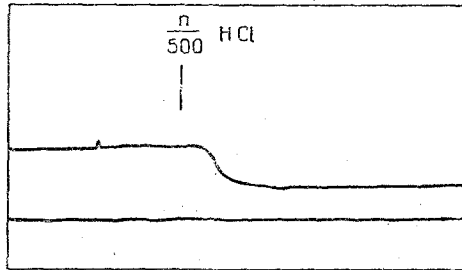


Kurve 4. Kaninchenaorta. Kontraktion auf n/1000 HCl. a = Adrenalinzusatz. b = n/1000 HCl. c = Ringer.

dann konstant auf gleicher Höhe hält. Zu betonen ist, daß der Anstieg allmählich erfolgt, nicht etwa plötzlich, wie auf Adrenalinzusatz.

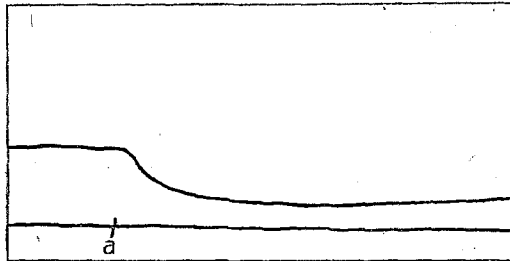
1) O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 48, S. 352.

Wechselt man die Lösung gegen Ringerlösung aus, so sinkt der Tonus sofort in demselben Tempo, wie der Aufstieg erfolgte, zur ursprünglichen Höhe ab. Gibt man stärkere Dosen HCl, so kann man mitunter an Stelle des Anstiegs ein Absinken des Tonus unter die Anfangshöhe beobachten.



Kurve 5. Rindercarotis. Erschlaffung auf $n/500$ HCl.

Setzt man dagegen die äquivalente Menge NaOH zu, so sieht man an Stelle des Anstieges ein Sinken des Tonus, der aber auf Wechsel gegen frische Ringerlösung bald seine alte Höhe wieder erreicht. Dieser zunächst etwas überraschende Befund erklärt sich wohl durch die folgenden Versuche.

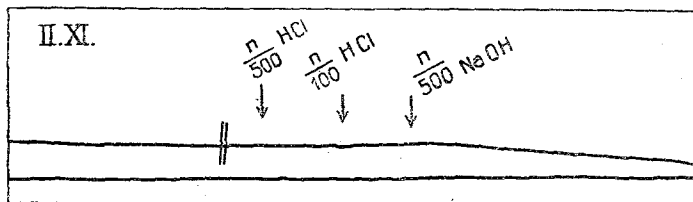


Kurve 6. Rindercarotis. Erschlaffung auf Zusatz von $n/500$ NaOH (bei a).

Gibt man nämlich ganz minimale Dosen NaOH ($n/2000$), so kann man ebenfalls einen Tonusanstieg beobachten. Das Präparat ist also gegen OH-Ionen empfindlicher als gegen H-Ionen, und diejenige molekulare Konzentration, die bei H-Ionen Tonusverstärkung auslöst, also erregend wirkt, macht bei OH-Ionen schon Tonuserschlaffung, also Lähmung.

Diese Erscheinungen treten auch an etwas älteren Präparaten noch auf, die gegen Adrenalin schon refraktär sind. Daß es sich aber nicht etwa einfach um Quellungsvorgänge handelt, beweist das

Verhalten eines Gefäßstreifens, der zur Abtötung der lebenden Elemente einige Zeit auf 56° erwärmt wurde. An diesem Präparat erwies sich die Salzsäure als völlig unwirksam, während auf Zusatz von Natronlauge ein ganz minimales, kaum bemerkbares Absinken des Schreibhebels erfolgte. Während dieses aber bei allen Versuchen, wo es sich um eine Tonusverminderung handelte, in einer paraboloiden Kurve verlief, erfolgte es diesmal völlig gradlinig.



Kurve 7. Kaninchenaorta. 15 Minuten auf 56° erhitzt. Keine Wirkung von HCl und NaOH.

Ganz frische Präparate zeigten mitunter ohne erkennbaren Grund sowohl auf Zufuhr von Wasserstoff- als auch von Hydroxyl-Ionen kleine spontane Zuckungen, ähnlich den neuerdings von Apitz und anderen beschriebenen rhythmischen Kontraktionen. Jede Gesetzmäßigkeit fehlte dabei jedoch.

Wirkung auf den überlebenden Säugetierdarm.

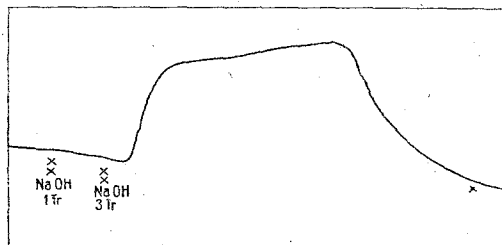
Bei der Ausdehnung der Untersuchungen auf andere glattmuskelige Organe wurde zunächst die Wirkung der H- und OH-Ionen auf den überlebenden Säugetierdarm geprüft. Hier lagen schon einige eingehendere Untersuchungen von Rona und Neukirch¹⁾ vor, die bereits oben erwähnt sind. Meine Versuchsergebnisse stimmen mit ihren Beobachtungen völlig überein. Am überlebenden Kaninchendarm bewirken sowohl H- als auch OH-Ionen eine Steigerung des Tonus. Die rhythmischen Kontraktionen werden durch ganz minimale Dosen ($n/1000$) verstärkt. Es tritt dabei eine eigenartige Periodenbildung auf, in der stärkere und schwächere Kontraktionen rhythmisch wechseln, so daß die Verbindungslinie der Fußpunkte der Einzelkontraktionen, die bis dahin völlig horizontal verlief, eine mehr oder weniger regelmäßige Wellenlinie bildet. Stärkere Dosen verursachen eine Abnahme der Exkursionsgröße und schließlich vollständiges Aufhören der rhythmischen Bewegungen. Der Tonus

1) Apitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 256.

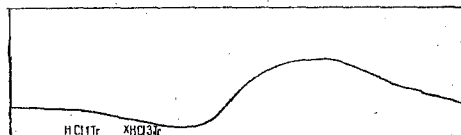
steigt dabei momentan an, um bald wieder zur alten Höhe abzusinken. Auf Wechseln der Flüssigkeit gegen frische Tyrodelösung stellen sich die rhythmischen Kontraktionen sehr rasch wieder ein, und erreichen auch bald wieder die alte Stärke. Die Art der Säure oder Base ist dafür völlig gleichgültig, sofern nur äquimolekulare Lösungen benutzt werden.

