


Tartu Ülikooli Fisioloogia Instituut.  
Direktor: Prof. Dr.med. A. F l e i s c h.

Die Wirkung der Wasserstoffionen-  
konzentration auf überlebende  
Venen .

Vesinikuioonide-kontsentratsiooni  
toime üle-elavatesse veenidesse.

440  
202  
Vaitekiri



arstiteaduse doktori astme omandamiseks.

Renata Beckmann  
Fisioloogia instituudi noorem assistent.

Tartus, 1929.a.

Meinem verehrten Chef Herrn Professor Dr.med.A. F l e i s c h,  
auf dessen Anregung und unter dessen Leitung diese Arbeit durch-  
geführt wurde, spreche ich meinen aufrichtigen Dank aus.

EX-LIBRIS

Tartu Riikliku Kirurgilise Instituudi  
Direktor, dr. med. A. V. K. K.

Die Klinik der Chirurgie  
Kontrollieren Sie die Operationen

Technische Anweisungen  
für die Operationen



D 14

599

Tartu, 1939.

## Inhaltsverzeichnis.

	S.
Literaturübersicht.....	1.
1. Faktoren für die Dosierung des Herzschlagvolumens.....	1.
1) Tatsache des variablen Schlagvolumens.....	2.
2) Die Bestimmung des Schlagvolumens ist keine Funktion des Herzens.....	3
3) Einfluss der venösen Füllung des Herzens auf das Schlagvolumen.....	4
II. Mechanismen für die Beeinflussung der venösen Füllung des Herzens.....	11.
1) Der venöse Druck.....	11.
2) Druckschwankungen im Thorax.....	18.
3) Die Gesamtblutmenge.....	21
4) Blutverteilung zwischen Arterien und Venen.....	23.
5) Hypothese der aktiven Förderung des Blut- stromes (durch Arterien und Venen).....	26
6) Auxiliäre Hilfsmittel für den venösen Blutstrom..	34.
7) Verengung der Venen.....	40.
a) Tatsache der Kontraktilität und Bau der Venen.....	40.
b) Venomotorische Nerven.....	45.
c) Direkte chemische Beeinflussung des Venen- tonus.....	55.
III. Die Wirkung chemischer und physikalischer Agen- zien auf Venen und glatte Muskulatur.....	55
1) Die Wirkung körperfremder Pharmaka.....	55.
2) Ionenwirkungen, Wirkung von Aminosäuren.....	60
3) Temperatureinflüsse.....	62
4) Einfluss von Sauerstoff.....	64.
5) Wirkung der Wasserstoffionenkonzentration und der Kohlensäure.....	65.

Einleitung.....	80.
Methodisches.....	81.
Apparatur.....	83
Verlauf eines typischen Versuches.....	89.
Fehlerquellen.....	90
Auswertung der Kurven.....	91
Experimentelle Resultate.....	93
Vena saphena.....	93.
Grösse der pH-Änderung.....	95
Quantitative Verhältnisse der Kontraktion.....	97.
Schwellenwert.....	106
Quantitative Verhältnisse der Dilatation.....	116
Latenzzeit.....	125.
Dauer der Kontraktions- und Dilatationsphase.....	126
Wirkung von sekundärem Phosphat.....	128
Wirkung der Phosphationen.....	129
Rhythmische Kontraktionen.....	131
Adrenalin-Reizschwelle.....	136
Vena cephalica.....	137
Grösse der pH-Änderung.....	139
Quantitative Verhältnisse der Kontraktion und Dilatation.....	140
Latenzzeit.....	148
Dauer der Kontraktions- und Dilatationsphase.....	150
Wirkung von sekundärem Phosphat.....	151
Adrenalin-Reizschwelle.....	152

Vena iliaca.....	152
Latenzzeit.....	155
Grösse der pH-Differenzen.....	156
Quantitative Verhältnisse.....	156
Schwellenwert.....	157
Dauer der Kontraktions- und Dilatationsphase.....	158
← Vena jugularis.....	159
Vena mesenterica.....	160
Latenzzeit.....	163
Grösse der pH-Differenzen.....	164.
Quantitative Verhältnisse der Kontraktion und Dilatation.....	164
Dauer der Kontraktions- bzw. Dilatationsphase.....	165
Diskussion der Resultate.....	167
Zusammenfassung.....	177
Autorenregister.....	181
Thesen.....	189.

EXPOSÉ

Literaturübersicht.

I. Faktoren für die Dosierung des Herzschlagvolumens.

Meistenteils wird das Herz in seiner Eigenschaft als treibender Motor in das Zentrum der Kreislaufbetrachtungen gestellt. Es ist jedoch sehr wohl denkbar, dass die Herzleistung nicht unter allen Umständen dem Herzen selbst in die Hand gegeben ist, sondern eventuell auch andere Faktoren dafür massgebend sein könnten. In neuerer Zeit hat die Ansicht allgemeine Anerkennung gefunden, dass der Kreislauf durch Zusammenwirken von Herz und Gefässen zustande komme. Trotzdem ist ein Gefässgebiet - nämlich das Venensystem - bisher gewissermassen vernachlässigt worden. In der Gegenwart, wo nicht nur die gesamte medizinische Wissenschaft sondern auch die Mehrzahl der Forscher unter dem Zeichen des Spezialistentums steht, wird bei den experimentellen Untersuchungen des Gefässsystems dasselbe mit Vorliebe in die einzelnen Gebiete - Arterien, Venen, Capillaren - zersplittert. Von grösster Wichtigkeit ist jedoch, dass man dabei die gegenseitige Bedingtheit der einzelnen Systeme nicht unberücksichtigt lässt; aus einer auf den Resultaten der einzelnen Untersuchungen basierenden Synthese lassen sich öfters gegenseitige Beziehungen der verschiedenen Systeme erschliessen. Auf dem genannten Wege hat es sich herausgestellt, dass das Herzschlagvolumen, welches früher als Funktion des Herzens angenommen wurde, wahrscheinlich eine Funktion der Venen ist.

### 1. Tatsache des variablen Schlagvolumens.

Auf Grund der in der Literatur vorliegenden Angaben soll nur die Frage ventiliert werden, ob dem Herzen die Macht gegeben ist, die Grösse des Schlagvolumens autonom zu bestimmen. Als Tatsache steht fest, dass das Schlagvolumen eine variable Grösse ist, welche den Einflüssen der Körperhaltung, der Temperatur, der Nahrungsaufnahme und vor allem der körperlichen Arbeit unterworfen ist. Lindhardt (117) sowie Collet und Liljestränd (32) fanden mittels des gasanalytischen Verfahrens beim Menschen das Schlagvolumen beim Sitzen um 20% und im Stehen um 30% geringer als im Liegen. Bornstein (19) und Schapals (164) haben im kalten Bade ( 11-13<sup>o</sup>C ) eine geringe Steigerung, im heissen Bade ( 47-49<sup>o</sup> ) eine Abnahme des Schlagvolumens konstatieren können. Auch bei Einwirkung trockener Kalte fanden Barcroft und Marshall (9) Anstieg des Schlagvolumens, und Henderson und Haggard (83) finden eine Steigerung des Schlagvolumens beim Menschen sowohl beim Aufenthalt in heisser Luft als in heissem Wasser. Bohlmann (18), welcher mit Hilfe der Methode Lohmanns (119) das Schlagvolumen von Katzen und Kaninchen bei verschiedener Temperatur der in die Aorta einströmenden Ringerlösung bestimmt hat, konnte ein deutliches Steigen des Schlagvolumens bei Steigerung der Bluttemperatur konstatieren. Ebenfalls im Tierexperiment ist von Ujeno (179), welcher narkotisierte Katzen in verschiedener Weise auf 39<sup>o</sup>C erwärmte, nachgewiesen worden, dass mit der Temperatursteigerung eine Steigerung des Schlagvolumens einhergeht. Krogh und Lindhardt (111), Lindhardt (118), Collet und Liljestränd (33), Henderson und Haggard (83) und andere haben in eingehender und genauer Weise mit dem Lindhardtschen Verfahren (Messung des Blut-

stromes in den Lungen durch Bestimmung der  $\text{NO}_2$ -Aufnahme) den Einfluss von Muskelarbeit auf das Herzschlagvolumen untersucht. Das übereinstimmende Ergebnis lautet dahin, dass das Herzschlagvolumen bei Muskelarbeit steigt.

2. Die Bestimmung des Schlagvolumens ist keine Funktion des Herzens.

Während die Annahme einer Saugpumpenwirkung des Herzens widerlegt und verlassen ist, wird noch des Öfteren die Ansicht geäußert, dass das Herz sein Schlagvolumen auf dem Wege der Frequenzänderungen verliert. Demnach sollte bei Steigerung der Herzschlagfrequenz infolge Verkürzung der Diastolenseit das Schlagvolumen abnehmen, und umgekehrt müsste dasselbe bei Frequenzabnahme ansteigen. Dieser Annahme widerspricht jedoch der Befund von Collet und Liljestrand (32), dass der Einfluss der Körperhaltung auf das Schlagvolumen sich auch bei gleichbleibender Pulsfrequenz geltend macht, sowie die aus Bohlmann's (18) Versuchen hervorgehende Tatsache, dass bei Steigerung der Bluttemperatur das Schlagvolumen trotz gleichzeitiger Zunahme der Schlagfrequenz ansteigt. Der schlagendste Beweis gegen die oben angedeutete Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Herzschlagfrequenz ist endlich die allgemein anerkannte Tatsache, dass auch bei Muskelarbeit das Schlagvolumen trotz grosser Frequenzsteigerung stark erhöht wird. Gegen eine Zunahme des Schlagvolumens bei Verlängerung der Diastolenseit sprechen auch die Resultate der Experimente Stolnikow's (173), welcher an Hunden mittels Eichröhren die in der Zeiteinheit aus der Aorta ausfliessende Blutmenge gemessen hat. Mittels Division der ausfliessenden Blutmenge durch die Zahl der ent-

sprechenden, gleichzeitig registrierten Herzschläge wurde das Schlagvolumen der linken Kammer berechnet. Der Widerstand, gegen welchen der Ventrikel arbeitete, betrug 30-40 mm Hg. Bei Verlängerung der Diastolenzeit durch Vagusreizung konnte er keineswegs eine geregelte Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Dauer der Diastole konstatieren, da bei gleicher Dauer der Diastole das Schlagvolumen sehr bedeutend schwankte. Andererseits konnte er Vergrößerung des Schlagvolumens trotz Steigerung der Herzschlagfrequenz beobachten.

### 3. Einfluss der venösen Füllung des Herzens auf das Schlagvolumen.

Von neueren Autoren / Tigerstedt (176), Kisch (104)/ wird den Veränderungen der Blutzufuhr in den zentralen Venen und den daraus resultierenden Schwankungen der venösen Füllung des Herzens ein bedeutender Einfluss auf das Schlagvolumen zugesprochen.

Einen Beweis für den Einfluss der Füllung des Herzens zur Zeit der Kontraktion auf das Schlagvolumen liefern folgende experimentelle Arbeiten:

Frank (59) experimentierte am isolierten überlebenden Herzen von *Rana esculenta*, unter Verwendung künstlicher Durchströmung. Als venöser Zufluss diente ein verstellbares Blutreservoir, welches auf das 4-fache mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Rinder- oder Schafblut enthielt. Zur Verbindung des Vorhofes mit dem venösen Reservoir diente eine durch die Vena cava inferior eingeführte Kanüle, während alle übrigen Venen abgebunden waren. Die Durchströmungsflüssigkeit nahm ihren Weg durch die Venenkanüle und den Vorhof in den Ventrikel und die Aortenkanüle, die bis in die Ventrikelhöhle hin-

durchgeführt war, von wo aus sie in Messgefäße entleert wurde. Durch Hebung oder Senkung des Niveaus des Blutreservoirs wurde die vom Herzen ausgeworfene Blutmenge verändert. Es zeigte sich, dass bei Gleichbleiben des Widerstandes, gegen welchen sich das Herz entleert, das Schlagvolumen steigt, wenn der venöse Füllungsdruck zunimmt. Dasselbe wurde auch von Blasius (16), Marey (129) und Dreser (37) gezeigt.

Roy (160) konnte an Froschherzen nachweisen, dass die Herzarbeit bei gleichbleibendem Aortendruck und Frequenz vom venösen Druck abhängt.

Die gleiche Feststellung ist von Kozawa (108) an Schildkrötenherzen gemacht worden.

Kiesel (103) hat Schlagvolumen und systolischen Rückstand bzw. diastolischen Kammerinhalt des Froschherzens quantitativ fortlaufend bestimmt. Die Untersuchungen wurden zum Teil am Froschherzen in situ, vorwiegend aber am isolierten Froschherzen angestellt. Nach Unterbindung aller Herzvenen wurden Glaskanülen in die Vena cava inferior und den linken Truncus arteriosus eingebunden und von der Hohlvene aus mit Ringerlösung tropfenweise durchspült. Die Registrierung der ausgeworfenen Flüssigkeitsmengen erfolgte durch Tropfenzählung, diejenige der Volumenschwankungen der Kammern mittels Plethysmographen und Marey'scher Kapsel. Es zeigte sich dabei, dass das Froschherz bei konstantem Aortendruck auf Erhöhung des venösen Druckes durch Zunahme des Schlagvolumens antwortet. Bei geringen Steigerungen des venösen Füllungsdruckes (maximum 5 cm Wasser), besteht zwischen venösem Druck und Schlagvolumen annähernd direkte Proportionalität.

