

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Wien.

Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur.

(Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Lungenstarre).

Von

Dr. Hans Januschke und Dr. Leo Pollak.

(Mit 6 Kurven).

Ausgangspunkt unserer Arbeit bildete die zuerst in Amerika von Kaplan (1) mitgeteilte, später von v. Jagic (2) und anderen europäischen Klinikern bestätigte Beobachtung der auffallend günstigen Beeinflussung asthmatischer Anfälle durch Adrenalin. Eine experimentelle Analyse des Mechanismus dieser Adrenalinwirkung stand bisher aus. Die einzige Angabe über den Einfluß des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur rührt von Dixon und Brodie (3) her. Diese fanden nach intravenöser Injektion von kleinen Dosen eines Nebennierenextraktes keine Veränderung des Bronchialmuskeltonus. Bei Anwendung größerer Dosen soll es zu schwacher Konstriktion der Bronchien gekommen sein. Ein Resultat, welches den klinischen Erfahrungen gerade entgegengesetzt ist. Es erschien uns deshalb wünschenswert zur Aufklärung dieses Widerspruchs, die Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur zu prüfen.

Methodik.

Unsere Versuchsanordnung war im wesentlichen der von Dixon und Brodie nachgebildet. Als Versuchstiere dienten hauptsächlich Katzen, daneben auch Hunde. Die Tiere wurden entweder mit Äther oder Urethan narkotisiert, in der Mehrzahl der Versuche aber decerebriert. Letzterer Vorgang erwies sich auch uns — in Übereinstimmung mit Dixon und Brodie — für unsere Zwecke vorteilhafter als die Narkose.

Zur Registrierung der Volumsschwankungen der Lunge wurde der Thorax eröffnet, der rechte untere Lungenlappen bis an seinen Stiel freipräpariert und in ein Onkometer eingelegt. Dieses war das gleiche wie es Cloetta (4) für andere Zwecke angegeben hat: Es besteht aus einer gläsernen Birne, deren eine Öffnung durch eine elastische Gummimembran abgeschlossen ist. Durch eine entsprechend große Öffnung in dieser Membran wird der Lungenlappen in kollabiertem Zustand durchgezogen und nach richtiger Lagerung wieder aufgeblasen. Die Volumsschwankungen des Lungenlappens in der Birne wurden mittels Pistonrekorders verzeichnet.

Die Versuchstiere wurden mit dem Meyerschen Atmungsapparat künstlich geatmet, der Gewähr dafür bietet, stets das gleiche Luftvolumen in die Lunge einzublasen und abzusaugen und es überdies ermöglicht, Größe und Tempo der Atmung genau zu regulieren.

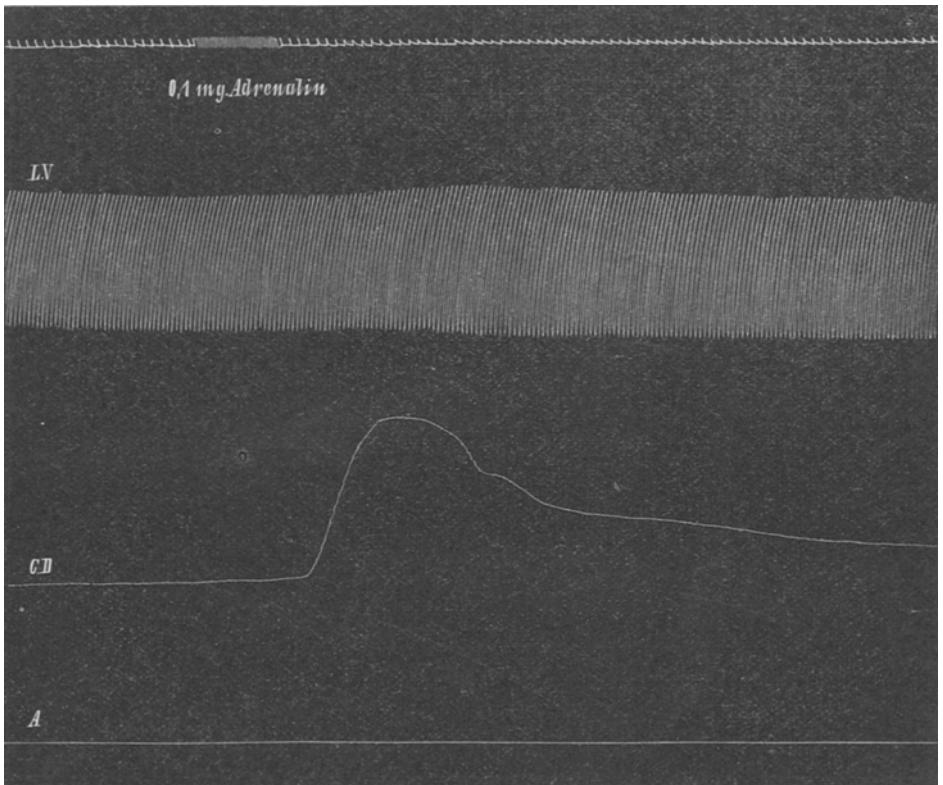
Die Verwendung des gläsernen Onkometers hat den großen Vorteil, den Zustand des eingelegten Lungenlappens mit dem Auge kontrollieren zu können, was zur Erkennung von Knickungen des Lungenstiels, Stauungen im Lappen und dergleichen wichtig ist. Wird der behufs Einlegung ins Onkometer künstlich zum Kollaps gebrachte Lungenlappen nachher wieder aufgeblasen, so füllen sich die atelektatischen Lungenpartien sehr bald wieder mit Luft, und der ganze Lappen macht nach wenigen Pumpenstößen die Atmungsexkursionen gleichmäßig mit.