Schreibt der Darm infolge irgendwelcher Schädigung keine rhythmischen Bewegungen, sondern nur mehr den Tonus auf, so verhält er sich genau wie der Arterienstreifen: auf Säurezusatz reagiert er mit Tonussteigerung, auf äquimolekulare Mengen von NaOH oder NH_4OH mit Erschlaffung, auf geringere Alkalimengen ebenfalls mit Tonuserhöhung.

Am ganglienfreien Muskularispräparat vom Katzendarm nach Magnus¹⁾ erzeugen sowohl Säure- wie Alkalizusatz stärkste Kontraktion, die spontan allmählich, auf Flüssigkeitswechsel erheblich schneller verschwindet. Die Latenzperiode beträgt etwa 1 Minute;



Kurve 8. Plexusfreies Muskularispräparat vom Katzendarm nach Magnus. Kontraktion auf NaOH-Zusatz. Übertragung zehnfach. $\frac{1}{3}$ der natürlichen Größe.



Kurve 9. Plexusfreies Muskularispräparat vom Katzendarm nach Magnus. Kontraktion auf HCl-Zusatz. Übertragung zehnfach. $\frac{1}{3}$ der natürlichen Größe.

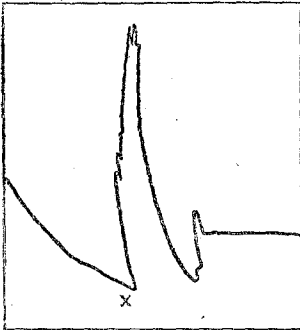
in dieser Zeit ist meistens ein geringes Absinken des Tonus zu konstatieren. Hervorzuheben ist, daß auch hier ein erheblicher Unterschied in der Stärke des Wirkungsgrades von Säure und Alkali besteht. Es sind erheblich höhere Säurekonzentrationen nötig, um auch nur annähernd den gleichen Effekt zu erzielen wie durch Alkali.

1) Magnus, Pflügers Arch. 1904, Bd. 102, S. 243.

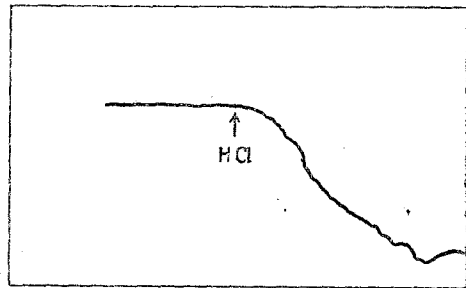
Der Meerschweinchenuterus zeigt, wenn er keine rhythmischen Kontraktionen macht, genau das gleiche Verhalten wie der Darm unter den gleichen Verhältnissen und wie der Arterienstreifen.

Wirkung auf den Froschmagen.

Da die bisher mitgeteilten Versuchsergebnisse mit den von Morgen (13) und P. Schultz (14) am Froschmagen erzielten Resultaten in starkem Widerspruch stehen, so sah ich mich veranlaßt, auch diese Angaben nachzuprüfen. Dabei ergaben sich Beobachtungen, die durchaus den an den anderen glattmuskeligen Organen erhobenen Befunden entsprechen. Säure und Alkali wirken in $n/500$ Lösung stark kontraktionserregend, Alkali stärker als Säure.



Kurve 10. Froschmagen.
Längsmuskelschreibung. Bei
X Zusatz von 3 Tropfen
 $n/1$ HCl.



Kurve 11. Froschmagen. Längsmuskelschreibung.
Erschlaffung auf Zusatz von 6 Tropfen
 $n/1$ HCl.

In stärkerer Konzentration verursacht Säure sofortige Erschlaffung, Alkali dagegen immer noch vorher eine starke Kontraktion. Damit ist aber auch der scheinbare Widerspruch mit den Befunden von Schultz (14) und Morgen (13) erklärt. Sie benutzten derartig starke Konzentrationen ($0,1-20\% = n/30-6\ n\ HCl$; $2,5$ bis etwa $n/2\ NaOH$), daß sie nur das zweite Stadium, die Erschlaffung, zu Gesicht bekommen konnten.

Damit dürfte der alte Irrtum der Physiologen, daß Säuren auf glatte Muskulatur ohne Einfluß seien, worüber sich auch Morgen und Schultz in Anbetracht der starken Wirkung dieser Substanzen auf den quergestreiften Muskel mit Recht wunderten, ad absurdum geführt sein.

Analyse des Wirkungsmechanismus.

Es erhebt sich nunmehr die Frage nach der Art des Zustandekommens der Wirkung der Säuren und Alkalien auf die glatte Muskulatur, in erster Linie ihrer Wirkung auf die Gefäße. Als wichtigster Punkt ist zunächst zu entscheiden, ob es sich um eine rein mechanische Abflußbehinderung oder um eine vitale Reaktion der irritablen Substanz handelt, eventuell welchem von beiden die dominierende Rolle zufällt.

Für die mechanische Behinderung kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Die erste besteht darin, daß die ödematös gewordenen Gewebe einen Druck auf die Gefäße ausüben und so den Flüssigkeitsabfluß erschweren. Die Ansicht, daß dieser Umstand für die Abnahme der Tropfenzahl verantwortlich zu machen sei, ist recht oft ausgesprochen worden, beispielsweise von Bayliss¹⁾, Adler²⁾ und anderen; einen Beweis dafür habe ich jedoch nirgends finden können. Ich glaube auch, diesem Faktor nur untergeordnete Bedeutung beilegen zu sollen und zwar hauptsächlich aus folgendem Grunde: Beschickt man das mit Säure oder Alkali durchströmte Präparat, das schon ödematös geworden ist und starke Stromverlangsamung zeigt, wieder mit reiner Ringerlösung, so verschwindet die Verlangsamung wieder, trotzdem das Ödem zunimmt (Tabelle 33).

Tabelle 33.

Versuch 73. Präparat nach Pissemski. 7. XI. 1919.

Dauer	Durchströmt mit	Tropfen		Zufluß	Abfluß	Gewicht in g	Zunahme in g
		vor	nach				
0'	—	—	—	—	—	28,6	—
25'	n/1000 NaOH	20	10	28,5	27,4	29,7	1,1
25'	Ringer	9	25	45,8	42,9	32,5	2,8

Daraus folgt, daß das Ödem nicht die Ursache der Verlangsamung sein kann; es soll jedoch nicht bestritten werden, daß es überhaupt einen Einfluß auf die Tropfenzahl ausüben kann. Jedenfalls muß es dazu aber maximale Grade erreichen und ist somit für die hier beschriebenen Erscheinungen nur von sekundärer Bedeutung.

Zweitens könnte durch die Säuren und Alkalien eine Quellung der Gefäßwände verursacht werden, die natürlich zu einer par-

1) Bayliss, a. a. O.