Die Frage, wie die Vergrößerung des Schlagvolums nach Steigerung des venösen Zustromes zustande kommt, ob durch Zunahme der diastolischen Füllung der Kammern oder durch Verkleinerung des systolischen Rückstandes - beantwortet Kiesel auf Grund der Bestimmung der beiden genannten Grössen. Zeichnet man nämlich diese Grössen in ihrer Abhängigkeit vom Füllungsdruck auf, so ist aus den Funktionskurven ersichtlich, dass der systolische Rückstand bei zunehmendem venösen Druck stetig abnimmt; das heisst, die Systolen werden vollständiger. Ausnahmen von dieser Regel kamen nicht vor. Für die Abnahme des systolischen Rückstandes bei wachsendem venösen Druck spielt wahrscheinlich der Dehnungsreiz, den die Muskelfaser durch die vergrösserte diastolische Füllung der Kammer erfährt, die auslösende Rolle, da für alle kontraktile Gewebe die Dehnung ein Kontraktionsreiz ist. Je höher innerhalb physiologischer Grenzen der Füllungsdruck, je grösser die diastolische Kammerfüllung, desto vollständiger die systolische Kontraktion. Kammerfüllung und der systolische Rückstand stehen zueinander in umgekehrtem Verhältnis. Die Grösse des systolischen Rückstandes wäre als eine Funktion der diastolischen Füllung zu betrachten. Folglich ist auch die Zunahme des Schlagvolums doppelt bedingt: einmal durch die Vergrößerung des diastolischen Kammerinhaltes, zweitens durch Verminderung des systolischen Rückstandes. Die Grösse des Schlagvolums wäre demnach eine Funktion der beiden genannten Faktoren - sowohl der diastolischen Kammerfüllung als des systolischen Rückstandes.

Aus neueren Untersuchungen von Kochmann und de Veer(107) an isolierten Froschherzen geht hervor, dass auch die Schnelligkeit,

mit der Füllungsänderungen vorgenommen werden, auf die veranlasste Änderung des Schlagvolums von Einfluss zu sein scheint.

Für das Säugetierherz liegen die Tatsachen grundsätzlich ganz ähnlich. Howell und Donaldson (95) konnten beim Hundeherzen feststellen, dass mit Steigerung des venösen Füllungsdruckes die von der linken Kammer in die Aorta ausgetriebene Blutmenge anstieg. Das gleiche geht aus den Versuchen von Stolnikow (173) hervor, in welchen vermehrter Blut<sup>zu</sup>fluss zum Herzen, welcher durch Aufhebung eines Verschlusses der Vena cava inferior bewirkt wurde, regelmässig von Vergrösserung des Schlagvolumens gefolgt war; die Zunahme des Schlagvolumens blieb auch in den Fällen nicht aus, in denen sich gleichzeitige Steigerung der Herzschlagfrequenz bemerkbar machte.

Von Patterson, Piper und Starling (149) ist dieses Ergebnis am Hundeherzen bestätigt worden, von Henderson und Prince (84) am Katzenherzen.

Besonders genaue Untersuchungen am Säugetierherzen hat Straub (174) ausgeführt. Er arbeitete grösstenteils am Starling'schen Herz-Lungen-Kreislauf der Katze, hat aber auch eine Reihe von Untersuchungen am natürlichen intakten Kreislauf ausgeführt. Er fand, dass das Schlagvolumen bei Erhöhung des arteriellen Widerstandes konstant bleibt, und eine Zunahme des Schlagvolumens fast ausschliesslich durch Vermehrung der diastolischen Erweiterung zustande kommt, also durch vermehrte diastolische Füllung. Der diastolische Zufluss wird seinerseits vorwiegend durch den venösen Zufluss zum rechten Herzen bestimmt. Im intakten Kreislauf konnte Zunahme des Schlagvolumens am besten durch intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalz<sup>lösung</sup> erzielt

werden. Dass die Vergrößerung des Schlagvolumens ganz vorwiegend durch Vermehrung der diastolischen Füllung bewirkt wird, ist auch aus der von Roy und Adami (161) plethysmographisch registrierten Volumkurve ersichtlich. Lässt man die Lösung unter mässigem Druck ganz langsam und gleichmässig einfließen, so kann man das Schlagvolumen nahezu verdoppeln und dabei kaum eine Vermehrung des systolischen Rückstandes beobachten. Nur die diastolische Füllung ist um den Betrag der vermehrt zufließenden Flüssigkeit vermehrt. Straub schliesst daraus, dass Zunahme des Schlagvolumens fast ausschliesslich durch Vermehrung der diastolischen Erweiterung geschieht, da der systolische Rückstand mit Zunahme des Schlagvolumens nur <sup>um</sup> einen eben erkennbaren Betrag wächst. Auch Meek und Eyster (132) konnten das Minutenvolumen bei Hunden steigern, wenn der venöse Druck <sup>durch</sup> Flüssigkeitsinfusion erhöht wurde.

Socin (170), welcher ebenfalls am künstlichen Kreislauf - dem Herzlungenpräparat nach Starling arbeitete, gelangte zu analogen Resultaten. Versuchstiere waren Katzen und Hunde. Die Apparatur bestand aus:

1. einem Windkessel, welcher die elastischen Kräfte der Aorta ersetzt;
2. einem regulierbaren Widerstand, durch welchen der Abfluss aus dem arteriellen Röhrensystem verändert werden kann;
3. einem venösen Reservoir, durch dessen veränderliche Höhe die Stärke des venösen Zuflusses variiert wird;
4. einem Wasserbad für die Erwärmung der kreisenden Flüssigkeit.

Während der Versuche wurden die Tiere durch die Trachea künstlich geatmet. Der Messung des Stromvolumens diente eine zwischen arteriellem Widerstand und venösem Reservoir eingeschaltete Stromuhr nach Condon(34).

der Blutdruck wurde an einem im arteriellen Teil des Systems dicht am Herzen angebrachten Hg-Manometer abgelesen. Gleichzeitig wurden die Volumänderungen des Herzens mittels Ventrikelplethysmographen von Rothberger (156) registriert. Die Angaben über Schlagvolumina beziehen sich auf die Messungen mittels Stromuhr. Der venöse Druck war in den meisten Versuchen konstant (14-17 cm Blut). Kleinere Schwankungen des venösen Druckes bis 4 cm Blut, welche durch Wechsel der Höhe des Blutes im venösen Reservoir bei jeder Entleerung der Strohmuhr, welche 1-2 ccm Blut fasste, entstanden, verursachten keine Veränderungen der Schlagvolumina des linken Ventrikels. Bei Erhöhung des venösen Druckes von 15 auf 33 cm Blut zeigte sich unter Dehnung des Ventrikels (z.B. um 0,7 ccm) ein Ansteigen des Schlagvolumens von 0,32 zu 0,45 ccm, trotz Steigen des arteriellen Druckes von 101 zu 127 mm Hg. Aus den Versuchen Socin's ergibt sich für die Normalfunktion des Herzens, dass Erhöhung des venösen Druckes zu Zunahme der Herzgrösse und der Schlagvolumina führt.

In gleichem Sinne sprechen Versuche von Wiggers (186). Henderson (81), der am Hundeherzen ebenfalls die Abhängigkeit des Schlagvolumens von der venösen Füllung nachgewiesen hat, ist der Ansicht, dass der venöse Füllungsdruck wenigstens 3 mm Hg betragen müsse. Eine Steigerung des venösen Füllungsdruckes liess im Experiment auch das Schlagvolumen ansteigen. Oberhalb eines Druckes von ca 50 mm Salzlösung hörte jedoch diese Parallelität auf. Henderson weist auch darauf hin, dass im Schock die Abnahme des Schlagvolumens in erster Linie durch Abnahme des venösen Zuflusses zum Herzen bedingt ist. Auch Moritz (141) hebt hervor, dass erst jenseits von Füllungsgrössen der

Ventrikel, die das Normale weit übersteigen, die Füllungsvermehrung der venösen Drucksteigerung nicht mehr parallel geht, sondern zur Erreichung geringer Füllungszunahmen sehr hohe Drucksteigerung<sup>en</sup> nötig sind. Hingegen folgert Schram (167) aus Versuchen, in welchen er den venösen Zufluss mittels eines Hahnes regulierte, dass nicht die Erhöhung des venösen Druckes an sich, sondern die durch ihn bedingte stärkere Füllung des Herzens für das Schlagvolumen massgebend ist. Schramm konnte zeigen, dass eine Erhöhung des Schlagvolumens auch dann eintritt, wenn die Vermehrung der Herzfüllung durch Steigerung der venösen Zufuhr ohne Änderung des venösen Druckes vor sich geht.

Auf Grund dieser zahlreichen experimentellen Belege für die Abhängigkeit der Grösse des Schlagvolumens von der venösen Füllung des Herzens schliessen wir uns Krogh (110) an, welcher diesbezüglich sagt: "Das Herz kann nicht mehr auswerfen als es erhält". Krogh gelangt zu diesem Schluss auf Grund eigener genauer Untersuchungen über den Einfluss der Füllung auf das Schlagvolumen der Kammern, in welchen er die Anhängigkeit des letzteren von der ersteren nachweisen konnte, indem er experimentell feststellte, dass bei stufenweiser Steigerung des Venendruckes durch Injektion von Blut in eine Vene als einziges Resultat ein gradueller Anstieg des Schlagvolumens erfolgt.

Für den Menschen geht die Bedeutung der Füllung des Herzens für das Schlagvolumen sehr sinnfällig aus röntgenologischen Beobachtungen beim Valsalvaschen Versuch hervor. Man kann während dieses Versuches orthodiagraphisch eine Verkleinerung der Herzsilhouette feststellen, die in erster Linie von der beim Versuch durch die intrathorakalen Druckverhältnisse bedingten Zuflussbehinderung des Blutes zum

Herzen hervorgerufen wird. Bei dem Gegenteil dieses Versuches dem sog. Müller'schen Versuch resp. dem negativen Valsalvaschen, bei dem der intrathorakale Druck stark herabgesetzt und dadurch der venöse Zutrom zum Herzen begünstigt wird, kann man orthodiagraphisch eine Verbreiterung des Herzschattens beobachten.

## II. Mechanismen für die Beeinflussung der venösen Füllung des Herzens.

Während der citirte Satz von Krogh gegenwärtig bereits allgemeine Anerkennung gefunden hat, gehen die Meinungen bezüglich der Faktoren, welche die venöse Füllung des Herzens beeinflussen, auseinander. Kisch (104) nennt unter den wichtigsten Umständen, von welchen die Füllung der Kammern abhängt, 1) den venösen Füllungsdruck. Als Belege für seine Annahme führt er die Untersuchungen von Yamada (193) und Kerppola und Walle (102) an.<sup>\*)</sup>

-----  
\*) Yamada (193) erzielte an Kaninchen durch direkte elektrische Reizung der Herzkammeroberfläche Herzflimmern. Nach Sistieren desselben beobachtete er Drucksteigerung in der Carotis, und konnte gleichzeitig eine Zunahme des Schlagvolumens durch direkte Stromeichnung in der Aorta nachweisen. Daher nimmt er an, dass während des Flimmerns sich Blut in den zentralen Venen ansammelt, welches nach Ende des Flimmerns in vermehrter Menge in die Arterien hinausgetrieben wird. Er betont, dass Zunahme des Schlagvolumens auch in denjenigen Fällen (bei grösserer Zahl intercurrenter Herzkontraktionen) gesehen wurde, wo keine Drucksteigerung auftrat. Wahrscheinlich liege in diesen Fällen gleichzeitige Dilatation der peripheren Arterien des grossen Kreislaufes vor.  
Kerppola und Walle (102) experimentierten an curarisierten Kaninchen und bestimmten während Vagusreizung mit Cosinusinduktorium den venösen Druck mittels Wassermanometer und Marey'scher Luftkapsel in der Vena cava superior bzw. im rechten Vorhof oder im rechten Ventri-

Aus den Versuchen ist jedoch ersichtlich, dass die Zunahme des venösen Füllungsdruckes stets eine sekundäre Erscheinung ist, welche durch Steigerung der in den zentralen Venen enthaltenen Blutmenge bedingt wird. Ausserdem zeigen die Experimente von Straub (174) und Schramm (167) dass das Schlagvolumen auch bei alleiniger Steigerung des venösen Zuflusses ohne gleichzeitige Drucksteigerung zunimmt. Ferner hat Krogh (110) darauf hingewiesen, dass die Venenwände so wenig widerstandsfähig sind, dass eine Volumzunahme nur einen geringen Druckanstieg verursacht.

Trotzdem ist der venöse Blutdruck keine konstante Grösse. Abgesehen, davon, dass die mit verschiedenen Methoden und unter wechselnden Bedingungen von den einzelnen Untersuchern gefundenen Werte zwischen 4 - 240 mm H<sub>2</sub>O <sup>++)</sup> variieren, zeigt er ähnlich wie der arterielle Blutdruck mannigfache Schwankungen.

-----

kel, während gleichzeitig der arterielle Blutdruck in der Carotis mit Hg-Manometer gemessen wurde. Bei Vagusstillstand des Herzens bzw. bei Abnahme der Pulsfrequenz steigt der Druck in der Vena cava superior, desgleichen bei Steigerung des intrapericardialen Druckes, während nach Aufhebung des Vagusstillstandes bzw. der Herzkompensation Schlagvolumen und Aortendruck ansteigen. Die Verfasser nehmen an, dass sich das Blut während der Vaguswirkung reichlicher in den zentralen Venen ansammelt und dank dem dadurch erhöhten Venendruck während und unmittelbar nach der Reizung in grösserer Menge in das Herz hineinstürzen könnte.