Da die Luft vom Atmungsapparat stets in gleicher Menge und unter gleichem Druck zu und abgeführt wird, muß sich bei dieser Versuchsanordnung jede Änderung des Widerstandes in den Luftwegen durch entsprechende Änderung in der Größe der Volumsschwankungen der Lunge zeigen.

In den ersten Versuchen beschäftigen wir uns mit dem Einfluß des Adrenalins auf die Größe der in solcher Weise erzeugten Volumsschwankungen der Lunge. Wie aus der reproduzierten Kurve I hervorgeht, werden nach intravenöser Injektion von $\frac{1}{10}$ mg Adrenalin ¹⁾ die Atemexkursionen etwas größer. In den meisten derartigen Versuchen steigt gleichzeitig die untere und obere Begrenzungslinie der Kurve vorübergehend ein wenig an als Ausdruck einer Zunahme des mittleren Lungenvolums. Offenbar ist letztere auf die vermehrte Blutfülle der Lungengefäße zu beziehen, welche sich durch die Kontraktion der übrigen Körpergefäße, insbesondere im Splanchnicusgebiet ungewungen erklären läßt.

1) Präparat von Parke, Davis & Co.

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der schon erwähnten Angabe von Dixon und Brodie, nach welchen Nebennierenextrakt, wenn überhaupt etwas, so eine geringe Verkleinerung der Atemexkursionen bewirkt. Die Erklärung dieses Widerspruchs dürfte durch die Verwendung verschiedener Präparate gegeben sein. Dixon und Brodie benützten nämlich Nebennierenextrakt, also eine Mischung



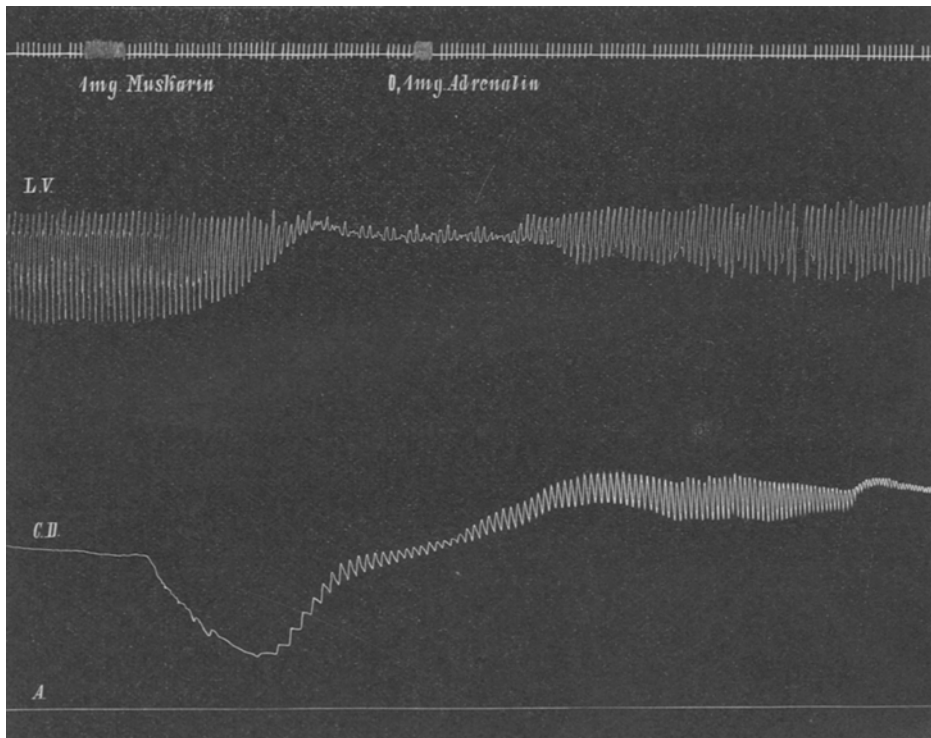
Kurve I. Katze; Aethernarkose; Vagi intakt.

LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

von Stoffen aus Nebennierenrinde und Mark; möglicherweise ist die Beimengung von Produkten der Rinde die Ursache für das abweichende Resultat.

Weit energischer war die Wirkung des Adrenalis auf die Atmung, wenn dem Tier vorher ein bronchialkrampferzeugendes Mittel wie Muskarin gegeben wurde.

Kurve II zeigt, wie nach intravenöser Injektion von 1,5 mg Muskarin¹⁾ die umfangreichen Atemexkursionen ganz klein werden und in diesem Zustande eine Zeitlang verharren. Der Blutdruck sinkt nach der Muskarinapplikation, steigt aber bald unter deutlichen Vagus-pulsen wieder an. Auf intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin werden die Lungenexkursionen alsbald größer und erreichen fast das frühere Ausmaß.



Kurve II. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.

LV = Lungenvolumen. CD = Carotidruck. A = Abszisse.

Das gleiche Ergebnis erhielten wir in einer großen Anzahl von Versuchen sowohl an Katzen als auch an Hunden. Gewöhnlich reichte eine einmalige Adrenalininjektion (0,1 mg) aus, um die frühere Größe der Atemexkursionen völlig wiederherzustellen, bisweilen wurde dieselbe sogar überschritten; vgl. Kurve IV und VI.

1) Wir verwendeten das Muskarin teils als Pikrat, teils als Platinchlorid-Doppelsalz in 5‰ Lösung.