2) Adler, a. a. O.

tiellen Verlegung des Gefäßlumens und sekundär zu einer Abnahme der Stromgeschwindigkeit führen müßte. Die regelmäßig auftretende Quellung der quergestreiften Muskulatur unter der Wirkung dieser Substanzen spricht zugunsten dieser Auffassung, ebenso vielleicht die Aufhebung der Verlangsamung durch hypertonische Zucker- und Salzlösungen. Man könnte hier mit Pearce¹⁾ an eine »Pseudohemmung« denken, die durch eine Entquellung der Gefäßwand durch die hypertonischen Lösungen verursacht wäre. Aber auch diese Erklärung ist wenig wahrscheinlich, wenn man sich die Gesamtheit der beobachteten Erscheinungen vor Augen hält. Wäre nämlich diese Annahme zutreffend, so müßte — wenigstens wenn man ähnliche Substrate für die Kolloidvorgänge voraussetzt — die Gefäßverengung dem Ödemgrade einigermaßen proportional sein. Das ist aber keineswegs der Fall; gerade diejenigen Säuren, die besonders starke Ödeme bilden, wirken am wenigsten auf die Stromgeschwindigkeit (H_2SO_4 , H_3PO_4), während andererseits schon bei Durchströmung mit normaler Ringerlösung mächtige Ödeme auftreten können, ohne daß sich die Tropfenzahl wesentlich verringert. Noch klarer ergibt sich aber die Unwahrscheinlichkeit dieser Annahme aus dem Verhalten des Arterienstreifens. Handelte es sich nämlich tatsächlich um eine Quellung, so wäre an dem belasteten (!) Gefäßstreifen in Anbetracht seines anatomischen Baues immer eine Verlängerung zu erwarten, nicht aber eine Verkürzung, wie sie in Wirklichkeit eintritt. Weiterhin erhält meine Annahme, daß der Quellung keine wesentliche Rolle für das Zustandekommen der beschriebenen Erscheinungen zufalle, eine starke Stütze durch die Versuche von Meigs²⁾ über die Quellung der glatten Muskulatur. Er fand nämlich, daß dieselbe in Milchsäure eine geringere Gewichtszunahme erfährt, als in Ringerlösung. Daß tatsächlich durch stärkere Dosen von Alkali eine gewisse Quellung eintreten kann, worauf auch Morgen³⁾ schon hinweist, beweist der Versuch am überhitzten Gefäßstreifen; gleichzeitig beweist er aber auch, wie relativ geringfügig diese Veränderung ist. Sie kann also zur Erklärung nicht herangezogen werden.

Damit ist nun die Frage nach der Reaktion der irritablen Substanz in positivem Sinne entschieden, und wir kommen nunmehr zur Untersuchung des Angriffspunktes der Säuren und der Alkalien. Es kommen dafür in Betracht entweder die nervösen

1) Pearce, a. a. O.

2) Meigs, a. a. O.

3) Morgen, a. a. O.

Apparate oder die glatten Muskelzellen selber, oder schließlich beide gemeinsam. Einige Schlüsse in dieser Richtung erlaubt bereits das bis jetzt mitgeteilte Material zu ziehen. Das plexusfreie Muskularispräparat vom Katzendarm nach Magnus liefert den unzweideutigen Beweis dafür, daß ein Angriffspunkt der Säuren sowohl als auch der Alkalien peripherer als die Ganglienzellen selbst gelegen ist, also in der Muskulatur, dem peripheren Nervenetz oder den Nervenendigungen. Wir können aber noch weiter gehen: es wurde bereits hervorgehoben, daß die Wirkung der Säuren und Alkalien auf den Gefäßstreifen sich auch an Präparaten noch zeigt, die gegen Adrenalin schon refraktär sind. Daraus ergibt sich der Schluß, daß sie noch peripherisch vom Adrenalin angreifen können, also in der Muskulatur selbst.

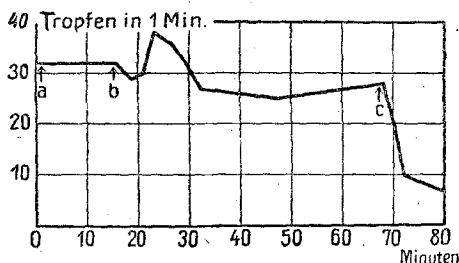
Qualitativ ist die Wirkung der Säuren und Alkalien gleich, quantitativ besteht aber ein bedeutender Unterschied: die Alkalien besitzen eine viel größere Reaktionsbreite als die Säuren; sie wirken noch in bedeutend stärkeren und schwächeren Konzentrationen erregend. Das zeigt sich am deutlichsten am Magnusschen Präparat und am Froschmagen; bei anderen Organen, namentlich dem Gefäßstreifen und dem peristaltiklosen Darm verläuft der Vorgang freilich so schnell, daß sich die Erregung bei stärkeren Dosen gar nicht erst manifestiert und sofort die Lähmung in die Erscheinung tritt.

Zur weiteren Stütze der Annahme, daß eine Wirkung auf die glatten Muskelzellen selbst statthat, sowie zur Klärung der Frage, inwieweit auch noch eine Wirkung auf die nervösen Apparate mitspielt, wurde noch eine Reihe von Versuchen ausgeführt, die die Ausschaltung aller nervösen Elemente bezweckten. Zu diesem Ende diente mir zunächst die Methode der Nervendegeneration, wie sie auch Pearce zu gleichem Zwecke benutzte. Es wurde Fröschen das Rückenmark vollständig ausgebohrt, oder der Plexus lumbalis auf einer oder beiden Seiten durchschnitten. 1—4 Wochen darauf wurden dann die operierten Tiere zur Präparation benutzt. Die mikroskopische Bestätigung der vollständig eingetretenen Degeneration der Gefäßnerven war leider aus technischen Gründen mangels einer geeigneten Methode nicht zu erbringen; die Präparate erwiesen sich jedoch auf stärkste faradische Reizung des peripheren Plexusstumpfes in bezug auf die Nerven der quergestreiften Muskeln als reaktionslos und zeigten typische Adrenalinumkehr. Wurden nun diese Präparate mit $n/1000$ Alkalilösung durchströmt, so trat prompte Reaktion in Gestalt von Gefäßverengung wie bei normalen Präparaten ein. Auf Durchspülung mit der üblichen Säurelösung

Tabelle 34.