++) Fleisch (50) behandelt im Kapitel " der normale Blutdruck des Handbuches der normalen und pathologischen Physiologie auch den Blutdruck in den Venen. Da das Blut nur bei Existenz eines Druckgefalles strömt, so muss der Druck in den Venen niedriger sein, als in den Kapillaren, und zwar um so niedriger, je näher die betreffende Vene dem Herzen ist. Bei sämtlichen Venendruckmessungen - blutigen und unblutigen - muss der untersuchte Venenpunkt sich auf Herzhöhe, am besten auf Höhe des rechten Vorhofs, befinden, da sonst der hydrosta-

Beim Manne ist er 10 bis 20 mm höher als beim Weibe. Am Abend beträgt er normaliter das Doppelte des Morgenwertes vor dem Erwachen; mit dem Alter nimmt er zu. Nach Untersuchungen von Barach und Marks (8) variiert der venöse Druck beim Stehen zwischen 80 und 180 mm H<sub>2</sub>O, bei horizontaler Lage zwischen 35 und 110 mm. Menschen mit normalem Kreislaufsystem besitzen bei Bettruhe einen venösen Druck von 30 bis 150 mm H<sub>2</sub>O nach Hooker (89); 48-66 mm H<sub>2</sub>O nach Runge (163); 50-60 mm mm H<sub>2</sub>O nach Eyster und Middleton (48). Nach Fleisch (50) sind die Schwankungen

-----  
 tische Druck das Resultat fälscht. Die in verschiedenen Venen von Hunden gefundenen Druckwerte sind folgende: in den Hirnvenen fand Hill (87) beim morphinisierten Hunde 5-10 mm Hg; von Burton-Opitz (24) stammen die unten genannten Daten.

Vena facialis sin.	5,1 mm Hg
" jugularis ext. sin.	0,4 " "
" jugularis ext. dextr.	-0,1 " "
" cava sup. (peripher)	-1,4 " "
" cava sup. (central)	-2,8 " "
" femoralis sin.	5,4 " "
" femoralis dext.	5,4 " "
" saphena sin.	7,4 " "
" brachialis dext.	3,9 " "
" portae	8,9 " "
" mesenterica	14,7 " "
" gastro-lienalis	10,1 " "
" renalis	10,9 " "

Für die Venendruckmessung beim Menschen ist am häufigsten die unblutige Methode verwendet worden, wobei derjenige äussere Druck bestimmt wurde bei dem die untersuchte Vene kollabiert. Mit dieser Methode fand Basch (13) an den Venen des Handrückens einen durchschnittlichen Druck von 10,7 mm Hg. Am gleichen Ort fanden ebenfalls mit der unblutigen Methode Briscoe (21) 8 mm Hg und Hooker (88) 6-19 mm Hg, wobei aber die Werte von Hooker, wie er selbst angibt, infolge der angewandten Technik zu hoch sind.

Am Oberarm fanden mittels einer unblutigen Methode Frank und Reh (60) einen Venendruck von 0,7 - 4,4 mm Hg.

Blutige Venendruckmessungen am Menschen durch Einstich einer Kanüle in die Vena mediana des Armes sind ausgeführt worden von Moritz und v. Tabora (142), Elpers (42) und Villaret (182). Moritz und Tabora erhielten dabei an über 100 Individuen Werte zwischen 0,7 und

des Venendruckes bei der gleichen Versuchsperson im Verlauf von Tagen und Wochen nur sehr gering (ca 0,7 - 1,5 mm Hg) und der Einfluss des Alters auf den Venendruck noch nicht abgeklärt. Während Hooker (89) ein ausgeprägtes Anwachsen des Venendruckes mit zunehmenden Alter feststellte (unblutige Methode), findet Elpers (42) bei blutiger Bestimmung keine Abhängigkeit vom Alter, und Rethlisberger (162) konstatiert im Gegenteil eine Abnahme im Alter.

Arbeit treibt den Venendruck in die Höhe. Die Zunahme kann 100 und mehr Prozent betragen (Hooker, Elpers).

Sewall (169) erklärte venösen Druckanstieg während Muskelaktion durch gesteigerten Blutzufuss infolge lokaler Vasodilatation, weil er auf das arbeitende Glied beschränkt blieb. Dagegen erzeugte stärkere Muskelaktion allgemeine Drucksteigerung in den Venen. White (88) fand bei leichter Muskularbeit Druckanstieg um 40-50 mm H<sub>2</sub>O, welcher sofort <sup>nach</sup> Unterbrechung der Arbeit bis zur Norm oder darunter sank. Bei <sup>r</sup>angestengter Arbeit steigt der venöse Druck zuerst stärker als bei leichter, aber nach einer kurzen Zeit beginnt er zu fallen und erreicht in wenigen Minuten den normalen oder einen geringeren Wert; wenn die Arbeit eingestellt wird, folgt gewöhnlich ein geringer weiterer Druckabfall. White und Moore (190) haben die Wirkung statischer und dynamischer Übungen auf den venösen Druck studiert und stellen fest, dass die

-----  
6,6 mm, gewöhnlich 3-6 mm Hg bei einem Mittelwert ihrer Bestimmungen von 3,8 mm Hg. Elpers erzielte mit der gleichen Methode an 55 Herzgesunden Werte zwischen 1,5 und 8,8 mm bei einem Mittel von 4,8 mm Hg. Wesentlich höher sind die Zahlen von Villaret, der für Männer 9,5 und für Frauen 8,8 mm Hg findet. In der Vena portae ist der Druck, da das Blut noch ein Capillarsystem zu passieren hat, höher: er wurde von Schmid (166) zu 6-20 mm Hg gefunden.

Tendenz des gesteigerten venösen Rückflusses, während der Muskelaktionen den venösen Druck zu steigern, zum Teil oder vollkommen kompensiert wird durch den Venodilatator-Mechanismus, die gesteigerte Aspirationswirkung des Thorax, das gesteigerte Herzschlagvolumen und das Sinken des diastolischen Herztonus. Die Ausdehnung dieser kompensatorischen Prozesse variiert jedoch bei verschiedenen Individuen und genügt nicht immer um den venösen Druck vollkommen konstant zu erhalten. Hingegen scheint der Venendruck vom arteriellen Druck unabhängig zu sein.

Von Einfluss sind Temperaturänderungen. Nach Elpers (42) steigt der Venendruck durch eine kalte Packung um durchschnittlich 27% und im Schwitzbade um durchschnittlich 77%.

Ferner spielt für den venösen Druck das gesamte Blutvolumen, das sich im Venensystem befindet eine Rolle. Vergrößerung dieses Blutvolumens, wie bei Infusion einer reichlichen Menge Blut oder Kochsalzlösung, treibt den venösen Blutdruck in die Höhe (Fluquier (150)). In gleichem Sinne kann auch eine über weite Gebiete ausgebreitete Arterienkontraktion wirken, indem das dadurch verdrängte Blut das Füllungsvolumen der Venen erhöht. Umgekehrt setzen stärkere Blutentziehungen wegen Verkleinerung des Füllungsvolumens der Venen den venösen Blutdruck herab.

Wenn die Einströmung des venösen Blutes ins rechte Herz behindert oder aufgehoben wird, so staut sich das venöse Blut, und der Venendruck steigt. So fand Burton-Opitz (25), dass bei Vagusreizung wegen des Herzstillstandes der Druck in der Vena jugularis ext. von 0,2 auf 3,6 mm Hg ansteigt. Ebenso können Hustenstöße oder der Valsalvasche Versuch (kräftige Expirationsbewegung bei geschlossener Stimmritze) wegen Behinderung des venösen Zuflusses zum Herzen den Venendruck bis

auf 30 mm Hg emportreiben. Der gleiche Mechanismus liegt vor bei der Drucksteigerung in den Venen durch Lungenaufblasung, indem durch die Kompression der Lungencapillaren der Blutstrom gehemmt und das Blut in den Venen gestaut wird. Auch wenn der Druck in der Pericardialhöhle gesteigert wird, steigt der venöse Druck, weil die Füllung des rechten Vorhofs gehemmt wird (nach Burton-Opitz(26), Kerppola und Walle (102)). Umgekehrt erzeugen diejenigen Faktoren, die ceteris paribus das Minutenvolumen des Herzens vergrößern, eine Senkung des venösen Drucks. In diesem Sinne wirkt die Herzbeschleunigung nach Vagusdurchschneidung. Burton-Opitz erhielt z.B. durch Vagusdurchschneidung eine Senkung des Druckes in der Vena jugularis ext. <sup>von</sup> + 0,2 auf -0,4 mm Hg.

Der in einer Vene gemessene Druck ist, sofern der Venenquerschnitt konstant bleibt, auch abhängig von dem Minutenvolumen in der betreffenden Vene. Steigt dieses bei Erweiterung der korrespondierenden Arterie an, so muss sich der Venendruck erhöhen. Wird umgekehrt das Minutenvolumen verkleinert, z.B. durch Kompression der Arterie, so sinkt der Druck in der zugehörigen Vene.

Der in bezug auf Atmosphärendruck negative intrathorakale Druck erzeugt dauernd eine Aspiration des Venenblutes in die intrathorakalen Venen und setzt deshalb den Venendruck herab. Wenn durch Eröffnung der Brusthöhle der negative intrathorakale Druck aufgehoben wird, so muss deshalb der Venendruck ansteigen. So stieg in Versuchen von Burton-Opitz am Hunde der Druck in der Vena cava sup. durch Eröffnung der Brusthöhle von -2,2 auf +2,4 mm Hg.

Auch Byster (47) verweist auf die Abhängigkeit des venösen Druckes von verschiedenen Faktoren, speziell darauf, dass der negative

Druck innerhalb des Thorax den Blutstrom in der Vena cava erleichtert und einen höheren Füllungsdruck des Herzens bedingt. Nach Byster steigt nicht nur der normalerweise schwach negative intrathorakale venöse Druck infolge Thoraxeröffnung zu einem begrenzten positiven Wert, sondern es wird ein allgemeiner Anstieg des venösen Druckes bewirkt, welcher sich bis in die kleineren Venen erstreckt.

Zusammenfassend sagt Byster, dass die physiologische Kontrolle des venösen Druckes zwei Faktoren zukomme: dem variablen Gefässbett, welches sich der wechselnden Blutmenge ohne notwendige Druckschwankungen anpasst, und dem kardialen Mechanismus, welcher zum grossen Teil vom venösen Rückfluss reguliert wird. Beide Mechanismen haben die Tendenz, den venösen Druck zu stabilisieren. Der erstere kann als Puffer betrachtet werden, welcher das Herz vor extremen Variationen der venösen Belastung schützt; der letztere als ein anpassungsfähiger Mechanismus, durch welchen die Ausdehnung der arteriellen und Capillarkirkulation vom Rückfluss aus den peripheren Gefässen zum Herzen weitgehend bestimmt wird. Diese beiden Mechanismen zusammen bewirken, dass unter normalen Bedingungen die Herzbelastung das physiologische Kraftmass des Herzmuskels nicht übersteigt, und dass das Herz die Überleitung des aus den Venen eintretenden Blutes auf die arterielle Seite vollziehen kann, ohne weiteres, als einen vorübergehenden Anstieg des venösen Druckes.

Moritz (141) definiert die gegenseitigen Beziehungen von venösem Druck, Ventrikelfüllung und Herzschlagvolumen mit den Worten: " Unter je höherem Druck sich der Ventrikel füllt, oder was die selbstverständliche Folge davon ist, je mehr er sich füllt, um so mehr wirkt

er auch aus; umgekehrt verkleinert er sein Schlagvolumen, wenn der hinter ihm gelegene venöse Füllungsdruck und damit auch seine Füllung kleiner wird".- Diese Definition besteht zu Recht, wenn unter dem venösen Füllungsdrucke der Füllungsgrad der zentralen Venen verstanden wird. Die Schwankungen des venösen Druckes sind zum Teil eine Funktion des variablen Blutvolumens der zentralen Venen. Nach Krogh (110) sind es zwei Mechanismen, welche den Druck in den zentralen Venen beeinflussen: 1. der generelle Tonus in den zentralen Venen; 2. die respiratorischen Bewegungen. Als selbsttätiger Mechanismus für die Beeinflussung der venösen Füllung des Herzens kommt der venöse Druck demnach nicht in Frage.

## 2. Druckschwankungen im Thorax.

Die Druckschwankungen innerhalb des Thoraxraumes auf deren Bedeutung für den venösen Füllungsdruck von Moritz (141), Tigerstedt (176) und Burton-Opitz <sup>+)</sup>  hingewiesen wird, können nur dann <sup>die</sup> venöse Füllung des Herzens beeinflussen, wenn im Moment des inspiratori-

---

+ ) Burton-Opitz (27) untersuchte mittels Stromuhr die respiratorischen Druckschwankungen in der Vena jugularis. Er fand, dass während der Inspiration das Strömungsvolumen in der Vena jugularis in direktem Verhältnis zur Inspirationstiefe zunimmt. Durch Reizung der Nervi phrenici, welche ebenfalls Erniedrigung des intrathorakalen Druckes verursacht, wird auch Erhöhung des Blutvolumens in der Jugularis erzielt. Bei Erhöhung des intraabdominalen Druckes kam es dagegen nicht zu Stauung in der Jugularis.

Mettenleiter (134) diskutiert den Einfluss der Respiration auf den venösen Rückfluss. Zu den bereits bekannten Ansichten über diese Frage fügt er die Beobachtung hinzu, dass beim inspiratorischen Sinken des Diaphragma die Kapazität des elastischen thorakalen Teiles der Vena cava inferior zunimmt.

ab  
schen Druckfalles im Thorax sich eine ausreichende Menge Blut in den zum Zentrum führenden Venen befindet. Ist diese Bedingung erfüllt, so wird während der Inspiration die venöse Füllung des Herzens begünstigt, infolge der Zunahme des Druckunterschiedes zwischen den Venen und dem Herzen.