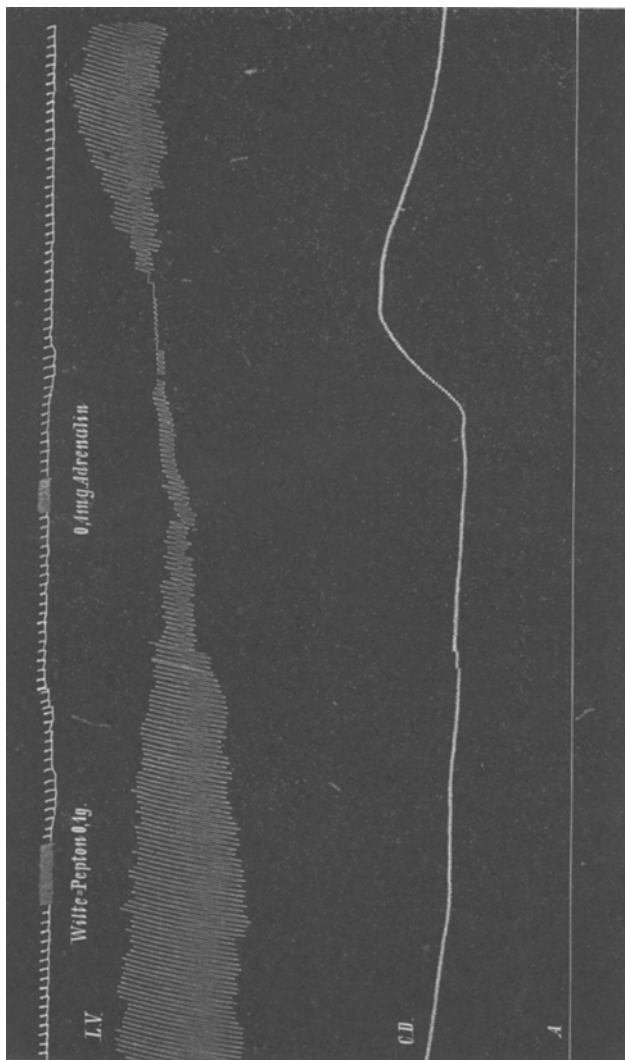
In den meisten Versuchen verwendeten wir Adrenalin Parke Davis. Wir haben uns aber in anderen Versuchen davon überzeugt, daß das in diesem Präparat enthaltene Chloreton an der geschilderten Wirkung nicht beteiligt ist. Synthetisches krystallisiertes L-Suprarenin der Höchster Farbwerke hatte genau den gleichen Einfluß. Die gleiche Wirkung wie das linksdrehende Präparat hat auch R-Suprarenin in entsprechend höheren Dosen. 1 mg synthetisches krystallisiertes R-Suprarenin (Höchster Farbwerke) hebt den Muskarinkrampf prompt auf.

In der Regel konnten wir die Wirkung von 1—2 mg Muskarin durch 0,1—0,2 mg Adrenalin aufheben. Es ereignete sich zwar des öfters, daß nach einiger Zeit der Muskarinkrampf von selbst wieder durchbrach, jedoch ließ sich eine solche neuerliche Verkleinerung der Atmung durch Wiederholung der Adrenalininjektion beseitigen. Stets aber auch nach reichlicher Applikation von Adrenalin vermochten neuerliche Muskaringaben die typische Verkleinerung der Atmung zu erzeugen. In dieser Hinsicht verhält sich also das Adrenalin anders als Atropin, nach dessen Applikation bekanntlich der Muskarinkrampf stundenlang nicht mehr auslösbar ist. Auch nach Injektion von R-Suprarenin, welches im allgemeinen länger anhaltende Wirkungen entfaltet als die L-Modifikation, gelang es nach kurzer Zeit wieder, Muskarinkrampf zu erzielen.

Wir haben ferner den Einfluß des Adrenalins auf den durch Witte-Pepton verursachten Bronchialkrampf untersucht. Die Beobachtung, daß letztere Substanz Bronchialkrampf erzeugen kann, wurde vor kurzer Zeit von Biedl und Kraus (5) bei Versuchen am Meerschweinchen gemacht. Auch bei der Katze läßt sich, wie beifolgende Kurve III zeigt, durch intravenöse Injektion von 0,1 g Witte-Pepton (10 prozentige Lösung) eine hochgradige Bronchokonstriktion erzielen, die in gleicher Weise wie der Muskarinkrampf durch Adrenalin aufgehoben werden kann, was wir im Gegensatz zu den Erfahrungen von Biedl und Kraus am Meerschweinchen betonen möchten. Doch bricht in solchen Versuchen die Peptonwirkung auch nach wiederholten Adrenalininjektionen immer wieder durch, erst durch Atropin läßt sich der Peptonkrampf dauernd lösen. Im Atropinzustand ist dann Witte-Pepton geradeso unfähig Bronchialkrampf zu erzeugen wie Muskarin. Der Blutdruck bleibt in der beigefügten Kurve während des Peptonkrampfes nahezu unverändert.

Ein weiterer Versuch galt dem Studium des durch β -Imidazolyl-aethylamin ausgelösten Bronchialkrampfes. Diese Substanz, ein Derivat des Eiweißspaltproduktes Histidin, wurde von Dale (6) pharma-

kologisch geprüft. Dabei stellte sich eine große Ähnlichkeit mit den Wirkungen des Peptons und verschiedener Organextrakte heraus, so daß Dale die Anwesenheit des β -Imidazolyläthylamins in Pepton



Kurve III. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.

LV = Lungenvolumen. CD = Carotidruck. A = Abszisse.

und manchen Organextrakten vermutet. Bei der Katze gelingt es, durch 1 mg dieser Substanz eine Verkleinerung der Atmungsexkursionen auf nahezu die Hälfte zu erzielen. Interessanterweise ist es nicht

möglich, diese Bronchokonstriktion durch nachfolgende Adrenalininjektion zu lösen, während die viel stärkere bronchokonstriktorische Wirkung des Witte-Peptons sich durch Adrenalin aufheben läßt. Daß auch Atropin in kleinen Dosen dem β -Imidazolylaethylamin nicht entgegenwirkt, wurde von Dale gezeigt.