Versuch 105. 16. XII. 1919. Trendelenburgsches Präparat. 17. XI. 1919. Ausbohrung des Rückenmarks. Vollständige Lähmung der hinteren Extremitäten. Auf mechanischen Plexusreiz reaktionslos, auf faradischen Reiz bei 0 mm Rollenabstand kaum sichtbare Zuckungen.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 45'	32	Ringerlösung	6 ^h 14'	32	—
5 ^h 50'	32	—	6 ^h 17'	27	—
5 ^h 55'	32	—	6 ^h 24'	26	—
6 ^h 00'	32	—	6 ^h 32'	26	—
6 ^h 01'	—	n/1000 HCl-Ringer	6 ^h 52'	28	—
6 ^h 02'	31	—	6 ^h 53'	—	n/1000 NaOH-Ringer
6 ^h 04'	29	—	6 ^h 55'	20	—
6 ^h 06'	30	—	6 ^h 57'	10	—
6 ^h 07'	34	—	6 ^h 59'	9	—
6 ^h 08'	38	—	7 ^h 02'	8	—
6 ^h 11'	36	—	7 ^h 05'	7	—



Kurve 12. a = Ringer; b = n/1000 HCl-Ringer; c = n/1000 NaOH-Ringer.

Tabelle 35.

Versuch 106. 17. XII. 1919. Trendelenburgsches Präparat.
17. XI. 1919. Operation wie Versuch 105. Reaktionslos.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
11 ^h 15'	23	Ringerlösung	11 ^h 26'	29	—
11 ^h 20'	23	—	11 ^h 28'	29	—
11 ^h 22'	23	n/500 HCl-Ringer	11 ^h 30'	30	—
11 ^h 23'	23	—	11 ^h 32'	29	—
11 ^h 24'	25	—	11 ^h 35'	28	—
11 ^h 25'	27	—	11 ^h 40'	28	—

zeigte sich dagegen vor dem Eintreten der Gefäßverengung eine sehr deutliche, längere Zeit anhaltende Gefäßerweiterung, also eine

Umkehr der Wirkung. Die Gefäßerweiterung trat nicht in allen Fällen ein. Augenscheinlich hängt das davon ab, wie weit die Degeneration schon fortgeschritten war. In jedem Falle war aber eine Verzögerung und Abschwächung der Gefäßverengung zu konstatieren.

Tabelle 36.

Versuch 168. 10. XII. 1919. Trendelenburgsches Präparat. 21. XI. 1919. Ausbohrung des Rückenmarks. Vollkommene Lähmung der hinteren Extremitäten. Auf mechanische oder stärkste faradische Plexusreizung keine Zuckung.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 00'	56	Ringerlösung	6 ^h 23'	42	—
6 ^h 05'	56	—	6 ^h 24'	38	—
6 ^h 10'	56	—	6 ^h 25'	36	—
6 ^h 15'	56	—	6 ^h 30'	26	—
6 ^h 16'	—	n/500 HCl-Ringer	6 ^h 35'	22	—
6 ^h 17'	56	—	6 ^h 36'	—	Ringerlösung
6 ^h 18'	56	—	6 ^h 38'	18	—
6 ^h 19'	56	—	6 ^h 46'	30	—
6 ^h 20'	51	—	7 ^h 40'	37	—
6 ^h 21'	48	—			

Die gleichen Erscheinungen konnte ich beobachten, wenn die Endigungen der Vasomotoren durch Durchströmung des Präparates

Tabelle 37.

Versuch 167. Kaninchenohr. 26. II. 1920.

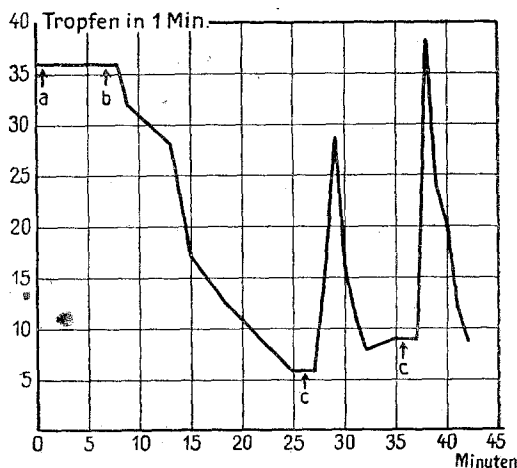
Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
5 ^h 20'	20	Ringerlösung	5 ^h 49'	16	—
5 ^h 25'	20	—	5 ^h 50'	14	—
5 ^h 30'	20	—	5 ^h 52'	12	—
5 ^h 35'	20	—	5 ^h 54'	11	—
5 ^h 36'	—	Ergotoxin 1:300 000 Ringer	5 ^h 55'	10	—
5 ^h 37'	10	—	5 ^h 56'	10	—
5 ^h 38'	12	—	5 ^h 57'	14	—
5 ^h 39'	16	—	5 ^h 58'	17	—
5 ^h 40'	18	—	5 ^h 59'	20	—
5 ^h 44'	18	—	6 ^h 00'	20	—
5 ^h 45'	—	n/1000 HCl-Ringer	6 ^h 05'	20	—
5 ^h 46'	18	—	6 ^h 07'	21	—
5 ^h 48'	18	—	6 ^h 10'	20	—

mit Ergotoxinlösung 1/300 000 ausgeschaltet waren. Auch in diesem Falle erfolgt die Reaktion auf die Durchströmung mit NaOH-Lösung prompt und in gleicher Stärke wie am normalen Präparat. Die Reaktion auf die Dauerdurchleitung von Säure dagegen zeigt genau wie bei den Präparaten mit Nervendegeneration eine erhebliche Verzögerung. In einem Falle konnte ich auch nach Ergotoxin

Tabelle 38.

Versuch 229. Kaninchenohr. 21. III. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
10 ^h 15'	36	Ringerlösung	10 ^h 44'	14	—
10 ^h 20'	36	—	10 ^h 45'	29	—
10 ^h 22'	36	—	10 ^h 46'	16	—
10 ^h 23'	—	n/1000 Milchsäure- Ringer	10 ^h 47'	11	—
10 ^h 24'	32	—	10 ^h 50'	8	—
10 ^h 28'	28	—	10 ^h 51'	9	—
10 ^h 29'	22	—	10 ^h 52'	—	injiziert 1 cem Adre- nalin 1:100 000
10 ^h 30'	17	—	10 ^h 53'	9	—
10 ^h 35'	13	—	10 ^h 54'	36	—
10 ^h 40'	11	—	10 ^h 55'	24	—
10 ^h 41'	6	—	10 ^h 56'	20	—
10 ^h 42'	—	injiziert 1 cem Adre- nalin 1:100 000	10 ^h 57'	12	—
10 ^h 43'	6	—	10 ^h 58'	9	—



Kurve 13. a = Ringer; b = n/1000 Milchsäure-Ringer; c = Injektion von 1 cem Adrenalin 1:100 000.

eine typische Umkehr der Säurereaktion beobachten: die sehr langsam einsetzende Vasokonstriktion schlug am ergotoxinvergifteten Kaninchenohr nach einiger Zeit plötzlich in deutliche Gefäßerweiterung um.