Fleisch (50) und Eyster (47), welche die von der Atmung erzeugten Variationen des Druckes und der Strömung in den Venen eingehend besprechen, geben an, dass der bei der Inspiration stärker negativ werdende intrathorakale Druck sich auf die zentralen Venen fortpflanzt; der Venendruck wird daselbst während der Inspiration ebenfalls negativ, d.h. er sinkt unter Atmosphärendruck, weshalb bei Eröffnung der herznahen Venen Luftaspiration eintritt. Während der Expiration hingegen wird durch den höheren intrathorakalen Druck der venöse Zufluss zum Herzen verlangsamt, und der Venendruck steigt an. Die Grösse der Druckvariationen in den Venen variiert vollständig mit der Intensität der intrathorakalen Druckschwankungen, also mit der Tiefe und Geschwindigkeit der Respiration. Diese respiratorischen Schwankungen des Venendruckes sind stark ausgeprägt in den grossen herznahen gelegenen Venen und werden um so schwächer, je weiter die untersuchte Vene vom Herzen entfernt ist; nach Eyster verschwinden sie in den kleineren Venen der Peripherie.<sup>\*)</sup>

---

\*) Hingegen fand Sewall (169) beim Menschen in manchen Fällen Druckanstieg und gesteigerte Füllung in den peripheren Venen während der Inspiration, welche er durch gesteigerten Zufluss aus dem Capillarbett erklärt. Fuchs (66) beobachtete eine Differenz zwischen Arm- und Beinvenen, nämlich Sinken des Druckes in den Armvenen und Steigen desselben in den Beinvenen mit der Inspiration. Die respi-

In umgekehrtem Sinne hingegen bewegen sich die respiratorischen Venendruckschwankungen an den unteren Extremitäten. Die Ursache davon sind die intraabdominalen Druckschwankungen bei der Atmung. Bei Zunahme des Druckes in der Bauchhöhle werden nämlich die intraabdominalen Venen, speziell die Vena abdominalis, komprimiert und dadurch der Rückfluss des Blutes aus den hinteren Extremitäten gehemmt. Als Konsequenz dieser Stauung muss eine Druckerhöhung in den Femoralvenen resultieren, die um so grösser ausfällt, je stärker der intraabdominale Druck gesteigert wird. Da bei ausgeprägter diaphragmatischer Atmung der intraabdominale Druck bei der Inspiration ansteigt, so resultiert dabei wegen des gehemmten Rückflusses ein Anstieg des Femoralvenendruck während der Inspiration / Wertheimer (85), Spinger und Hofbauer (43)/. Die respiratorischen Druckschwankungen in den zentralen Venen und in der Vena femoralis verlaufen in diesen Fällen in umgekehrter Richtung, nämlich inspiratorische Drucksenkung in den zentralen Venen, aber inspiratorischer Druckanstieg in den Venen der hinteren Extremitäten.

Dieser umgekehrte Verlauf der respiratorischen Druckschwankungen in den zentralen und peripheren Venen beeinflusst das Druckgefälle von der Peripherie zum Zentrum innerhalb des Venensystems während der Inspiration im Sinne einer Zunahme. Dagegen, dass Steigerung<sup>en</sup> des

---

ratorischen Schwankungen erreichten in einigen Fällen mehr als 30 mm H<sub>2</sub>O-Säule. Die Hypothese, dass der Ventrikel wie eine Saugpumpe agiert, ist widerlegt (Ebstein (40)); aber das Blut in der Vena cava ist nach Fredericq (64) während der Ventrikelsystole einer Aspirations-Wirkung unterworfen, welche wahrscheinlich auf direktem Zug an den Wänden der Vorhöfe beruht. Dadurch wird die negative Phase des Venenpulses und der systolische Kollaps der Jugularvenen herbeigeführt. Die der Herzaktion

Schlagvolumens allein durch die respiratorischen Druckschwankungen zustande kommen können, sprechen jedoch Versuche von Liljestrand und Sendström (116), welche zeigten, dass bei rein passiven Bewegungen und Massage das Schlagvolumen trotz stark vertiefter Respiration (erhöhter Sauerstoffaufnahme) unbeeinflusst bleibt.

### 3. Die Gesamtblutmenge.

Von O. Tigerstedt (175) und Weizsäcker (184) ist der Einfluss der Gesamtblutmenge auf die Herzfallung experimentell erwiesen worden.

Aus experimentellen Untersuchungen von Barcroft und Stephens (10) hat sich ferner herausgestellt, dass während körperlicher Arbeit die zirkulierende Gesamtblutmenge beträchtlich zunimmt; diese Zunahme ist eine Folge der dabei eintretenden Milzkontraktion, wodurch das in <sup>der Milz,</sup> enthaltene Blut ausgepresst und dem zirkulierenden Blute zuzaddiert wird. Die Menge des ausgepressten Blutes bei maximaler Milzkontraktion wird von den Autoren zu  $1/5$  des zirkulierenden Blutvolumens geschätzt. Die von ihnen angewandte Methodik war folgende. In einem Teil der Experimente wurde die Milz *in situ* belassen und durch ein Celluloidfenster beobachtet; in der Mehrzahl der Fälle wurde die Milz unter Schonung sämtlicher nervöser, mesenterialer und Gefäßverbindungen durch einen Schlitz in der Bauchwand hervorgeholt und ausserhalb der Haut fixiert. Die Tiere (Hunde und Katzen) blieben bis zu 8 Monaten

assoziierten Variationen der Blutströmung in den dem Thorax benachbarten Venen sind auch nach Fuchs in den peripheren Venen nicht mehr wahrnehmbar. Der hydrostatische Druck ist ein wechselnder, je nach der Lage der Venen und der eingenommenen Körperstellung. In den Venen des Fusses kann er beim stehenden Menschen über 85 mm Hg steigen. Im allgemeinen beträgt er 0,76 mm Hg für jeden vertikalen cm des Gefässes.

nach der Operation am Leben bei völlig normalem Verhalten. Da die Milz sich als vollkommen unempfindlich erwies, war es erforderlich, sie vor Verletzungen zu schützen. Das Gewicht der Milz wurde jeweils aus der Oberflächengrösse, welche mittels Röntgenaufnahme und Ausmessung mit Planimeter bestimmt wurde, berechnet, auf Grund einer festgestellten konstanten Beziehung zwischen Grössenschwankungen der Oberfläche, des Volumens und des Gewichtes der Milz. Die von den Tieren geleistete Arbeit bestand in Laufen, Schwimmen und Treppenlaufen. Es wurden nach der Arbeitsleistung Gewichtsabnahmen der Milz bis zu 64 gr festgestellt. Im allgemeinen nahm die Milzkontraktion mit wachsender Arbeitsleistung zu; auffallend war jedoch, dass die Kontraktion bei ganz leichter Arbeit proportional stärker ausfiel, als nach starken Muskelanstrengungen. Barcroft und Stephens schreiben der Milzkontraktion einen grossen Einfluss auf die Steigerung des Minutenvolumens des Herzens während Muskelarbeit zu. Von der Annahme ausgehend, dass das in der Milz enthaltene Blutvolumen  $1/5$  des zirkulierenden ausmacht, und dass die Milz in 12 Sekunden die gesamte in ihr enthaltene Blutmenge durch Kontraktion auspressen kann, kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass der venöse Zufluss zum Herzen in 12 Sekunden verdoppelt werden kann, wodurch auch der arterielle Ausfluss verdoppelt würde.

Wenn auch der Einfluss der Milzkontraktion auf die venöse Füllung des Herzens nicht zu unterschätzen ist, so kann die dadurch bedingte Zunahme der zirkulierenden Blutmenge im günstigsten Falle das Schlagvolumen kaum verdoppeln. Bei der Steigerung des Schlagvolumens auf das 3-5fache des Ruhewertes, wie sie bei schwerer Muskelarbeit beobachtet wird, müssen daher noch andere Faktoren bestimmend mitwirken.

#### 4. Blutverteilung zwischen Arterien und Venen.

Auf die Bedeutung der Blutverteilung für die Produktionsmenge des Herzens ist von Krogh (110) hingewiesen worden. Krogh stellte fest, dass wenn die Arteriolen in den Hauptorganen kontrahiert sind, das Minutenvolumen gering und der Venendruck niedrig ist. Sind die Arteriolen mancher Organe (z.B. der Haut) dilatiert, so ist der primäre Effekt Sinken des arteriellen Druckes und entsprechende aber geringe Steigerung des Venendruckes, welche bedingt wird durch den Transport einer gewissen Blutmenge von den Arterien zu den Venen. War der venöse Zustrom vorher unzulänglich, so folgt dem Anstieg des venösen Druckes ein korrespondierender des Schlagvolumens. Kontraktion der Arteriolen bewirkt das Gegenteil. Diese Feststellungen hat Krogh mittels Injektion vasokonstriktorischer (Adrenalin) und -dilatorischer Mittel (Amylnitrit, Diuretin, Nitroglycerin) gemacht, deren Wirkung er mit Tigerstedt's Stromuhr beobachtete. Es resultierte dabei ein symmetrischer Verlauf der Kurven: bei Anstieg des arteriellen Druckes erfolgte Abfall des Stromvolumens und vice versa.

Die Dilatation der Arteriolen im arbeitenden Muskel geht mit gleichzeitiger Blutdrucksteigerung während Muskelarbeit einher. Wäre kein blutdrucksteigerndes Moment in Spiel, so würde die Dilatation von Blutdruckabfall begleitet sein. Der Blutdruck behält jedoch während Muskelarbeit seine Höhe, wofür ein anderer Mechanismus verantwortlich sein muss. Die automatische Kompensation durch lokale vasomotorische Veränderungen ist nicht imstande den Blutdruck vollkommen zu regulieren; für den Hauptfaktor der Kompensation hält Krogh die grosse Dehnbarkeit der Venen, welche bei Einfluss verhältnismässig grosser

Blutmengen nur einen geringen Anstieg des Venendruckes gestatten. Krogh nimmt an, dass eine Kompensation bei Dilatation der Arteriolen erreicht werden könnte durch: 1. verstärkte Arbeit des Herzteiles, welcher ein grösseres Blutquantum in die Arterien austreiben soll; 2. Kontraktion der Arteriolen anderer Organe, wodurch der Totalwiderstand auf gleicher Höhe bliebe.

Zu Punkt 1 sagt Krogh: das Herz kann nicht mehr austreiben als es erhält; bei der Vasodilatation ist der venöse Zufluss zum Herzen nicht genügend um die Füllung des Herzens zu steigern und den Blutdruck wieder herzustellen.

Zu Punkt 2: wenn der Totalwiderstand konstant und der Blutdruck erhalten ist, so müsste auch die totale durch die Arterien fliessende Blutmenge konstant sein. Es muss daher eine Quelle des Zuflusses gefunden werden, welche unabhängig von der Dilatation im arbeitenden Muskel ist und genügt, um den Druck in den zentralen Venen zu steigern, damit er seinerseits genügt für die vollkommene Füllung des Herzens während der Diastole, auch wenn die Frequenz verdoppelt oder dreifach ist.

Solch eine Quelle sieht Krogh im portalen System auf Grund seines doppelten Satzes von Widerständen verwirklicht. Dies System besteht aus den Arteriolen des Magens, Darmes, Leber (erster Widerstand) - und Wurzel, Stamm und Zweigen der Porta, welche ein Reservoir mit nachgiebigen Wänden bilden, das befähigt ist, in Anpassung an den Druck variable Blutmengen zu enthalten. Die portalen Capillaren der Leber repräsentieren den zweiten Widerstand. Herabsetzung des Widerstandes in den intestinalen Arteriolen verursacht starken Blutzufuss; die vermehrte Blutmenge kann den zweiten Widerstand nicht passieren ohne

Drucksteigerung in der Porta. Das Reservoir wird dilatiert, die Menge der Gesamtzirkulation sinkt, ebenso der Druck in den zentralen Venen, das rechte Herz wird ungenügend gefüllt. Der arterielle Druck muss weiter fallen. Die Abnahme der venösen Versorgung ist in diesem Falle eine Folge der Herabsetzung des arteriellen Widerstandes. Umgekehrt tritt bei Kontraktion der intestinalen Arteriolen weniger Blut in die Porta, und es genügt ein niedriger Druck um es durch den zweiten Widerstand zu treiben. Ein Teil des Blutes wird durch die Leber der Gesamtzirkulation zugeführt. Es folgt fallender portaler Druck, Steigen des venösen Druckes und auch des arteriellen. Die Drucksteigerung im arteriellen und venösen System ist bedingt durch Widerstandszunahme in der Peripherie und Zunahme des Schlagvolumens.

Entspricht nun die Hypothese von Krogh den tatsächlich im Organismus bestehenden Verhältnissen?

Als Tatsache steht fest, dass die Arterien arbeitender Organe dilatiert sind, wodurch das venöse Angebot zum Herzen verschlechtert wird. Die Annahme von Krogh, dass das Pfortadersystem ein variables Blutreservoir darstellt, welches im Bedarfsfalle durch Vaskokonstriktion seinen Inhalt zentralwärts entleert, stimmt damit überein, dass die Gefäße des Splanchnicusgebietes während Muskelarbeit kontrahiert sind. Wie Burton-Cpitz(24) zeigen konnte führt jedoch die Kontraktion der Gefäße des Pfortadersystems keineswegs zu dauernder Steigerung des venösen Zuflusses zum Herzen. Vielmehr ist die Wirkung dieser Tonussteigerung eine doppelte, nach kurzer Zeit sich umkehrende, infolge Änderung des Widerstandes und der Kapazität des Splanchnicusgebietes. Tritt eine Erhöhung des Tonus im Splanchnicusgebiet ein, so führt diese zu einer Abnahme des Fassungsvermögens der

arteriellen und venösen Bahn, die ihren Überschuss nach dem Herzen abgeben und damit ein Anschwellen von Druck und Strom veranlassen. Nach kurzer Zeit haben die Gefäßquerschnitte einen neuen, der Tonuserhöhung entsprechenden kleineren Wert angenommen und nun wirkt die geschaffene Vergrößerung des Widerstandes im entgegengesetzten Sinne auf die Blutzufuhr zum rechten Herzen, das heisst senkend.

Somit kommt auch die Blutverschiebung aus dem Pfortadergefäßgebiet als bestimmender Faktor für die Steigerung der venösen Füllung des Herzens während Muskelarbeit nicht in Frage.

#### 5. Hypothese der aktiven Förderung des Blutstromes durch Arterien und Venen.

Von mehreren Autoren / Grützner (70), Matus (144), Hassbrook (76), Mares (128) / ist die Ansicht vertreten worden, dass Arterien, Venen und Capillaren eine aktive Förderung der Blutströmung erzeugen. Für das Zustandekommen dieser aktiven Förderung sind zwei Momente geltend gemacht worden: 1. die Aspiration des arteriellen Blutes durch die peripheren Gefäße oder das Gewebe; 2. die Pression durch aktive Kontraktionen der Gefäße.