Wir wenden uns nun der Frage zu, wie die im vorstehenden beschriebenen wechselnden Verkleinerungen und Vergrößerungen der plethysmographisch verzeichneten Lungenbewegungen zu deuten sind. Wenn wir auch des öfteren von Bronchialkrampf und Bronchokonstriktion gesprochen haben, so geschah das mit dem Vorbehalt einer späteren Rechtfertigung dieser Ausdrücke.

Bekanntlich sind die Ansichten der experimentellen Physiologen und Kliniker über die Ursachen solcher Größenänderungen der Atmung geteilt. Während die einen, gestützt auf die Arbeiten der Baschschen Schule, insbesondere auf die Arbeiten von M. Großmann(7) in Veränderungen der Lungenzirkulation das ausschlaggebende Moment für die Zu- oder Abnahme der Lungenexkursionen sehen und Stauung im Lungenkreislauf für die Auslösung des Asthmas im weitesten Sinne verantwortlich machen („Lungenstarre“), sehen andere — wir nennen Einthoven(8), Dixon und Brodie, sowie die Mehrzahl der Kliniker — das Wesentliche in der Hemmung des Atemstromes durch einen Krampf der Bronchien und schreiben den Änderungen der Lungenzirkulation nur eine untergeordnete Bedeutung für die Änderung der Atemmechanik zu.

Auch M. Großmann gibt die Möglichkeit eines Bronchialkrampfes infolge von Nervenreizung oder von Giften, z. B. Muskarin, zu. Er vindiziert demselben jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung. So schreibt er: (9) „Die Kontraktionsfähigkeit der Bronchialmuskulatur kann auf Grund einwandfreier Versuche nicht mehr in Abrede gestellt werden, sie ist aber bei weitem nicht so kräftig, daß durch sie allein ein ernsteres Atemhindernis entstehen könnte.“ Auch speziell bei der Muskarinvergiftung hält er für das eigentliche Atemhindernis nicht den Bronchialkrampf, sondern die Blutstauung in den Lungenvenen.

Andererseits wurde in letzter Zeit auch von klinischer Seite die bisher gelegnete Bedeutung der Lungenstarre als Atemhindernis in beschränktem Maße zugegeben, wie eine jüngst erschienene Arbeit von Romanoff(10) aus der Gerhardtschen Klinik beweist, in welcher — allerdings in Versuchen an der ausgeschnittenen Lunge — doch ein Einfluß der Gefäßfüllung auf die Größe der eingeatmeten Luftmenge zugegeben wird. In welchem Grade dieser Einfluß für die

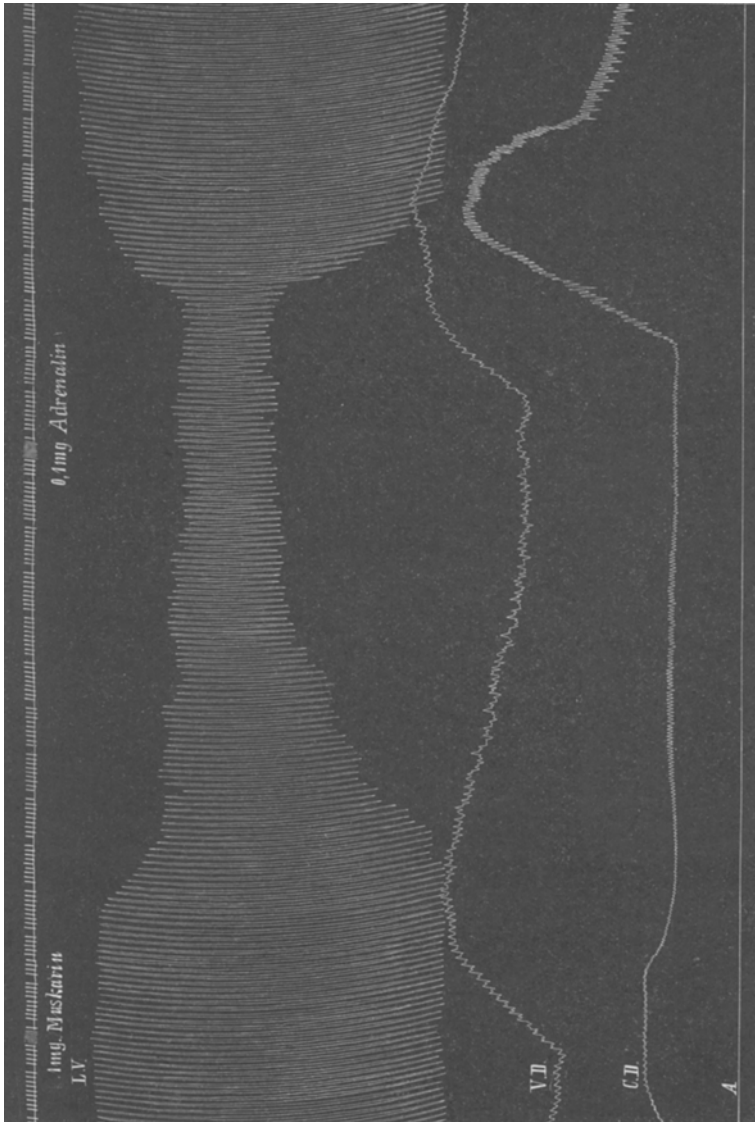
Verhältnisse im lebenden Tiere in Betracht kommt, geht aus der genannten Arbeit nicht hervor.