Nach diesen Versuchen, die eine Wirkung der Säuren und Alkalien auch nach Ausschaltung der Nerven zeigen, kann kein Zweifel mehr daran bestehen, daß sie auf die Muskulatur selbst erregend wirken. Was die Wirkung auf die Nerven anbetrifft, so erscheint diese für die Säuren nach der Umkehr und Abschwächung zum mindesten wahrscheinlich. Für die Alkalien sind dagegen keine Anhaltspunkte für ein Angreifen an den Nerven gefunden. Es gelang

Tabelle 39.

Versuch 221. Froschpräparat nach Pissemski. 21. III. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
12 ^h 15'	66	Ringerlösung	12 ^h 45'	—	injiziert 0,5 cem Adre-
12 ^h 25'	64	—			naline 1:1 000 000
12 ^h 30'	66	n/1000 HCl-Ringer	12 ^h 46'	50	—
12 ^h 32'	66	—	12 ^h 47'	56	—
12 ^h 36'	48	—	12 ^h 48'	50	—
11 ^h 39'	40	—	12 ^h 50'	50	—
12 ^h 40'	—	injiziert 0,5 cem Adre-	12 ^h 51'	—	injiziert 0,3 cem Adre-
		naline 1:1 000 000			naline 1:1000 (!)
12 ^h 41'	50	—	12 ^h 52'	60	—
12 ^h 42'	56	—	11 ^h 53'	68	—
12 ^h 43'	54	—	12 ^h 54'	60	—
12 ^h 44'	48	—	12 ^h 57'	48	—

nun auch, für die Säuren einen nervösen Angriffspunkt direkt nachzuweisen. Injiziert man nämlich während der längere Zeit dauernden Durchströmung mit Säuren am Froschpräparat oder Kaninchenohr 1 cem einer Lösung Adrenalin 1:1 000 000 oder sogar 1:1000, so tritt entweder gar keine Wirkung auf, wie (das Arnoldi¹⁾) bereits nach Kohlensäureapplikation beschreibt, oder es tritt sogar eine völlige Umkehr ein: Adrenalininjektion macht jetzt sehr starke Gefäßerweiterung. Sie erreicht sehr schnell ihr Maximum und klingt in wenigen Minuten wieder vollständig ab; besonders schön zeigt sie sich während und unmittelbar nach der Einwirkung von Milchsäure. Diese Erscheinung wirkt auf den ersten Blick frappierend; sie ist

1) Arnoldi, a. a. O.

das eklatanteste Beispiel der Adrenalinumkehr, das man sich denken kann. Die Stärke der Umkehr nimmt mit der längeren Dauer der Säurezufuhr ab; wiederholte Adrenalininjektionen zeigen immer schwächeren Effekt. Auch gelingt es durchaus nicht immer, die Umkehr zu erhalten; von einer Gefäßverengung ist jedoch bei selbst stärksten Adrenalingaben nach Säuredurchleitung nicht eine Spur zu bemerken.

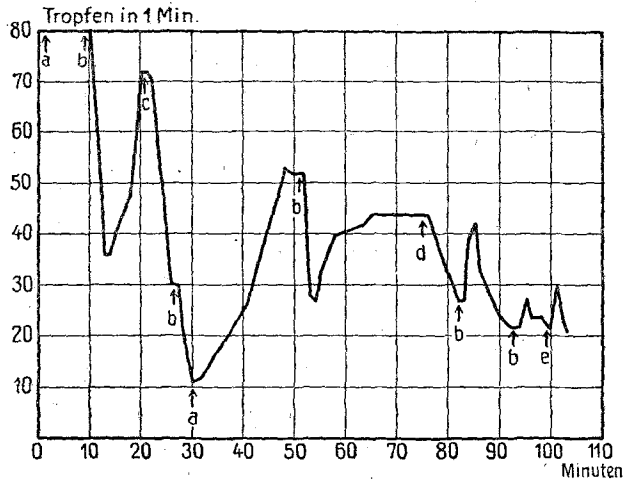
Im krassen Gegensatz dazu wird die Wirkung des Adrenalins durch vorherige Behandlung des Präparates mit Alkalilösung (n/500

Tabelle 40.

Versuch 222. Trendelenburgsches Präparat. 27. III. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
6 ^h 20'	80	Ringerlösung	7 ^h 15'	32	—
6 ^h 25'	80	—	7 ^h 18'	40	—
6 ^h 30'	80	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:100 000	7 ^h 22'	42	—
6 ^h 31'	60	—	7 ^h 23'	—	Ringerlösung
6 ^h 32'	48	—	7 ^h 25'	44	—
6 ^h 33'	36	—	7 ^h 35'	44	n/1000 Milchsäure- Ringer
6 ^h 34'	36	—	7 ^h 36'	40	—
6 ^h 35'	40	—	7 ^h 37'	40	—
6 ^h 38'	48	—	7 ^h 40'	32	—
6 ^h 40'	72	—	7 ^h 42'	27	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:100 000
6 ^h 41'	—	n/1000 NaOH-Ringer	7 ^h 43'	27	—
6 ^h 42'	70	—	7 ^h 44'	39	—
6 ^h 43'	58	—	7 ^h 45'	42	—
6 ^h 44'	40	—	7 ^h 46'	34	—
6 ^h 46'	30	—	7 ^h 47'	30	—
6 ^h 47'	—	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:100 000	7 ^h 50'	24	—
6 ^h 48'	24	—	7 ^h 52'	22	—
6 ^h 49'	15	—	7 ^h 53'	—	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:100 000
6 ^h 50'	11	Ringerlösung	7 ^h 54'	22	—
6 ^h 52'	12	—	7 ^h 55'	27	—
6 ^h 55'	16	—	7 ^h 56'	24	—
6 ^h 57'	20	—	7 ^h 58'	24	—
6 ^h 01'	28	—	7 ^h 59'	—	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:50 000
6 ^h 04'	38	—	8 ^h 00'	22	—
6 ^h 08'	53	—	8 ^h 01'	30	—
6 ^h 11'	52	injiziert 1 ccm Adre- nalin 1:100 000	8 ^h 02'	24	—
6 ^h 12'	52	—	8 ^h 03'	21	—
6 ^h 13'	28	—			
6 ^h 14'	27	—			

bis $n/1000$) nicht im geringsten modifiziert. Wir sehen wie immer auf Adrenalin stärkste Vasokonstriktion erfolgen.



Kurve 14. α = Ringer; b = Injektion von 1 cem Adrenalin 1 : 100 000; c = $n/1000$ NaOH-Ringer; d = $n/1000$ Milchsäure-Ringer; e = Injektion von 1 cem Adrenalin 1 : 50 000.