Nach Fleisch (51) schliesst die Tatsache, dass die Arterien durch den Blutdruck dauernd gedehnt sind, die Möglichkeit einer Aspiration vollkommen aus. Auch die experimentellen Untersuchungen von Matthes (130)<sup>\*)</sup> sprechen für die Unwahrscheinlichkeit einer Saugkraft der

\*) Matthes kommt auf Grund eingehender Untersuchungen, in welchen er die Saugkraft der Gefäße der Leiche, des Hundes bei experimenteller Unterbrechung des zentralen Kreislaufes und am Menschen bei künstlicher Blutleere festzustellen suchte, zu folgenden Ergebnissen: 1. in den Leichenarterien kann negativer Druck vorhanden sein, derselbe ist

peripheren Arterien. Da keinerlei Belege für die Aspirationshypothese vorliegen, und auch jede Erklärung fehlt, wie eine Aspiration zustande kommen könnte, wird diese Hypothese von Fleisch abgelehnt.

Als Beleg für die stromfördernde Wirkung der Arterien durch Frossion sind öfters die von Mac William (122), Meyer (135), Full (68), Gunther (73), Rothlin (157), Apitz (4), Friedmann (65) und Weiss (183) beobachteten rhythmischen Spontankontraktionen der überlebenden Arterienstreifen angeführt worden. Ihre Dauer variiert von  $1/2$  - 9 Minuten für eine Kontraktion mit zugehöriger Erschlaffung; die durchschnittliche Verkürzung beträgt gewöhnlich weniger als 10%. Nur in seltenen Fällen sahen Rothlin und Weiss Verkürzungen bis zu  $1/2$  der Länge. Gefäßtonussteigernde Stoffe verstärken gewöhnlich auch die Spontankontraktionen. Auch bei künstlicher Durchströmung des abgeschnittenen Kaninchenohres oder von amputierten menschlichen Fingern machen sich solche Spontankontraktionen geltend, indem sie Variationen des Ausflussvolumens erzeugen. (Krawkow (109)). Rothlin und Krawkow betonen, dass diese Spontankontraktionen wegen ihres langsamen Verlaufes keine aktive Förderung erzeugen können. Auch Fleisch äussert sich dahin, dass eine Gefäßkontraktion, wenn sie stromfördernd wirken soll, rasch entstehen und sich rasch, mindestens mit der Geschwindigkeit des Blutstromes, nach der Peripherie fortpflanzen muss. Eine langsam entstehende

-----  
wahrscheinlich Folge der Elastizität der Arterien und auch von der jeweiligen Körperlage abhängig. 2. Nach Einwicklung mit einer Esnarchbinde kann der Blutdruck am Versuchsarm erheblich gesteigert sein, gegenüber dem des Kontrollarmes. Letzteres legt die Annahme einer peripheren Saugwirkung nahe; der Verfasser hält diese Erscheinung aber für eine Folge der Elastizität der vorher komprimierten Gefässe.

und langsam sich fortpflanzende Kontraktionswelle wirkt nicht fördernd, sondern im Gegenteil strangulierend auf den vom Herzen produzierten Blutstrom. Da zudem bei diesen Spontankontraktionen jeder stromrichtende Faktor fehlt, können sie keine aktive Förderung erzeugen.

Da auch der Nachweis einer reaktiven Kontraktion der Arterien mittels des Aktionsstromes Hürthle (96) und Blumenfeldt (17) nicht gelungen ist, existiert kein einziges Argument und keine Beobachtung, die nur mit einiger Wahrscheinlichkeit für die Hypothese einer aktiven Förderung des Blutstromes durch die Arterien sprechen würde. Vollständige Gewissheit über die Nichtexistenz einer Arteriensystole geben folgende Untersuchungen von Fleisch (52): an der normal pulsierenden, physiologisch und anatomisch vollständig intakten Arteria femoralis des Hundes wird der Querschnitt und direkt peripher von dieser Stelle der Blutdruck mit empfindlichen Apparaten optisch registriert. Sämtliche registrierten Kurvenbilder ergeben, dass weder unter normalen Bedingungen noch bei Bluthunger des Gewebes, noch unter Adrenalineinfluss irgendeine Andeutung einer Gefässystole auftritt. Querschnitts- und Druckkurve laufen andauernd vollkommen parallel; die Querschnittsveränderungen der Arterie sind lediglich eine Funktion der Druckvariationen. Damit ist der Beweis erbracht, dass sich die Arterie bei den pulsatorischen Druckschwankungen vollständig passiv verhält.

Auch die kleinen Arterien des Körperkreislaufes führen keine Gefässystole aus. Hürthle (97) fand, dass an den Arteriolen des Froschmesenteriums deutliche und regelmässige Schwankungen des Durchmessers überhaupt nicht vorhanden sind, während die pulsatorischen Durchmesserschwankungen an Aorta, Carotis, Cruralis durchwegs

gleichsinnig und im wesentlichen dem Druck proportional verlaufen. Fleisch betrachtet demnach die Arterien lediglich als anpassungsfähige Leitungsröhren, welche jedoch keine aktive Förderung des Blutstroms erzeugen.

Ebenso wie für Arterien und Capillaren ist auch für die Venen eine aktive Förderung des Blutstromes behauptet worden, namentlich von Natus (144), Kautsky (100) und Magnuß (125). Tatsächlich existiert eine aktive Förderung durch Venenkontraktionen nur im Fledermausflügel. Die Venenherzen des Fledermausflügels sind von Wharton Jones (187) entdeckt und von Schiff (165), Luchsinger (120) und Karfunkel (99) beschrieben worden. Die Kontraktionen dieser Venen haben eine durchschnittliche Frequenz von 10 pro Minute; es konnte unter dem Mikroskop festgestellt werden, dass sie im Verein mit einem Klappensystem das Blut allein in der Richtung zum Herzen treiben. Luchsinger fand, dass bei nervöser Isolierung des Flügels und auch am amputierten Flügel bei künstlicher Durchströmung die Pulsationen noch kräftig weiter gehen. Druckerhöhung in den Venen wirkt stimulierend. Hess (85) hat mittels Kinematographieren und Ausmessung der Bilder festgestellt, dass die Gefäßdiastole 0,69, die Systole 0,31 Zeiteile der Gesamtdauer der Kontraktion beansprucht; also langsame Erschaffung, aber rasche Kontraktion. Weiterhin besteht bei den Venenherzen ausgesprochene Assoziation der aufeinanderfolgenden Gefäßabschnitte im Sinne einer von der Peripherie nach dem Zentrum hinlaufenden peristaltischen Welle. Diese erzeugt einen tiefen Einschnitt, indem sich der Querschnitt bei der Systole auf 42-24% des diastolischen Querschnittes verengert. Schön durch diese tief einschneidende

peristaltische Welle ist der notwendige stromrichtende Faktor gegeben, welcher noch vervollständigt wird durch die Existenz von Klappen. Wharton Jones setzt voraus, dass dieser Mechanismus im Fledermausflügel erforderlich sei, da die Venen desselben in hohem Grade wenn nicht gänzlich ausserhalb des Einflusses der Herzaktion liegen. Wood Jones (192) findet diese Erklärung nur zum Teil befriedigend. Es gäbe ähnliche periphere Venengebiete, in welchen jedoch pulsierende Venenkanäle vergeblich gesucht werden. Er hält dafür, dass die Eigenartigkeit der Venen des Fledermausflügels in der Tatsache liege, dass dieselben in einem peripheren Körperteil verlaufen, in welchem Muskeln, die in der Lage wären einen Druck auf die Venen auszuüben, vollkommen fehlen. Bei Abwesenheit von Skelettmuskeln muss der Druck, welcher das Blut vorwärts treibt, von der Venenmuskulatur selbst erzeugt werden, und die primitiven Pulsationsfähigkeiten werden ins Leben gerufen.

Da die Venenpulsationen des Fledermausflügels vom Herzen und Zentralnervensystem unabhängig sind, werden sie von der Mehrzahl der Autoren für einen die Zirkulation der Peripherie autonom unterstützenden Mechanismus gehalten, besonders weil die Venen gut mit Klappen versorgt sind. Dagegen ist einzuwenden, dass für eine aktive Förderung der Blutströmung die Frequenz der Kontraktionen massgebend ist, und diese ist auch bei den Venenherzen des Fledermausflügels eine zu geringe.

Ein den beschriebenen Venenherzen ähnliches Phänomen hat sich für die Venen der Säugetiere nie finden lassen. Die Spontankontraktionen überlebender Venen, welche von Roncato eingehend untersucht und beschrieben worden sind, kommen wegen ihres langsamen Verlaufes für eine aktive Förderung des Blutstroms kaum in Frage.

Roncato (154) wählte für seine Experimente die Vena porta und ihre Verzweigungen, deren spezielle histologische Struktur ihn vermuten liess, dass diese Gefässe sich auch funktionell von den übrigen unterscheiden würden. Die genannten Venen besitzen ausser einer Schicht glatter Fasern von transversalem Verlauf noch zahlreiche Bündel glatter Muskelfasern von longitudinalem und schrägem Verlauf. Er verwendete den Stamm der Vena porta des Hundes oder die der Porta am nächsten gelegene Strecke der Vena mesaraica superior. Roncato hat sich zweier Methoden bedient: der künstlichen Durchströmung nach Stefani (172) und der Gefässstreifenmethode. In der Publikation beschränkt er sich auf die Mitteilung der an den isolierten Gefässstreifen erhaltenen Resultate. Das Experiment begann mit Blutentnahme aus der Vena femoralis des Tieres; aus dem Blute wurde mittels Defibrinieren und successivem Zentrifugieren ein homogenes Serum gewonnen, in welches die Gefässe sofort nach der Entnahme für die Dauer des Experimentes eingetaucht wurden. Darauf wurde das Tier durch Asphyxie getötet. Der Verfasser zog letztere Todesart dem Entbluten vor, weil bei Asphyxie die Vena porta und ihre Aeste mit Blut gefüllt bleiben, wodurch ihre Auffindung und Präparation erleichtert und beschleunigt wird. Die entnommenen Gefässstücke wurden sofort in das vorbereitete Serum eingebracht, dessen Temperatur allmählich auf 38-39<sup>o</sup> gesteigert wurde. Da in der Tunica muscularis der Vena porta zwei Schichten glatter Muskulatur enthalten sind, wurden die motorischen Phänomene derselben getrennt studiert. Zwecks Erhaltung der Funktionen der transversalen Fasern wurde ein Befässring von 4-5 mm Höhe geöffnet, und die Haken an die Enden des so erhaltenen Streifens angehängt. Der Beobachtung der motorischen Erscheinungen an den longi-

tudinalen Fasern dienten Gefäßstreifen von cirka 10 mm Länge, welche entsprechend der Achse des Gefäßes in longitudinalem Sinne zwischen den Haken eingeordnet wurden. Zwecks Dehnung der Streifen wurde ein Gewicht von 3 gr verwendet.

Die erhaltenen Resultate waren folgende:

1. Die Vena porta und ihre Verzweigungen zeigten ebenso wie die Arterien 2 Arten von Kontraktionen: tonische und rhythmische.
2. Die Tonusschwankungen waren intensiv und irregulär, analog denjenigen der Arterien.
3. Die rhythmischen Schwankungen blieben deutlich zurück im Vergleich mit den tonischen; sie fanden sich sowohl bei den longitudinalen als auch bei den transversalen Fasern.
4. Die Kontraktionen der longitudinalen Fasern sind viel intensiver als jene der transversalen; Roncato sieht darin Übereinstimmung mit der anatomischen Tatsache, dass in der Vena porta die longitudinalen Fasern ~~wiel~~ ausgeprägter sind als die transversalen.
5. Bezeichnend für die rhythmischen Kontraktionen der portalen Zweige ist ihre ausserordentliche Frequenz, welche in manchen Fällen 15-20 Kontraktionen pro Minute betragen kann.
6. Diese Frequenz der rhythmischen Kontraktionen ist allein vergleichbar mit derjenigen des isolierten Darmes einiger warmblütiger Tiere (Kaninchen, Katzen).
7. Die Zeitdauer, während welcher die rhythmischen Kontraktionen der portalen Aeste anhielten, war aussergewöhnlich gross. In einem Experiment hielten dieselben bei geringer Intensität und Frequenz 6 Stunden lang an.

Auf Grund dieser Resultate gelangt Roncato zu dem Schluss, dass den longitudinalen Fasern und ihren Tonusschwankungen keine Bedeutung für die Modifikation des Kalibers der Gefäße respective für die Regulierung der Blutverteilung im portalen Bezirk zukommt. Auch die transversalen Fasern und ihre langsamen Tonusschwankungen kommen für dieses Amt nicht in Frage. Es bleibt noch die Frage offen, welches die funktionelle Bedeutung der rhythmischen Bewegungen der 2 Arten von Muskelfasern ist, aus welchen sich die Tunica muscularis der Porta zusammensetzt. Der Autor neigt zu der Annahme, dass auch die rhythmischen Bewegungen der longitudinalen Fasern nicht zur Beförderung des Blutes beitragen können. Trotzdem hält er es nicht für unwahrscheinlich, dass die spezielle Struktur und die speziellen funktionellen Eigenschaften der Porta einen peripheren Faktor vorstellen, welcher dazu bestimmt ist, die Blutzirkulation zu unterstützen. In der Teilnahme der Wand der Porta an dem Durchströmen des Blutes würde man dann eine plausible Erklärung finden für die sonst unerklärliche Beobachtung von Spallanzani (171), dass die Schnelligkeit des Blutes in den zuführenden Aesten der Vena porta des Frosches fast gleich ist der Schnelligkeit des Blutes in den Arterien des gleichen Kalibers.