Während so im Prinzip von beiden Parteien die Bedeutung beider Momente für die Lungenventilation — Stauung im Lungenkreislauf und Bronchialkrampf — zugegeben wird, bestehen in der Bewertung des quantitativen Anteiles beider Komponenten große Differenzen.

Legen wir uns nun für den in den vorstehenden Versuchen gezeigten Muskarin-Adrenalin-Antagonismus diese Frage vor. Zunächst steht fest, daß beide Gifte die Zirkulation im gesamten Kreislauf und speziell auch im Lungenkreislauf stark beeinflussen. Während für das Muskarin von M. Großmann die Stauung im Lungenkreislauf durch Messung des Blutdrucks im linken Vorhof sicher bewiesen erscheint, haben die zahlreichen Forschungen der letzten Jahre über die Beeinflussung der Lungenzirkulation durch Adrenalin noch kein klares Bild der diesbezüglichen Verhältnisse ergeben. Immerhin geht, wenn wir von der Frage der Kontraktionsfähigkeit der Lungenarterien unter Adrenalinwirkung absehen, soviel aus den vorhandenen Arbeiten hervor, daß die schon a priori wahrscheinliche passive Blutüberfüllung der Lungengefäße infolge von Gefäßkontraktion im Splanchnicusgebiet tatsächlich eintritt. Dafür spricht auch die eingangs von uns beschriebene Zunahme des Lungenvolumens, welche gleichzeitig mit der Vergrößerung der Atemexkursionen stattfindet. Damit im Einklang steht auch die gelegentliche Beobachtung, daß bei Kaninchen nach größeren intravenösen Adrenalingaben plötzlicher Exitus unter Austritt blutig-seröser Flüssigkeit in die Lungenwege erfolgt, eine Erscheinung, die auf Blutüberfüllung der Lunge hinweist.

Zur Entscheidung dieser Frage haben wir mit Hilfe der von M. Großmann (11) angegebenen Technik (Vorhofskanüle nach v. Basch) den Einfluß von Muskarin und Adrenalin auf den Druck im linken Vorhof studiert. Kurve IV zeigt, wie entsprechend den Angaben Großmanns der Druck im linken Vorhof nach Muskarininjektion ansteigt. Gleichzeitig verkleinert sich die Atmung in der bekannten Weise. Noch während der Verkleinerung der Atmung sinkt aber der Vorhofdruck wieder deutlich ab. Eine Adrenalininjektion steigert jetzt neuerlich den Vorhofdruck und zwar zu noch größerer Höhe als vordem das Muskarin. Währenddessen vergrößern sich die Atemschwankungen rasch zum ursprünglichen Ausmaß.

Der gleiche Anstieg des Vorhofdruckes ist also das eine Mal von Verkleinerung, das andere Mal von Vergrößerung der Atemexkursionen begleitet.



Kurve IV. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
 LV = Lungenvolumen. VD = Druck im linken Vorhof. CD = Carotidruck. A = Abszisse des Blutdruckes.

Die Abszisse des Vorhofdruckes liegt 12 mm unter dem unteren Papierraum. Der Vorhofdruck schrieb 19 mm weiter nach links als Blutdruck und Lungenvolumen.

Die gleiche Steigerung des Vorhofdruckes durch Adrenalin sieht man bei Katzen auch unter normalen Zirkulationsverhältnissen, wenn keine Muskarinschädigung vorhergegangen ist; dabei vergrößern sich wie schon eingangs erwähnt, die Atemexkursionen in mäßigem Grade.

Wie unabhängig die Größe der Atemexkursionen von dem Verhalten des Druckes im linken Vorhof ist, geht auch aus der von uns bei Katzen gemachten Beobachtung hervor, daß bei kleinen, unzureichenden Muskarindosen zwar der Vorhofdruck deutlich anstieg, die Atemexkursionen aber, wie dies schon Brodie und Dixon beschrieben haben, nicht kleiner, sondern größer wurden.

Es sei noch kurz erwähnt, daß wir gelegentlich beim Hunde den durch Muskarin gesteigerten Druck im linken Vorhof nach Adrenalin wieder absinken sahen. Die Drucksteigerung im linken Vorhof, welche wir gewöhnlich durch Adrenalininjektion auslösten, deuten wir so, daß der durch den Gefäßkrampf gesteigerte Widerstand im großen Kreislauf die vollständige Entleerung des linken Ventrikels unmöglich macht: daher Rückstauung im kleinen Kreislauf. Gelegentlich aber mag, wie wir dies beim Hund gesehen haben, der inotrope Einfluß des Adrenalins auf das Herz ausreichen, um die Ausschöpfung des durch Muskarin im kleinen Kreislauf gestauten Blutes zu ermöglichen, trotz der gesteigerten Widerstände in der Peripherie.

Aus diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß es unter Adrenalin, wie schon früher vermutet, zur Stauung im Lungenkreislauf und zur Blutüberfüllung der Lungengefäße kommt. Die Einwirkung von Adrenalin und von Muskarin auf die Lungenzirkulation erfolgt also im gleichen Sinne, daher kann die antagonistische Beeinflussung der Lungenventilation durch diese Gifte unmöglich auf der Zirkulationsänderung beruhen.

Um weitere Beweise für diese Auffassung beizubringen, untersuchten wir den Effekt beider Gifte unter Bedingungen, die eine Änderung der Lungenzirkulation ausschlossen. Wir unterbanden die abführende Vene des plethysmographierten Lungenlappens. Da der Stiel dieses Lappens vollkommen isoliert wurde, konnte es nicht zur Ausbildung eines Kollateralkreislaufes über die anderen Lungenlappen kommen.