Diese Beobachtungen sind wohl nur so zu deuten, daß durch die H-Ionen eine Lähmung der Vasokonstriktorenendigungen eingetreten ist, so daß das Adrenalin jetzt seine erregende Wirkung an den Vasodilatoren geltend machen kann. Es ist ja längst bekannt, daß die Vasodilatoren viel widerstandsfähiger gegen alle möglichen Schädlichkeiten (Degeneration) sind als die Vasokonstriktoren. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß bei ihnen eine Lähmung durch die H-Ionen später eintritt, als bei den Vasokonstriktoren; daß eine solche tatsächlich erfolgt, dafür scheint die Abnahme der Vasodilatation mit der längeren Versuchsdauer zu sprechen. Wir hätten hier also dieselbe Erscheinung, wie sie Ogawa¹⁾, Fröhlich und Bauer²⁾ und andere für langdauernde Adrenalinindurchströmung beschrieben haben und als später einsetzende Reaktion der Vasodilatoren erklären. Ogawa bereitete übrigens seine Adrenalinlösung in $n/1000$ Salzsäure.

Nach diesen Versuchen ist es wohl nicht mehr zweifelhaft, daß die Säuren außer der Wirkung auf die Muskelfasern selbst auch noch eine erst erregende, dann lähmende Wirkung auf die Gefäß-

1) Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

2) Fröhlich und Bauer, Ebenda 1918, Bd. 84, S. 33.

nerven ausüben. Für die Alkalien dagegen liegt bei den angewandten Lösungen keinerlei Anhaltspunkt für ein Angreifen an den nervösen Apparaten vor. Übrigens wurde die Nervenwirkung auch schon durch die Beobachtung am überlebenden Kaninchendarm sehr wahrscheinlich gemacht; auch hier sind deutlich zwei Komponenten zu unterscheiden, die Beeinflussung des Tonus und die der rhythmischen Kontraktionen. Die erste dürfte der Muskelkontraktion entsprechen, die zweite der Wirkung auf nervöse Organe.

Wir kommen nunmehr zur Erörterung der Frage, wie wir uns nach allem den Ablauf der Vorgänge vorzustellen haben. Ich glaube, einen Mechanismus annehmen zu sollen, ähnlich dem, wie ihn P. Schultz¹⁾ für die Wirkung der Kohlensäure auf die glatte Muskulatur des Froschmagens angegeben hat. Es tritt zuerst eine Reizung, sekundär eine Lähmung der nervösen Apparate ein, der eine Erregung der glatten Muskelzellen selbst nachfolgt, eventuell sogar noch eine Lähmung der letzteren. Die Wirkung der Kohlensäure am Froschpräparat läßt sich durch eine derartige Annahme vollständig erklären. Wir können hier die einzelnen Phasen der Wirkung genau verfolgen. Die erste Gefäßverengung entspräche einer Vasokonstriktorenreizung, die folgende Gefäßerweiterung der Vasokonstriktorenlähmung, während wir in der zweiten Gefäßverengung den Ausdruck der Muskeleerregung zu sehen hätten.

Übertragen wir nun diesen Erklärungsmodus auch auf die anderen Säuren, so müßten wir annehmen, daß bei ihnen eine Interferenz der Phasen eintritt, derart, daß die Muskeleerregung so schnell eintritt, daß die Vasokonstriktorenlähmung keine Zeit hat, sich zu manifestieren, sondern von der jetzt erfolgenden muskulären Kontraktion überlagert wird. Nach den Beobachtungen über die Dauer der Latenzperiode am plexusfreien Darmpräparat steht dieser Annahme nichts im Wege, und die Erscheinungen an den rhythmischen Kontraktionen des Darmes können direkt als Bestätigung dieser Annahme dienen. Zudem ist die Lähmung der Vasokonstriktoren durch die Adrenalinumkehr, die Erregung derselben durch die verlängerte Latenz am degenerations- und ergotoxinvergifteten Präparat mindestens sehr wahrscheinlich gemacht.

Wir erhalten damit eine fast vollkommene Analogie zu den von Burridge²⁾ und Schwenker³⁾ am quergestreiften Muskel beobachteten

1) P. Schultz, a. a. O.

2) Burridge, Journ. of physiol. 1911, Vol. 42, S. 359.

3) Schwenker, Pflügers Arch. 1914, Bd. 157, S. 371.

Vorgängen. Sie unterscheiden zwei Phasen der Kontraktur: eine »oberflächliche«, die sich durch schnellen Eintritt und leichte Reversibilität charakterisiert, und eine »tiefe«, sich langsamer einstellende und schwerer reversible. Über die Natur dieser beiden Phasen äußern sich die genannten Autoren nur insoweit, als Schwenker die Erklärung, daß es sich um eine getrennte Einwirkung auf die beiden verschiedenen Arten von Muskelfasern (rote und weiße) handle, ablehnt. Auch die von beiden Autoren beschriebene dritte Phase der Schädigung des Organes finden wir in den vorliegenden Versuchen in Gestalt der bei längerer Einwirkung erlöschenden Reversibilität des Prozesses wieder.

Gewisse Schwierigkeiten setzt dem Erklärungsversuch nur das abweichende Verhalten der Kohlensäure am Kaninchenohr entgegen. Nachdem es aber gelang, auch für sie die kleinsten Dosen als erregend nachzuweisen, kann der Unterschied kein prinzipieller sein, sondern nur in einer Differenz der Schnelligkeit liegen, mit der sich die Prozesse abspielen. Die größere Empfindlichkeit der nervösen Apparate des Warmblüters bedingt hier eben einen viel schnelleren Eintritt der Lähmung, als bei den widerstandsfähigeren, langsamer reagierenden Kaltblütern. Es ist aber auch nicht die Möglichkeit außer acht zu lassen, daß es sich hier um ein Spiel der Antagonisten handelt. Die H-Ionen bzw. die Kohlensäure greifen an beiden an, und je nachdem bei einer Tierspezies oder einem Individuum die einen oder die anderen stärker ausgebildet sind oder leichter reagieren, muß die entsprechende Wirkung überwiegen.

Es bedarf wohl keiner näheren Erläuterung, daß das wirksame Prinzip die H-Ionen und OH-Ionen sind, und nicht etwa die Säurereste oder Metall-Ionen. Jedenfalls ist die Rolle der letzteren nur ganz untergeordneter Natur, soweit die Wirkung auf die Gefäßweite in Betracht kommt; ihr Einfluß auf die Ödembildung wurde bereits oben gewürdigt. Daß die H-Ionen für die beobachteten Erscheinungen allein verantwortlich zu machen sind, ergibt sich aus dem Umstand, daß bei den benutzten schwachen Konzentrationen, bei denen keine großen Differenzen im H-Ionengehalt bestehen, die Wirkung von beispielsweise der Salzsäure und der Milchsäure nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ annähernd gleich ist. Jedenfalls wäre eine Prüfung der Wasserstoff-Ionen-Konzentration bei derartigen Versuchen immer sehr wünschenswert. Leider mußte sie bei meinen Untersuchungen aus technischen Gründen unterbleiben.