Rhythmische Kontraktionen der Venen sind auch von anderen Forschern an Kalt- und Warzblütern beobachtet worden. So sah Palmer (148) Pulsation in den Venen des Froschbeines bei Steigerung des venösen Druckes. Hooker (90) fand, dass manche isolierte Venenringe von Kalt- und Warzblütern rhythmische Kontraktionen zeigen. Franklin(61) beobachtete rhythmische Kontraktionen an der isolierten Vena mesenterica des Schafes, Kalbes und der Ratte, sowie der Venae splenica, iliaca und

renalis des Schafes und der Vena cava abdominalis und Vena renalis der Ratte. Diejenigen der Vena mesenterica des Schafes waren am kräftigsten und erfolgten öfter als zweimal pro Minute; die Kontraktion erfolgte schnell, die Erschlaffung langsam. Von Schiff (165) sind Pulsationen der Ohrvenen von Ratten beschrieben worden.

Neuerdings wird von Hasebroek (77) wieder die Frage aufgeworfen, ob nicht in der an sich trägen Strömung in den Venen in Verbindung mit dem Klappenmechanismus günstige Bedingungen für eine aktive Stromförderung auch durch langsame Kontraktionsimpulse gegeben seien. Dies ist jedoch entschieden zu verneinen. Die 2 bis 10-mal pro Minute auftretenden rhythmischen Kontraktionen der Venen sind nicht imstande den venösen Zufluss zum Herzen zu fördern und kommen daher für die Beeinflussung des Herzschlagvolumens nicht in Frage.

#### 6. Auxiliäre Hilfsmittel für den venösen Blutstrom.

Von grösserem Einfluss auf die Strömungsverhältnisse in den Venen sind die auxiliären Hilfsmittel<sup>s</sup>, nämlich der bereits erwähnte Klappenmechanismus, sowie die die Venen umschliessenden Faszien und Muskulatur. Fleisch (53) nennt die Venenklappen einen stromrichtenden Mechanismus, welcher geeignet wäre, eine aktive Förderung des Blutstroms zum Herzen zu unterstützen. Die Venenklappen sind Duplikaturen der Intima, die frei von Muskulatur sind, aber Bindegewebe und elastische Fasern<sup>s</sup> enthalten. Fast ausnahmslos stehen einander zwei Klappen gegenüber, die den vollständigen Abschluss der Vene garantieren. Am zahlreichsten sind die Klappen an den Venen der unteren Extremität. Frei von Klappen sind alle Venen unter 1 mm Durchmesser, die Venen-

netze in der Submucosa des Darmes, die Vena cava superior und inferior. Die Anordnung der Klappen sowohl in den einmündenden Aesten als in der Stammvene bewirkt, dass das in der Stammvene zentralwärts strömende Blut unmöglich durch den Ast peripherwärts abgelenkt werden kann. Aber auch die Astvene kann das Blut zentralwärts befördernd, ohne dass aus der Hauptvene ein Abströmen nach der Peripherie möglich wäre. Die Schliessun<sup>g</sup>sfähigkeit der Venenklappen wurde mittels rückläufiger Durchströmung untersucht; von Rothmann (158) an ganzen Organen, von Duchessi (38) an ausgeschnittenen Venenstücken. Es ergab sich, dass der Verschluss durch die Venenklappen ein vollkommener ist, selbst bei Druckwerten, die von der Grösse des arteriellen Blutdrucks sind. Häufig bleibt die Klappe so lange suffizient, bis die Klappe oder die ganze Vene durch den Druck zerreisst.

Von Ebbecke (39) ist darauf hingewiesen<sup>worden</sup>, dass in der Leistenbeuge am Poupart'schen Bande die mechanischen Bedingungen es bewirken, dass jede Beugung und Streckung eine Pumpwirkung auf das in der Vena femoralis enthaltene Blut ausübt. Auch der Bauchmuskeltätigkeit schreibt er eine Bedeutung für die Beförderung des Venenblutes zu, da bei jeder Einwölbung der Bauchdecken und Hochdrängung des Zwerchfells das Blut aus Baucheingeweiden und Vena cava ascendens durch das erweiterte Foramen quadrilaterum ausmassiert wird. Nach Hasebroek führt schon das rhythmische Klopfen der Arterien auf die sie begleitenden Venen zu einer Förderung des Blutstroms. Auch Ozanam (147) wendete seine Aufmerksamkeit dem Einfluss der Arterienpulsationen auf die begleitenden Venen zu, speziell wenn die Gefässe von einer gemeinsamen Scheide umgeben sind. Es könnte sein, dass der arterielle Druck in einer relativ

undehnbaren Scheide den venösen Ausfluss begünstigt, wie es der Fall sein müsste in der dehnungsunfähigen Schädelkapsel.

Von Ebbecke und Franklin (62) wird angenommen, dass die Rückkehr des Blutes von den Gliedern durch die Muskelkontraktionen im Verein mit den Venenklappen unterstützt werde. Wood Jones (192) sieht in dem von der umgebenden Skelettmuskulatur auf die Venen ausgeübten Druck den hauptsächlichsten Faktor, welcher das Blut durch die Venen treibt. Der Zweck der Arbeit von Jones ist es, zu zeigen, dass für diese Art Beeinflussung des venösen Rückflusses die Struktur des Venensystems der Funktion in auffallender Art angepasst ist. Generalisierend gelangt er zur Aufstellung eines definitiven, die animale Oekonomie betreffenden Gesetzes, dass 1) venöse Kanäle, welche durch die Mitte der Muskelmassen verlaufen, multipel sind, und 2) diese plexiformen Venen beim Eintritt in die intermuskulären Räume sich wieder zu singulären Kanälen vereinigen. Desgleichen sind Arterien in intermuskulären Räumen von einzelnen Venen begleitet, in den intramuskulären Gebieten jedoch von irregulären und multiplen Venae comites. Es ist offenbar, dass für die Beförderung des Blutes zum Herzen durch den Druck der Muskelmassen die günstige<sup>st</sup> Anordnung erreicht wird, wenn eine grosse Serie von venösen Kanälen, welche eine grosse Menge venösen Blutes führen, in der Mitte der sich kontrahierenden Muskelmassen liegt, wo die Venen dem Druck direkt unterworfen werden. Man könnte sagen, - im Interstitium der Muskelgruppen befindet sich ein mit Klappen versehener venöser Schwamm, welcher von den Muskeln gedrückt wird, sobald eine Kontraktion einsetzt. Aber die Muskelgruppen haben eine begrenzte Anordnung und zwischen den Gruppen existieren Zwischenräume - zum Bei-

spiel an der Beugefläche der Glieder in der Nachbarschaft der Gelenke und in diesen Zwischenräumen unterliegen die Venen keinem Drucke. In diesen intermuskulären Spatien sammelt sich das venöse Nachschwebk wieder zu einem einzelnen Kanal, welcher stets mit gutentwickelten Klappen ausgerüstet ist. Der Schwamm wird durch Muskeldruck in dieses Rohr entleert, und die Rückkehr des Blutes ist unmöglich gemacht durch die Gegenwart der einseitig gerichteten Klappen. Jones vergleicht die intramuskulären Venae comites mit dem Ballon einer Spritze, welcher von den Muskeln komprimiert wird, den mit Klappen versehenen einzelnen Venenkanal mit dem klappentragenden Ausflussrohr einer Spritze. Diese Anordnung kann sich im Verlaufe des venösen Systems verschiedene Male wiederholen, so oft als die Vorbedingungen dazu - Unterwerfung der Muskelpresse und Freisein von ihrem Druck - sich bieten. An den Gliedern zum Beispiel, findet sich in jedem Segment ein solcher intramuskulärer Druckschwamm, welcher von dem Komplex der tief sitzenden Venae comites gebildet wird; während in jedem auf der Beugeseite gelegenen intermuskulären Raum über den Gelenkverbindungen ein einzelner mit Klappen versehener Kanal verläuft. Das Blut wird folglich von Station zu Station durch Kompression einer Serie von in einer Linie verbundenen Reservoirs gedrückt, welche Anordnung einer geketteten Serie von Higginson-Spritzen entspricht. Es ist ersichtlich, dass Bewegungen von Gliedmassen oder ihrer Teile, wenn sie in geordneter und gemächlicher Weise von Segment zu Segment fortschreitet, einen hochwirksamen Mechanismus für die Förderung des venösen Blutstromes darstellen. Wenn jedoch das ganze Glied oder ein Teil davon sich in Kontraktionszustand befindet, oder die Kontraktion der verschiedenen Segmente einander mit grosser Geschwindigkeit

folgt, können die verschiedenen Gruppen der tiefen intramuskulären Venen gleichzeitig oder in sehr rapider Folge komprimiert werden. Solch ein Zustand kann zu einer Blockade des venösen Rückflusses aus dem betreffenden Teile führen. Zwecks Anpassung an diese Möglichkeit ist ein zweites System oberflächlicher Venen erforderlich, welches nicht der Muskelpresse unterworfen ist, und nötigenfalls in Aktion tritt. Jones konstatiert generalisierend, dass an allen den Stellen, wo die tiefen intramuskulären Venen vom Muskeldruck frei werden und als einzelne klappentragende Kanäle erscheinen, klappenlose Verbindungsweige<sup>2</sup> zwischen den tiefen und oberflächlichen Venen vorhanden sind, welche an jedem dieser Punkte dem Blute einen alternativen Lauf freistellen. Wenn die Muskeln des dem Herzen nächsten Segmentes erschlafft sind, wird das Blut durch die tiefen intramuskulären Venen zum Zentrum zurückkehren; wenn aber die genannten Muskeln kontrahiert sind, kann das Blut durch die oberflächlichen Venen zum nächsten, jenseits der kontrahierten Muskelmasse gelegenen, abgesonderten venösen Kanal passieren. Wenn die gesamte Muskulatur erschlafft, wie im Schlaf, so hemmt die Abwesenheit von Muskelkontraktionen die Rückkehr des Blutes zum Herzen; das venöse Blut neigt daher zur Ansammlung in den erschlafften distalen Partien. Auf diesem Wege mag ein grosser Teil des Körperblutes sich im venösen System stauen. Beim Erwachen muss das Blut zum Herzen zurückgetrieben werden. Dazu dienen die Muskelbewegungen - das übliche Strecken und Gähnen. Letztere verursachen ein Anspannen in den Thorax und eine Kompression des Abdomens, welche dazu dienen, das Blut zu den Körperhöhlen, den inneren Organen und von da zum Herzen zu pressen. Tiere, welche nicht liegend schlafen, erschlaffen ihre Muskeln nicht vollkommen, strecken sich nicht

und gähnen nicht beim Erwachen. Von besonderem Interesse für den Menschen ist folgendes: wenn die Beine herabhängen, aber nicht spezielle Muskelaktionen ausführen, so neigt das venöse Blut zu Stauung in den Venen derselben. Die tiefen intramuskulären Venen sind unterstützt von den Muskeln und können nicht überfüllt werden, und daher besteht die Tendenz, dass die oberflächlichen Venen vom stagnierenden Blute ausgedehnt werden. Dies ist die Aetiologie der varikösen Venen bei sitzender Lebensweise. Andererseits, wenn die intramuskulären Venen heftig und dauernd durch Muskelaktion komprimiert sind, muss die Last des zurückkehrenden Blutes wiederum durch die oberflächlichen Venen geworfen werden. Dies ist die Aetiologie der varikösen Venen der Athleten.

Auch Raciborsky (152) schreibt den Muskelkontraktionen eine den venösen Blutstrom fördernde Leistung zu, indem er die gegenseitige Beziehung von Muskeln und Venen mit " einem flüssigkeitgetränkten Schwamm in einer ihn stark pressenden Hand " vergleicht.

Für das Gebiet der intestinalen Venen sind noch spezielle stromfördernde Momente geltend gemacht worden. So erwähnt Mall (126) die Möglichkeit einer Förderung der Zirkulation in der Vena porta durch intestinale Kontraktionen im Verein mit den Klappen der intestinalen Venen, hat jedoch seine Idee nicht genügend begründet. Usadel (181) hat gezeigt, dass die intestinalen Kontraktionen in begrenztem Masse allerdings den Blutstrom in den mesenterialen Venen beschleunigen.

Während die Bedeutung der Venenklappen als stromrichtender Mechanismus ganz unbestreitbar ist, können die Muskelkontraktionen, wie Wood Jones klargestellt hat, nur bei regelmässigem Fortschreiten von Segment zu Segment die Blutströmung in den Venen der Peripherie fördern. Dies wird bei körperlicher Arbeit kaum je der Fall sein, und

selbst bei Verwirklichung dieser idealen Bedingungen droht immer noch eine Überfüllung und Stauung des Blutes in den oberflächlichen Venen.

### 7. Verengung der Venen.

Die Beobachtung von Mall (126), dass die gedehnten Venen des Hundemesenteriums bei Steigerung des venösen Innendruckes auf 5 - 10 mm Hg sich plötzlich verengern und den Blutstrom dadurch beschleunigen, legt den Gedanken nahe, dass die venöse Füllung des Herzens eventuell durch Tonussteigerung bzw. Kontraktion der Venen selbst beeinflussbar wäre.