Es ist uns wohl bekannt, daß auf diesem Wege keine absolut komplette Unterbrechung des Kreislaufes in diesem Lappen zu erzielen ist, da Kommunikationen zwischen den Venae pulmonales und bronchiales bestehen dürften. Bekanntlich sind aber die letzteren sehr kleine Gefäße, die Richtung der Kommunikationen daher in der Regel die umgekehrte. Solche Bedenken fallen indes vollständig weg, wenn man den gestauten Lungenlappen betrachtet. Der Blutgehalt desselben ist bedeutend erhöht, auf dem Durchschnitt entleert sich reichlich blutige Flüssigkeit. Sehr schön kann man die Stockung der Zirkulation in diesem Lappen konstatieren, wenn man in eine Körpervene Amylnitrit injiziert. Während die übrigen Lungenlappen rasch schokoladebraun werden, behält der Lappen mit der abgebundenen Vene seine frühere dunkelrote Farbe dauernd bei. Jedenfalls ist die so erzeugte Lungenstauung viel beträchtlicher, als sie durch stärkste Muskarinwirkung hervorgerufen werden kann.

Welchen Einfluß die Abschnürung der Vene auf die Atembewegungen des zugehörigen Lungenlappens hat, zeigt folgender Versuch. Siehe Kurve V.

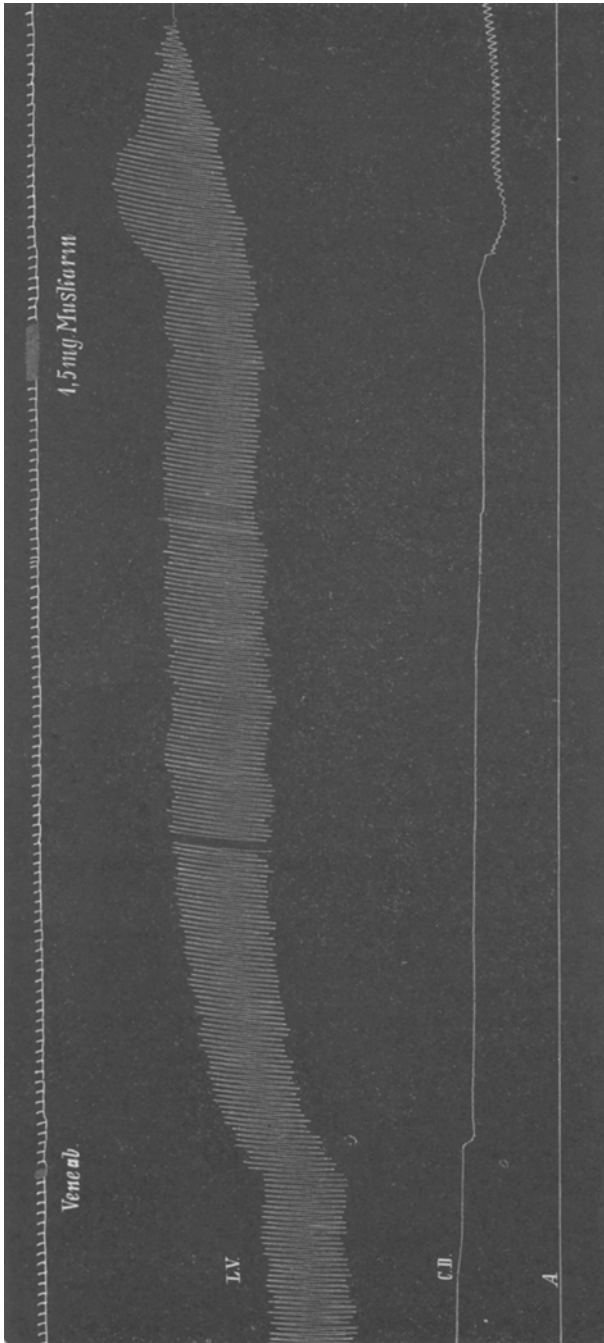
Der Anstieg beider Begrenzungslinien der Kurve zeigt zunächst die durch Blutüberfüllung bedingte Vergrößerung des Lungenlappens. Gleichzeitig kommt es zu einer geringen Vergrößerung der einzelnen Atemexkursionen¹⁾ Wir haben in anderen ganz gleich angestellten Versuchen gesehen, daß die Atemexkursionen auch gleichbleiben oder um ein geringes kleiner werden können.

Obwohl wir die künstliche Respiration bei unserem Atmungsapparat, was Menge und Strömungsgeschwindigkeit der Atmungsluft anbelangt, stets den natürlichen Verhältnissen des Tieres angepaßt haben, könnte man doch den Einwand machen, daß die Kraft des Atmungsapparates zu groß war, um die durch Zirkulationsstörung gesetzten Hindernisse an der Atemkurve hervortreten zu lassen. Wir haben es deshalb nicht unterlassen, den gleichen Versuch in der Weise zu wiederholen, daß wir bloß die Lunge rhythmisch aufblähten, aber nicht absaugten, sondern das expiratorische Zusammenfallen den elastischen Kräften der Lunge überließen. Auch bei dieser Anordnung erhielten wir das gleiche Resultat.

In diesem Zustand aufgehobener Zirkulation im onkometrierten Lungenlappen haben wir nun Muskarin injiziert, ausgehend von der anatomischen Tatsache, daß der Bronchialbaum seine Gefäße nicht aus der Arteria pulmonalis, sondern aus der Aorta thoracica bekommt. Die beigegefügte Kurve V zeigt sehr deutlich, daß nach Muskarininjektion die Atemexkursionen vorübergehend größer werden, wie man es bei Katzen öfters sehen kann, daß es dann aber rasch, genau so wie im nicht gestauten Lappen zur völligen Aufhebung der Atemschwankungen kommt. Nachfolgende Adrenalininjektion hat auch hier die typische Wirkung: Aufhebung des Bronchialmuskelpfleges.