Kritik der Literatur.

Wenn wir uns nun der Frage zuwenden, inwieweit die eingangs erwähnten Befunde in der Literatur mit den hier mitgeteilten Beobachtungen übereinstimmen oder in Einklang zu bringen sind, so stoßen wir zunächst auf einen Widerspruch mit den eingangs erwähnten Versuchen von Roy & Sherrington, sowie Schwarz & Lemberger. Dieser Gegensatz ist aber nur ein scheinbarer. Beide Autoren beobachteten beim Einbringen von Säuren ins Blut von Warmblütern Gefäßerweiterung; Schwarz & Lemberger erklären sie durch das Freiwerden von CO_2 aus dem Blute. Die Kohlensäure erwies sich aber auch in meinen Versuchen am Kaninchenohr als von stark vasodilatatorischer Wirkung, wenn auch bei ganz starker Verdünnung, wie sie etwa den in diesen Versuchen im Blute auftretenden entsprechen dürfte, mitunter auch Gefäßverengung zur Beobachtung kam. Es verdient vielleicht noch der Umstand Beachtung, daß von beiden Autoren die intrakraniellen Gefäße als Versuchsobjekt gewählt wurden; bei diesen konnte aber Cow¹⁾ im Gegensatz zu den meisten anderen Gefäßgebieten, darunter auch denen der Extremitäten, auf Adrenalin Gefäßerweiterung beobachten. Es wäre in Analogie dazu ein abweichendes Verhalten gegenüber Säuren durchaus nicht wunderlich.

Was ferner die Versuche von Gaskell²⁾ anbetrifft, so ist von großer Bedeutung, daß er sie nicht mit Ringerlösung anstellte, sondern 0,75% NaCl-Lösung benutzte. Pick & Handovski³⁾ konnten nun nachweisen, daß am Trendelenburgschen Präparate reine Kochsalzlösung an sich schon Gefäßerweiterung bewirkt, die durch Ringerlösung leicht aufzuheben ist. Nachdem ferner Pearce⁴⁾, Chiari & Fröhlich⁵⁾ u. a. für das Adrenalin, Löwi⁶⁾ und Pietrkowski⁷⁾ für die Digitalissubstanzen und Pearce⁴⁾ für das Kurare die unbedingte Notwendigkeit der Anwesenheit von Ca-Ionen für das Zustandekommen der normalen Wirkung nachgewiesen hatten, war der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß auch für die Milchsäure- und Kohlensäurewirkung das Vorhandensein von Ca-Ionen eine unerläßliche Vorbedingung ist. Das Experiment brachte die volle Be-

1) Cow, Journ. of physiol. 1911, Bd. 42, S. 125.

2) Gaskell, Ebenda 1880/82, Bd. 3, S. 48.

3) Pick und Handovski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 71, S. 62.

4) Pearce, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 62, S. 242.

5) Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214.

6) Löwi, Ebenda 1918, Bd. 82, S. 131.

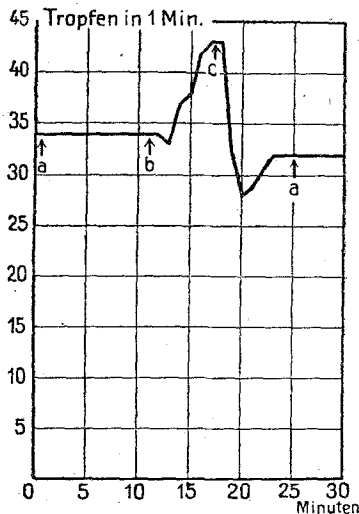
7) Pietrkowski, Ebenda 1920, Bd. 85, S. 300.

stätigung dieser Annahme: in physiologischer Kochsalzlösung wirken sowohl Milchsäure als auch Kohlensäure deutlich gefäßerweiternd, genau wie das Gaskell beschreibt. Adrenalininjektion macht jetzt

Tabelle 41.

Versuch 226. Präparat nach Pissemski. 31. III. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
8 ^h 15'	34	0,6%ige NaCl-Lösung	8 ^h 32'	43	—
8 ^h 20'	34	—	8 ^h 33'	—	injiziert 1 cem Adre- nalin 1:100 000
8 ^h 25'	34	—	8 ^h 34'	32	—
8 ^h 26'	—	n/1000 Milchsäure in 0,6%ige NaCl-Lö- sung	8 ^h 35'	28	—
8 ^h 27'	34	—	8 ^h 36'	29	—
8 ^h 28'	33	—	8 ^h 38'	32	—
8 ^h 29'	37	—	8 ^h 40'	—	0,6%ige NaCl-Lösung
8 ^h 30'	38	—	8 ^h 41'	32	—
8 ^h 31'	42	—	8 ^h 45'	32	—



Kurve 15. $a = 0,6\%$ ige NaCl-Lösung; $b = n/700$ Milchsäure in $0,6\%$ iger NaCl-Lösung; $c =$ Injektion von 1 cem Adrenalin 1:100 000.

aber nicht Gefäßerweiterung, wie das erstens wegen des Calciummangels und zweitens wegen der Säurewirkung zu erwarten wäre, sondern wir sehen wie gewöhnlich starke Gefäßerengung. Es er-

gibt sich hier also, wenn ich mich mit Cannon und Lyman¹⁾ so ausdrücken darf, eine Umkehr der Umkehr (Tabelle 41).

Tabelle 42.

Versuch 260. Präparat nach Pissemiski. 3. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
7 ^h 15'	24	0,75%ige NaCl- Lösung	7 ^h 26'	26	—
7 ^h 20'	24	—	7 ^h 27'	28	—
7 ^h 24'	24	—	7 ^h 28'	32	—
7 ^h 25'	—	CO ₂ gesättigte 0,75%ige NaCl- Lösung	7 ^h 29'	34	—
			7 ^h 30'	32	—
			7 ^h 31'	30	—

Damit ist also der Widerspruch zu den Gaskellschen Versuchen behoben; ungeklärt bleibt aber dann der Gegensatz zu Ishikawas Angaben, der seine Untersuchungen ja auch in physiologischer (0,75%iger) Kochsalzlösung ausführte und durch alle Säuren und CO₂ Gefäßverengung erhielt. Ein Grund für diesen Widerspruch ist vorläufig nicht zu ersehen; man müßte denn an die Möglichkeit denken, daß das von Ishikawa benutzte Kochsalz durch Spuren von Ca verunreinigt gewesen sei.