#### a) Fatsache der Kontraktilität und Bau der Venen.

Die Voraussetzung, dass die Venen eventuell durch den Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung ihrer Wand die Strömung des in ihnen enthaltenen Blutes beeinflussen können, gründet sich auf die allgemein anerkannte Tatsache der Kontraktilität der Venen.<sup>+) Der anatomische Beleg für die Kontraktilität der Venen ist durch die Versorgung der Venenwände mit glatten Muskelfasern gegeben. Eingehende Beschreibungen des anatomisch-histologischen Baues der Venen geben Fleisch (53) und Franklin (62).</sup>

Im grossen und ganzen zeigen die Venen eine Dreischichtung ihrer Wandung in Intima, Media und Adventitia. An den Venen der unteren Extremität ist diese Schichtung am deutlichsten, während sie

---

+) Die Kontraktilität bzw. tonische Kraft der Venen ist bereits 1839 von Roden (153) festgestellt worden. 1849 fand Gabler (71), dass Venen auf Berührung mit Kontraktion antworten, welche von ganz lokalisierter Dilatation gefolgt ist.

an den übrigen Venen weniger ausgeprägt ist. Überhaupt ist die Venenwandung durch grosse Variabilität ausgezeichnet. So besitzen kleine Venen häufig eine starke Intima, während diese an grösseren Venen (Cava, Jugularis) fast ganz fehlt. Nach Franklin unterscheiden sich die Venen desselben Individuums voneinander entsprechend ihrer Situation im Körper. Auch im Verlaufe ihrer Länge verändert eine Vene deutlich ihre Struktur; letztere ist an gegenüberliegenden Seiten eines Querschnittes nicht identisch. Die Struktur der Venenintima variiert beträchtlich mit dem Alter, Kaliber und der Spezies der Venen. Epstein (44) stellte fest, dass die typische Intima der menschlichen Venen elastische und Muskelfasern enthält; letztere sind vorwiegend von longitudinalem Verlauf. Nach Franklin besteht die physiologische Bedeutung des Endothels der weiten Venen darin, dass es eine glatte Ausstaffierung der Innenwand bildet, deren Oberfläche dem Blutstrom unbehinderte Passage gewährt und keine Unebenheiten besitzt, an welchen Zellen oder Zellmassen adhaerieren könnten. Da es eine lebende Membran ist, kann es auch wichtige Wirkungen auf das Blut haben, und ist zum Teil verantwortlich für die Differenzen von Blut in vivo und Blut in vitro. Daher spielt es in den kleinsten Venen seine wichtigste Rolle, Diese gleichen in ihrer Struktur sehr den Capillaren, dagegen nicht den Arteriolen, da sie der glatten Muskulatur beraubt sind. Heimberger (80) gibt an, dass die Venülen sich sehr ähnlich den Capillaren verhalten; daher sei es wahrscheinlich, dass das Endothel der ersteren auch einen beträchtlichen Faktor des peripheren Widerstands bilde. Die Ernährung des inneren Teiles der Gefässwand werde durch das Endothel geleitet; im Bedarfsfalle kann das Endothel selbst Protein synthetisier-

ren.

Auch die Ausbildung der die Muskulatur enthaltenden Media ist sehr verschieden; am stärksten ist sie an den Venen der unteren Extremitäten, entsprechend dem hydrostatischen Druck, den diese Wandung zu tragen hat. Aber selbst hier bildet die Muscularis keine so kompakte Schicht, wie bei den Arterien, sondern ist von Bindegewebe durchsetzt. Neben der Ringmuskulatur sind bei den muskulösen Venen die Längsmuskelbündel sehr stark ausgebildet. Fast vollständig muskelfrei ist die dünne Wandung der Venen des Kopfes und des Halses und speziell der Gehirn- und Schädelvenen. Ausserdem treten in der Höhe der Klappen Variationen in der Verteilung der circularen und longitudinalen Muskulatur auf. Köppe (114) fand im portalen Gebiet ausgeprägte Differenzen betreffend die Ausbildung der glatten Muskulatur in der Wand der verschiedenen Venen dieses Gebietes. Auf Grund dieser Differenzen teilt er die Venen des Pfortadergebietes in 3 Unterabteilungen:

1. Ein Gebiet mit starker innerer circularer und äusserer longitudinaler Muskulatur - der Stamm der Vena porta und ihre Zweige zentral vom Beginn der langen und kurzen intestinalen Venen.
2. Ein Gebiet mit starker innerer circularer Muskulatur und geringer äusserer longitudinaler Muskulatur - die langen und kurzen intestinalen Venen.
3. Ein Gebiet ohne Muskulatur - das Rete venosum der intestinalen Submucosa.

Wenn die Venen sich dem Intestinum nähern, nimmt die longitudinale Muskulatur ab; wenn sie in die Leber eintreten und sich aufsplintern, nimmt die circularer Muskulatur ab.

Auffällig ist die reichliche Versorgung der pulsierenden Venen des Fledermausflügels mit circularer Muskulatur. Soviel bekannt ist, scheint die glatte Muskulatur der Venen nicht immer ebenso zu reagieren, wie die glatten Muskelfasern andernorts. <sup>\*)</sup>

Die Adventitia ist an den Venen stärker entwickelt als an den Arterien, und zeigt insofern eine gewisse Regelmässigkeit, als ihre Stärke im allgemeinen mit wachsendem Durchmesser zunimmt. Die elastischen Elemente sind in den Venen lange nicht so reichlich, wie in den Arterien, auch tritt die elastische Substanz in den Venen nicht in Form von elastischen Platten auf, sondern nur als Fasernetz; es über-

-----  
\*) Bardeleben (11) klassifiziert die Venen unter Zugrundelegung ihrer tiefen oder oberflächlichen Lage bzw. der Richtung des Blutstromes. Die Einteilung ist demnach folgende:

I. Entsprechend der tiefen oder oberflächlichen Lage:

a. Venen der Beine, Muskeln und anderer Organe;

b. Venen, welche zwischen den Muskeln verlaufen und Arterien angeschlossen sind - tiefe Venen;

c. Venen, welche zwischen Faszia und Haut gelegen sind, ohne begleitende Arterien - superfizielle Venen.

II. Entsprechend der Richtung des Blutstromes:

a. Venen mit beinahe immer aufwärts gerichteter Stromrichtung - das sind die Venen der unteren Extremität und zum Teil des Rumpfes;

b. Venen mit hauptsächlich aufwärts gerichteter Stromrichtung - diejenigen der oberen Extremität;

c. Venen mit beinahe immer abwärts gerichteter Stromrichtung - die Venen des Kopfes und Halses.

Vom anatomischen Standpunkt findet man in der ersten Einteilung von Gruppe 1 zu 3 eine Zunahme an elastischen Elementen und noch mehr an Muskeln; in der zweiten Klassifikation dagegen eine Abnahme derselben Elemente von Gruppe 1 zu 3. Ausser in der Stärke der Muskulatur bestehen auch Differenzen in der Anordnung, Richtung und Stellung derselben in der Venenwand. Die Venen der Muskeln, sowie der Beine und Organe haben wenig oder keine Muskelfasern in ihren Wänden. In den tiefen Venen nimmt die Muskelstärke in folgender Ordnung zu: obere Extremität, Vena jugularis, untere Extremität. Die oberflächlichen Venen haben im allgemeinen die stärkste Muskulatur; Variationen kommen vor, je nach dem Grade ihres mehr oder weniger ansteigenden Verlaufes. Am stärksten ausgebildet sind die Muskelfasern in der Vena saphena und ihren Zweigen.

wiegt das Bindegewebe. Nach Franklin (62) erlaubt das Bindegewebe eine Differenzierung der Venen<sup>ch</sup> von den Capillaren und Arteriolen, obschon in manchen Fällen, zum Beispiel in der menschlichen Haut, die kleinsten Venen bis auf einige Entfernung von ihrem capillaren Ursprung der Adventitia beraubt sein können. Die relativ reichliche Versorgung der Venen mit Bindegewebe mag mit dem Faktor in Zusammenhang stehen, dass die Venen einem höheren dehnenden Innendruck standzuhalten haben, als die Arterien. Die Funktion des Bindegewebes ist wahrscheinlich grösstenteils eine die Wand unterstützende und stärkende; es mag geringe Elastizität besitzen.

Das elastische Gewebe betreffend haben anatomische Beobachtungen an den Carotiden der Giraffen ergeben, dass die Funktion des elastischen Gewebes eine **extrahervöse** ist; es dient der Anpassung an plötzliche Volumschwankungen und bewirkt die Rückkehr zum normalen Kaliber des Gefässes, sobald der dilatierende Einfluss nicht mehr vorhanden ist. Venen besitzen keine grosse Menge elastischen Gewebes, doch sind sie normalerweise auch nicht starken dehnenden Einflüssen unterworfen. Die Menge des elastischen Gewebes scheint entsprechend der Grösse des Tieres zu variieren. Die elastischen Fasern können transversalen, schrägen oder longitudinalen Verlauf haben. Die Elastizität der Venen ist von Braune (20), Bardeleben (11) und Mac William (123) untersucht worden. Die exakte Form der Elastizitätskurve ist nicht endgültig festgestellt; vom physiologischen Gesichtspunkt ist wichtig, dass bei normalen Personen, welche nicht zu alt sind, die Venen genügend Elastizität besitzen für alle an sie gestellten Anforderungen.

Nach Franklin (62) ist die **manche** Venen umgebende bindegewebige Scheide von Bedeutung für die betreffenden Venen. Diese Schei-

de ist von der Gefässwand durch lockeres Bindegewebe getrennt, welches Volumschwankungen des Gefässes zulässt. Das Bindegewebe umgibt darum die kleineren Venen in geringerer, die weiten in grösserer Menge. Die Funktion dieses " gaine vasculaire " ist , das Gefäss zu schützen, ihm Gleiten zu ermöglichen, die Vasa vasorum zu unterstützen, die Gefässe zu isolieren und durch Behinderung zu starker Dilatation das Klappenspiel zu unterstützen. Die Venen der Basis des Halses werden von ihm offen gehalten, und bei gewissen Bewegungen des Halses bewirkt das Bindegewebe eine Zunahme des Venenlumens.

Die kleinsten Venen besitzen keine Vasa vasorum; Venen von ihm Durchmesser sind jedoch schon mit Wandgefässen versorgt. Das Blut einer solchen Arteriole wird von 2 Venchen gesammelt. Die Vasa vasorum finden sich gewöhnlich nur in der Adventitia; in manchen grossen Venen ist jedoch auch die Media normaliter von einem capillaren Netzwerk durchzogen. In der Intima wurden keine Capillaren gesehen. Das Blut der Venenwand wird von den kleinen Venen gesammelt, welche sich direkt in das Lumen der grossen Vene, in deren Wand sie verlaufen, entleeren. Im Vergleich mit den Arterien sind die Venen reichlicher mit Vasa vasorum versorgt, vielleicht wegen der grösseren Abgenutztheit des Blutes im Lumen der Gefässe, in deren Wänden sie verlaufen.

Die lymphatischen Bahnen befinden sich in der Adventitia. In manchen Venen ist es möglich, sie bis zur subendothelialen Region zu verfolgen. Sie stellen Spalten in dem Muskelgewebe und unter dem Endothel dar.

b) Venomotorische Nerven.

Für die Frage ob die supponierte Steigerung des Venentonus

auf dem Wege einer generellen Zusammenfassung des ganzen Venensystems durch Innervationsimpuls erfolgen könne, ist eine Übersicht der bisher bekanntgegebenen Feststellungen über die Versorgung der Venen mit nervösen Elementen und speziell mit venomotorischen Nerven von Interesse. Nach Franklin (62) existiert eine grosse Anzahl von Beweisen für die Versorgung der Venen mit sympathischen und afferenten Nervenfasern, während die Beteiligung von parasympathischen Fasern an ihrer Innervation nicht direkt bewiesen werden konnte. Aus isolierten Venen lassen sich, wie Gunn und Chavasse (72) und andere getan haben, Gefässstreifenpräparate herstellen, die sich auf Adrenalin-Applikation verkürzen. Venenringe aus der Vena cava superior nahe ihrer Einmündung in den Vorhof reagieren auf Adrenalin 1:20.000 mit kräftigen rhythmischen Kontraktionen, die den spontanen automatischen Arterienbewegungen und mehr noch den Vorhofkontraktionen gleichen und auf die Verwandtschaft dieser Rhythmen mit den Herzrhythmen hindeuten. An manchen Venen wurden <sup>b</sup> gleich wie an Arterien antidrome Wirkungen erhalten.

Hingegen blieben in den Versuchen von Franklin (61) die isolierten überlebenden Venenringe von den auf das parasympathische Nervensystem wirkenden Pharmaca gänzlich unbeeinflusst. Die von Franklin applizierten Mittel waren: Atropin 1:500 bis 1:100.000, Acetylcholin 1:1000 und Pilocarpin in Konzentration von 1:1000 und 1:50.000. Es ist bisher nicht gelungen, einen experimentellen Beweis für eine parasympathische Nervenversorgung der Venen zu liefern.

Markhaltige Nerven <sup>werden</sup> am zahlreichsten an den peripheren Venen gefunden; sie endigen nicht allein in den Gefässen, sondern auch im anliegenden Gewebe. Durch letzteren Umstand wird vielleicht eine anatomische

Basis für die Axonreflexe gelegt. Sowohl die markhaltigen als die marklosen Fasern endigen ausserhalb der Zellen. Wie die Mehrzahl der Autoren fand auch Woollard (191) keine Ganglienzellen in der Venenwand. Kerfunkt (99) fand bei der Untersuchung des nervösen Apparates der Venen des Fledermausflügels wohl Ganglienzellen, aber nicht die finalen Nervenendigungen.

In der Frage der Versorgung der Venen mit sensiblen Nerven bestehen zum Teil widersprechende Meinungen. Woollard nimmt an, dass von den kleinen Venen nociceptive Impulse aufsteigen können. Keith (101) findet, dass durch Überfüllung Schmerz verursacht werde, Odermatt (145) - dass Venenligatur nicht direkt Schmerz erregt.

Die Feststellungen, von welchen Nerven bzw. Rückenmarkssegmenten die Venen der verschiedenen Körpergebiete innerviert werden, sind zum grössten Teil mit Hilfe elektrischer Nervenreizung gemacht worden; gleichzeitig würden die in Frage kommenden Venen beobachtet. Mit der genannten Methode fand Woollard (191), dass die Venen der oberen Extremität im proximalen Teil von Nerven versorgt werden, welche direkt vom Flexus aorticus abgehen, im distalen Teil von Zweigen der anliegenden Nervenstämme.