In diesen Versuchen, wo im onkometrierten Lungenlappen die Zirkulation andauernd hochgradigst gestaut, ja nahezu völlig unterbrochen war, kann sowohl die Muskarin- wie die Adrenalinwirkung unmöglich durch Kreislaufänderung erklärt werden. Da eine Änderung der Elastizität der Alveolarwände durch diese Mittel nicht denkbar ist, bleibt nur der Schluß übrig, daß es sich um Änderung im Tonus der Bronchialmuskulatur handelt, die durch Muskarin in Krampf gesetzt wird, welchen das Adrenalin wieder löst.

1) Dieser Teil des Versuchs ist in gleicher Weise bereits von Dixon und Brodie mit ähnlichem Resultat ausgeführt worden. Kurven davon sind nicht publiziert.



Kurve V. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.

LV = Lungenvolumen. CD = Carotidruck. A = Abszisse.
Saugung beim Atmungsapparat abgestellt.

Was wir bei unserer Versuchsanordnung (eröffneter Thorax, Onkometer) gesehen haben, dürfte auf die Verhältnisse beim normalen Tier übertragbar sein. Dafür spricht nicht nur, daß auch andere Pharmaka bei Prüfung mit dieser Versuchsanordnung geradeso wirken wie am normalen Tier, sondern ganz speziell, daß auch der Muskarin-Adrenalin-Antagonismus in gleicher Weise am intakten Tier gezeigt werden kann.

Zu diesem Zwecke benutzten wir die Dresersche Methode⁽¹²⁾ zur Messung der Expirationsluft. Die Katze erhielt leichte Äthernarkose und atmete spontan durch eine Trachealkanüle. Die Expirationsluft konnte nach Belieben in einem graduierten Glaszylinder über Wasser aufgefangen werden.

Das durchschnittliche Volumen von je 5 Expirationsstößen betrug 260 ccm. Allmähliche intravenöse Injektion von 4,5 mg Muskarin im Laufe von 8 Min. reduzierte das Atemvolumen auf 0; nach intravenöser Injektion von 0,2 mg Adrenalin maßen wir bereits nach einer halben Minute ein Atemvolumen von 150 ccm (5 Expirationsstöße), nach 3 Min. war das frühere Atemvolumen erreicht (270 ccm).

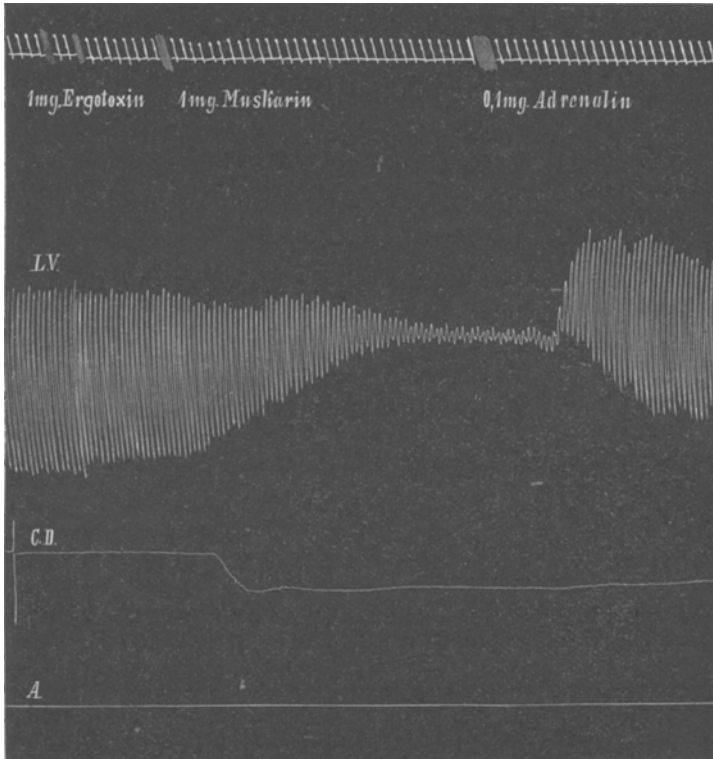
In demselben Sinne darf dann auch die Lösung eines Bronchialkrampfes beim Menschen (Asthma bronchiale) durch Adrenalininjektion gedeutet werden, wobei wir annehmen müssen, daß hier die subkutane Injektion des Adrenalins in gleicher Weise wirkt wie die intravenöse in unseren Tierversuchen.

Wir sind also zu dem Ergebnis gelangt, daß Adrenalin auf die normale Bronchialmuskulatur in geringem Grade, sehr stark aber auf die krampfhaft kontrahierten Bronchialmuskeln erschlaffend wirkt. Suchen wir nun diese Wirkung des Adrenalins unter die übrigen Wirkungen desselben einzureihen, so schließt sie sich als Hemmungseffekt an die erschlaffende Wirkung dieser Substanz auf die Muskulatur des Magen-Darmkanals, der Katzenblase und der Koronargefäße an. Auch in einer weiteren Beziehung verhält sie sich gleichsinnig den sonstigen Adrenalinhemmungen. Dale⁽¹³⁾ hat nämlich gezeigt, daß das aus dem Mutterkorn dargestellte Ergotoxin die fördernden Wirkungen des Adrenalins aufhebt oder umkehrt, die hemmenden hingegen unbeeinflusst läßt. Injiziert man nun einer Katze soviel Ergotoxin, bis Adrenalin den Blutdruck nicht mehr steigert oder schon senkt, so bleibt doch die erweiternde Wirkung des Adrenalins auf die normale und auf die durch Muskarin in Krampf versetzte Bronchialmuskulatur bestehen. Siehe Kurve VI.