Es bleibt nun nur noch die widersprechende Angabe von Bayliss über Erweiterung der Froschgefäße durch Milchsäure aufzuklären. Pearce wies darauf hin, daß Bayliss seine Versuche am enthäuteten Frosche ausgeführt habe und sprach die Vermutung aus, daß in

Tabelle 43.

Versuch 268. Enthäutetes Froschpräparat nach Pissemiski (Bayliss). 18. V. 1920.

Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit	Zeit	Tropfen in 1 Minute	Durchströmt mit
1 ^h 20'	66	Ringerlösung	1 ^h 39'	80	—
1 ^h 30'	68	—	1 ^h 40'	76	—
1 ^h 35'	68	—	1 ^h 41'	72	—
1 ^h 36'	—	n/700 Milchsäure- Ringer	1 ^h 43'	75	—
1 ^h 37'	76	—	1 ^h 45'	75	—
1 ^h 38'	78	—	1 ^h 48'	74	—

1) Cannon und Lyman, American Journ. of physiolog. 1913, Bd. 31, S. 376.

diesem Umstande die Ursache des Widerspruches mit seinen eigenen Beobachtungen zu suchen sei. Tatsächlich erwies sich mir diese Vermutung als zutreffend; am enthäuteten Frosch konnte ich Gefäß-erweiterung durch $n/700$ Milchsäure feststellen. Ich glaube aber, daß man dieser Tatsache kein allzugroßes Gewicht beilegen darf, da bei der Enthäutung eine große Menge von Gefäßen durchrissen wird und man infolgedessen kaum beurteilen kann, wieviel von der abtropfenden Flüssigkeit das ganze Gefäßsystem passiert hat und wieviel an den Rißstellen einfach aus dem Gewebe austritt.

Was die Bedeutung der ganzen angeführten Versuche angeht, so liegt sie in methodischer Richtung in erster Linie darin, daß die beschriebene Methode es ermöglicht, ein künstliches Ödem, wenn auch nicht *in vivo*, so doch am überlebenden Gewebe zu erzeugen. Damit ist ein Verfahren zum direkten Studium der Wirkung ödemwidriger Substanzen und der Wasserbindung durch die Gewebe im allgemeinen gefunden. Es besitzt vor den bisher üblichen Methoden den großen Vorzug, daß es an die Stelle der Wirkung von der äußeren Oberfläche her die Wirkung auf die Gesamtmasse von den Gefäßen aus setzt. Die wenigen bisher in dieser Richtung ausgeführten Versuche lassen eine Änderung der bisherigen Anschauungen über den Grad der Wirkung der einzelnen Ionen nicht als unwahrscheinlich gelten.

Zur Kritik des Trendelenburgschen Präparates ergibt sich ferner die Notwendigkeit einer gewissen Zurückhaltung bei der Beurteilung der Wirkung von Substanzen mit nicht ganz neutraler Reaktion.

Ferner läßt sich diese Versuchsanordnung durch Anbringung von Elektroden und einem Schreibhebel für das Studium von Muskelgiften vielleicht brauchbar gestalten.

Weiterhin sind die Beziehungen zwischen Säure- und Adrenalinwirkung vielleicht geeignet, einen gewissen Einblick in die Art und Weise des Zustandekommens der vermehrten Durchblutung tätiger Organe und Muskeln zu gestatten. Die Ansicht, daß saure Stoffwechselprodukte dabei eine wesentliche Rolle spielen, ist wiederholt ausgesprochen worden, zuerst von Gaskell¹⁾, später u. a. von Henderson und Löwi²⁾ und in freilich ganz anderem Sinne von Ishikawa³⁾.

1) Gaskell, a. a. O.

2) Henderson und Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 62.

3) Ishikawa, a. a. O.

Schwarz und Lomberger kamen zu dem Schluß, daß durch diese sauren Stoffwechselprodukte aus dem Blute CO_2 freigemacht würde, die gemeinsam mit der bei der Tätigkeit selbst gebildeten Kohlensäure die Erweiterung der Blutgefäße bewirke. Auch meine Versuche am Kaninchenohr könnten diese Annahme vielleicht, wenn auch nicht vorbehaltlos, stützen. Ferner ist aber auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die bei der Tätigkeit gebildete Milchsäure die Vasokonstriktoren lokal ausschaltet und so dem Adrenalin des Blutes die Möglichkeit schafft, seine Wirkung an den Vasodilatoren zur Geltung zu bringen, wie das in meinen Versuchen zur Beobachtung kam.

Zusammenfassung.

1. Kleinste Mengen von Säure oder Alkali verursachen am Trendelenburgschen Froschpräparat und isolierten Kaninchenohr injiziert vorübergehende Gefäßverengerung.

2. Dauerdurchströmung mit stark verdünnten ($n/1000$) Säure- oder Alkalilösungen verursacht starke sich ständig steigernde Gefäßverengerung. Sie ist anfangs noch reversibel, nach einiger Zeit nicht mehr.

3. Durch Natrium nitrosum und hypertonische Salz- und Zuckerlösungen ist die Gefäßverengerung schnell aufzuheben.

4. Die Wirkung tritt auch in Serum auf; es sind dann bedeutend stärkere Konzentrationen erforderlich. Das benutzte Pferdeserum allein verursacht keine Gefäßverengerung.

5. Gleichzeitig mit der Gefäßverengerung tritt starke Ödembildung auf, die von derselben unabhängig ist; schwächer vasokonstriktorisch wirkende Säuren machen stärkeres Ödem. Zum Studium desselben dient eine eingehend beschriebene Modifikation des Trendelenburgschen Präparates.

6. Nach Nervendegeneration und Ergotoxinvergiftung ist die Säurewirkung abgeschwächt und verzögert, oder es tritt Umkehr ein. Die Alkaliwirkung ist unverändert.

7. Adrenalin wirkt während der Säuredurchleitung gefäßerweiternd oder überhaupt nicht, während der Alkalidurchleitung wirkt es unverändert.

8. Kohlensäure wirkt am Kaninchenohr gefäßerweiternd, in sehr starker Verdünnung auch gefäßerengernd. Am Froschpräparat kann ebenfalls vorübergehende Erweiterung auftreten.

9. Der überlebende Gefäßstreifen und der Froschmagen werden durch kleine Dosen von Säure und Alkali erregt, durch größere gelähmt.

10. Am überlebenden Darm wirken Säure und Alkali in kleinsten Mengen fördernd, in größeren hemmend auf rhythmische Kontraktionen und Tonus.

11. Am plexusfreien Katzendarm erregen Säure und Alkali Kontraktion.

12. In physiologischer (calciumfreier) Kochsalzlösung wirken Milchsäure und Kohlensäure gefäßerweiternd.

13. Der Angriffspunkt für Säuren und Alkalien ist die glatte Muskulatur. Für Säuren außerdem die nervösen Apparate, die primär erregt, sekundär gelähmt werden.