Dieses Verhalten erledigt auch den eventuellen Einwand, daß die Erweiterung des Bronchiallumens durch Adrenalin auf einer Kon-

traktion der in der Bronchialschleimhaut verlaufenden Verzweigungen der Arteriae bronchiales beruhe. Wäre dies so, so müßte nach Ergotoxin die bronchialerweiternde Wirkung des Adrenalins verschwinden.

Von den zurzeit bekannten Hemmungswirkungen des Adrenalins auf die glatte Muskulatur, steht die von uns beobachtete Wirkung auf die Bronchialmuskulatur physiologisch am nächsten der er-



Kurve VI. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.

LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

schlaffenden Wirkung auf die Trachealmuskeln, welche Kahn(14) beschrieben hat.

Beachtenswert ist, daß Beer(15) sowie Dixon und Brodie gezeigt haben, daß die im Muskarinkampf befindliche Bronchialmuskulatur durch elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes erschlafft werden kann. Dieselbe wirkt demnach ganz so wie eine

Adrenalininjektion. Danach ist es denkbar, daß im Vagusstamm sympathische Bronchodilatoren verlaufen, eine Vorstellung, für welche der mannigfache Faseraustausch zwischen Hals- und Brustsympathikus und Vagus ausreichende anatomische Unterlage bietet.

Zusammenfassung:

1. Intravenöse Injektion von Adrenalin bewirkt eine Vergrößerung der Atemexkursionen der Lunge und zwar schwächer im normalen Zustand, bedeutend stärker hingegen im Zustand des Muskarinasthmas.

2. Dieser Muskarin-Adrenalin-Antagonismus erwies sich als geeignet zur Entscheidung der Frage, ob Bronchialkrampf oder Stauung im Lungenkreislauf (Lungenstarre) das wesentliche Atemhindernis beim Muskarinasthma bildet. Es ließ sich zeigen, daß dem Bronchialkrampf die ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Die Gegenwirkung des Adrenalins beruht demnach in der Lösung des durch Muskarin erzeugten Bronchialkrampfes.

3. Auch der durch Peptoninjektion erzeugte Bronchialkrampf wird durch Adrenalin aufgehoben, nicht hingegen der durch β -Imidazolylaethylamin hervorgerufene.

4. Gleich wie die übrigen Hemmungswirkungen des Adrenalins im Organismus, wird auch die bronchodilatatorische Wirkung desselben durch Ergotoxin nicht beeinflusst.

Wenn wir zum Schluß auf die eingangs erwähnten therapeutischen Erfolge des Adrenalins beim Asthma bronchiale zurückkommen, so haben dieselben durch unsere Untersuchung eine experimentelle Stütze und Deutung erfahren. Die Tatsache, daß die Adrenalinwirkung dabei nicht durch Zirkulationsänderung, sondern durch Bronchialerweiterung zustande kommt, ermöglicht aber eine diagnostische Anwendung von Adrenalininjektionen in der menschlichen Pathologie zur Aufdeckung bronchokonstriktorischer Vorgänge auch bei anderen Krankheitszuständen als Asthma bronchiale. Einige Versuche, die wir beide auf inneren Abteilungen (I. med. Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden, Prof. Dr. M. Sternberg und Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien, kais. Rat Dr. A. Lereh) in dieser Richtung unternahmen, haben die Anwesenheit solcher bronchospastischer Zustände bei Fällen von Herzmuskelsuffizienz, Nephritis, sowie insbesondere bei jenen vorübergehenden dyspnoischen Zuständen der Emphysematiker, welche gewöhnlich auf Herzschwäche bezogen werden, wahrscheinlich gemacht.

Daß eine der Ursachen solcher vorübergehender Bronchialmuskelerkrämpfe in der Reizung eines bronchokonstriktorischen Zentrums in der Medulla oblongata durch das Stauungsblut zu erblicken ist, ist uns nach Tierversuchen wahrscheinlich, in denen durch Abklemmung der Vena cava superior bei intakten Nervi vagi Bronchokonstriktion eintrat.

Literaturverzeichnis.

1. Kaplan, Medical News, 1905, zit. nach Jagic.
 2. v. Jagic, Berliner klin. Woch., 1909, S. 583.
 3. Dixon and Brodie, Journal of Physiology, Vol. XXIX, 1903.
 4. Cloëtta, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak., 1910, Bd. 63, p. 147.
 5. Biedl und Kraus, Zentralblatt für Physiol., 1910, Bd. 24, No. 7 S. 258 und Biedl, Innere Sekretion, 1910, S. 196.
 6. Dale and Laidlaw, Journal of Physiology, Vol. XLI, 1910, p. 318.
 7. M. Grossmann, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 12, 16, 20 u. 62.
 8. Einthoven, Pflügers Archiv, Bd. 51, 1892, p. 367.
 9. M. Grossmann, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 62, 1907, p. 238.
 10. Romanoff, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 64, S. 183, 1911.
 11. M. Grossmann, Zeitschr. für klin. Medizin, Bd. 12, 1887, p. 550.
 12. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, p. 237.
 13. Dale, Journal of Physiology 1906, Bd. 34, p. 163.
 14. Kahn, Archiv für Anatomie und Physiologie, 1907, p. 398 (Physiol. Abteilung).
 15. Beer, Archiv für Anatomie und Physiologie 1892, Supplement, S. 101.
-