Am längsten bekannt sind die Kontraktionen des Pfortader-venensystems auf Splanchnikusreizung ~~§~~ Mall (127), Cavazzani (30) und Manca /.<sup>+)</sup> Burton-Opitz (24) fand, dass der Splanchnicus ein Venokonstrictor der Milz sei, und dass Reizung des Flexus hepaticus die hepatischen Venenzweige kontrahiert. Mall (126) zeigte, dass Reizung

---

+) cit. von Ebbecke (39) S. 439.

des Rücken<sup>n</sup>markes oder der splanchnischen Wurzel Kontraktion der portalen und mesenterialen Venen verursacht; die Reizung des Rücken<sup>n</sup>marks hat grösseren Effekt, letzterer nimmt jedoch ab nach Durchschneidung des Splanchnicus. Bayliss und Starling (15) zeigten, dass die portalen Venenconstrictoren das Rückenmark zwischen 3. und 11. thorakalen Segment verlassen, aber hauptsächlich vom 5. bis 9. Segment.

Hooker (91) fand, dass die Vena mesenterica inf. sich auf Reizung des Nerven, der die Art. mesent. inf. begleitet, kontrahiert. Ferner erhielt er Kontraktion der Venen des Sigmoides durch Reizung der postganglionären Fasern des Ganglion mesentericum inf. Cleland und Tait (31) fanden, dass der Nervus phrenicus von marklosen Fasern begleitet wird, welche der Innervation der Milzvenen dienen; sie passieren das Ganglion coeliacum ohne Bildung einer Synapse. Die venoconstrictorischen Nerven der hinteren Extremität sind von Thompson (178), Bancroft (7) und Ducchessi (38) studiert worden. Thompson reizte am Hunde den Nervus ischiadicus oder cruralis und erhielt Kontraktion von isolierten Strecken der oberflächlichen Venen. An Ratten erhielt er analoge Resultate bei Ischiadicus-Reizung. Reizung des oberen Cervicalmarkes erzeugte Kontraktion der oberflächlichen Venen des Abdomens. Bancroft fand ebenfalls, dass Ischiadicus-Reizung Kontraktion der oberflächlichen Venen verursacht, bei der Ratte auf Strecken von 30-70 mm Länge, bei der Katze auf längeren Strecken. Die venomotorischen Nerven für die untere Extremität verlassen das Rückenmark vom 1.-4. lumbalen Segment.

Ducchessi fand, dass Ischiadicus- oder Cruralisreizung Druckanstieg in der Vena femoralis der Katze und des Hundes erzeugt, wenn die Arte-

rie ligiert ist. Killiker (113) reizte die Vena saphena amputierter Beine mit einem elektromagnetischen Apparat und erzielte ebenfalls Kontraktion. Nach Ebbecke (39) gibt der N. cruralis anterior bald nach seinem Austritt aus dem Becken einen feinen Nervenzweig ab, der an der Aussenseite der Vena saphena interna bis nahe zum Fussknöchel entlangläuft. Reizung des Cruralis oder auch des Sympathikusgrenzstranges gibt Kontraktion der Vene, die bei genügend kräftiger Reizung bis zum völligen Verschluss führt; am wirksamsten ist der mechanische Nervenreiz etwa durch Quetschen mit der Pinzette. Dabei lässt sich der Einwand, dass nur eine geringere Venenfüllung infolge von Arterienkontraktion vorliege, dadurch widerlegen, dass die zuführende Arterie abgeklemmt und die Vene peripher abgebunden wird, oder dadurch, dass nach Donegan eine oben und unten durchschnittene, sonst aber in situ belassene Venenstrecke mit Ringerlösung durchspült und die Tropfenzahl registriert wird. Auch unter diesen Bedingungen ist der Erfolg der Nervenreizung deutlich.

Horiuchi (94) fand, dass die Hautvenen der hinteren Extremitäten des Hundes von den hinteren Wurzeln des 7. lumbalen und 1. und 2. sacralen Segmentes aus mit einem antagonistischen venodilatatorischen Mechanismus versorgt werden. Reflektorische Dilatation wurde verursacht durch Hemmung der Konstriktoren oder Reizung der Dilatatoren. Die Vena mesenterica soll ebenfalls von den hinteren Wurzeln des 12. und 13. thorakalen Segmentes dilatorische Fasern erhalten, jedoch nicht vom Vagus.

+) Donegan hat die venoconstrictorischen Nerven des Hundes,

+) Donegan: Journ. Physiol., 1921, IV, 226.

der Katze und der Ratte eingehend untersucht. Er teilt die Venen in drei Klassen: 1. oberflächliche Venen. In der hinteren Extremität empfangen dieselben sympathische Fasern vom 2. und 4. lumbalen Segment; in der vorderen Extremität vom 6. - 8. thorakalen, mit Zellstationen im Ganglion stellatum. Sie reagieren different bei verschiedenen Individuen; einige verlangen nur schwache, andere langdauernde Reize. Diese Venen nehmen nicht teil an den üblichen vasculären Reflexen, aber wahrscheinlich wohl an den thermischen Reflexen.

2. Die mesenterialen Venen. Sie sind mit sympathischen Nerven versorgt, deren Zellstationen in den Ganglien des Plexus solaris und im Ganglion mesentericum inf. sich befinden. Sie werden reflektorisch auf demselben Wege beeinflusst, wie die Arteriolen.

3. Die Venen der Muskulatur und die Vena cava. Sie scheinen venokonstriktorischen Einflüssen nicht unterworfen. Adrenalin verursacht deutliche Kontraktion in Gruppe 1 und 2, ist jedoch praktisch ohne Einfluss auf die Venen der Gruppe 3.

Über den Verlauf der Venokonstriktoren ist festgestellt, dass er dem der Arteriokonstriktoren ähnlich ist. So stammen für die Vena saphena int. die Rami communicantes albi aus dem zweiten und dritten Lumbalsegment, das sie als präganglionäre Fasern in den Vorderwurzeln verlassen, haben ihre Zellstationen, wie die Nikotinmethode ergibt, im Grenzstrang, von dem sie in den Rami grisei zu den 7. Lumbal- und 1. Sakralnerven gehen. Für die Eingeweidevenen liegen die Zellstationen nicht im Grenzstrang sondern in den prävertebralen Ganglien (Ganglion mesentericum sup. und inf.).

Ebbecke (39) aussert die Ansicht, dass fast alle Reaktionen

der Arterien sich auch bei den Venen wiederfinden lassen. Wie aus den angeführten Experimenten hervorgeht, unterliegen die Venen dem Einfluss vasomotorischer Nerven; auch direkte Reize der Venenwand und reflektorische Reize geben deutlichen Erfolg. Ist nach Einwirkung von Ergotoxin Adrenalin-Applikation und Nervenreiz unwirksam geworden, so verengen sich die Venen doch noch auf direkte faradische Reizung.

Wird am lebenden Organismus eine Vene, etwa die Saphena interna einer Katze oder eines Kaninchens, von ihrer Bindegewebshülle freipräpariert, so erfolgt, da die in die Vene eintretenden Nervenfadchen der Adventitia mechanisch gereizt werden, eine maximale lokale Kontraktion, die viele Minuten bis zu einer Stunde anhalten kann, was dem Vorgang bei der Arterienhäutung entspricht.

Ausser den bekannten Reflexen bemerkte Briscoe (22), dass beim Eintauchen einer Hand in kaltes Wasser die Venen der anderen Hand sich in einigen Sekunden kontrahieren, um nach 10-30 Sekunden ihre Farbe wiederzugewinnen.

Mittels dieser Venomotoren sollen nach Ebbecke die Venen an den allgemeinen Blutdruckreflexen teilnehmen. Wird durch zentripetale Reizung des Ischiadikus oder eines sensiblen Nervenastes der Blutdruck reflektorisch gesteigert, so verengen sich die kleinen Eingeweidevenen; kommt es zu einer reflektorischen Blutdrucksenkung, so prägt sich diese zugleich in einer starken Erweiterung und Füllung der Eingeweidevenen aus. In beiden Fällen bleiben die oberflächlichen Gliedmassenvenen in ihrer Weite unverändert. Für diese ist wiederum ein anderer Reflex charakteristisch. Wenn zur Freilegung der Venen die Haut durchtrennt und die Hautlappen zur Seite geklappt werden, so verengen sich die Venen infolge der Abkühlung; wird aber die

Haut in ihre alte Lage gebracht, und durch Auflegen von Wattebauschen, welche mit heisser Kochsalzlösung getränkt sind, erwärmt, so werden die Venen wieder weit. Dass es sich hierbei um einen Reflex und nicht, ebensowenig wie bei den Arterien, um eine direkte Wirkung der Wärme und Kalte handelt, zeigt sich darin, dass die Reaktion nach Durchschneidung des N. cruralis an der Saphena int. ausbleibt. Ähnlich wie bei den Arterien, besteht zwischen dem Verhalten der Eingeweidevenen und dem der Gliedmassenvenen in ihrer Beteiligung an den Reflexen ein gewisser Gegensatz. Im allgemeinen sprechen die Venen um so lebhafter und kräftiger an, je kleiner sie sind. Die Vena cava und die tiefen Muskelvenen aber reagieren weder auf Nervenreiz noch auf Adrenalin in mässigen sonst wirksamen Dosen. Überblickt man die Befunde, so muss man wohl zu der Überzeugung kommen, dass die Vernachlässigung der Venen nicht ganz berechtigt sei, da an den Gefässreaktionen aktiv teilnehmen. Die Bedeutung eines Venentonus zeigt sich klinisch etwa bei den Krampfadern, wo bei erweiterten Venen und nichtschliessenden Klappen jedes Aufrichten aus der horizontalen Lage zu einem Abwärts- und Rückwärtsströmen des Blutes bis in die Kapillaren hinein führt / Magnus (125)/. Vor allem bestätigt sich die alte Beobachtung von Coltz (269), wonach bei Rückenmarksdurchtrennung und Aufhebung des Splanchnikustonus eine Verblutung in die erschlafften Bauchvenen eintritt. Denn da die Eingeweidevenen einen grossen Teil der vorhandenen Blutmenge in sich aufnehmen können, so muss ihr Füllungszustand die Menge des zirkulierenden Blutes und die Füllung des Herzens massgebend beeinflussen. Unna und Mautner (180) nehmen an, dass auch selbstständige, zur Stauung führende Spasmen der Venenmuskul-

latur vorkommen. Wenn etwa an einem kühlen Arm die Venen kaum kenntlich sind, die am warmen Arme stark gefüllt hervortreten, so werde man <sup>diesen</sup> Wechsel nicht nur auf die verschiedene Füllung von Seiten der Arterien beziehen dürfen. Dabei zeigen sich im Verhalten der grösseren und kleineren Venen charakteristische Unterschiede. An sehr kalten, bläulichroten Händen und Armen sind die grösseren Hautvenen unsichtbar, die kleinsten Venen des subpapillären Venenplexus in der Kutis dagegen erweitert und mikroskopisch bei auffallendem Licht gut zu sehen. Wird der Arm wieder warm und die Durchblutung vermehrt, so kommen die durch die Haut hindurchschimmernden bläulichen Venenstränge wieder zum Vorschein, die mikroskopischen Venen dagegen verschwinden. Es ist das ein Verhalten, dass man ähnlich bei den verschiedensten Gelegenheiten wiedertrifft und das dazu berechtigt, so wie Arterien und Arteriolen auch Venen und Venchen voneinander zu unterscheiden. Dabei schliessen sich die Venchen, deren muskuläre Wandelemente minimal sind oder fehlen, ganz dem Verhalten der Kapillaren an.

Von Interesse ist die Beobachtung Hookers (89), dass lokale Veränderungen des vasculären Tonus bei Erwärmung und Abkühlung der Hände keinen bedeutenden Einfluss auf den venösen Druck ausüben, obwohl das Volumen und die Füllung der Venen deutlich verändert werden. Letztere Beobachtung ist von White (189) bestätigt worden. Die Frage nach dem Mechanismus, welchem diese unabhängige Kontrolle des peripheren Gefässtonus zukommt, ist gleichfalls ventilirt worden, speziell von Hooker und Ebbecke. Es erscheint annehmbar, dass der Tonus der Capillaren und kleinsten Venen direkt, möglicherweise durch den  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Blutes und ein venomotorisches Nervensystem beeinflusst wird, wel-

che Annahme auch von Henderson (82) gemacht wurde. Hooker demonstrierte venösen Druckanstieg in einer intestinalen Schlinge als Resultat von Nervenstimulation, bei gleichzeitigem arteriellem Druck von Null. Das gleiche Resultat wurde bei reflektorischer und direkter Stimulation des Zentralnervensystems erhalten. Ob die weiten Venen sich kontrahierten, oder die kleinen Venen und Capillaren, blieb unerforscht. Hyster (47) nimmt an, dass die Hauptfunktion dieses Mechanismus in Regulation des Volumens und Druckes des venösen Rückflusses besteht.

Den citierten widersprechende Angaben werden von Knoll und Fuchs gemacht.

Nach Knoll (106) sollen die Venen analog dem Lungenkreislauf nur eine minderwertige vasomotorische Innervation besitzen. Diese Venennerven wirken jedoch wie die Vasomotoren des Lungenkreislaufs bei Reizung nicht tetanisch, den Blutstrom absperrend und dadurch den Druck in den grossen zentralen Venen senkend, sondern sie befördern im Gegenteil den Blutstrom rascher ins Herz.

Die Angabe von Fuchs (67), dass sämtliche von ihm an Venen ausgeführten elektrischen Reizungen ausnahmslos erfolglos blieben, wirkt befremdend und legt den Gedanken nahe, dass es sich um Versuchsfehler handeln müsse. Fuchs hat freigelegte in situ im Körper befindliche und von Blut durchströmte Venen von ausgewachsenen Hunden und Katzen mit konstantem und faradischem Strom gereizt. Das Ausbleiben einer Venenkontraktion könnte darauf beruhen haben, dass die Venen bereits vor der Reizung stark kontrahiert waren, da während der Freilegung die Venen schon zwei kontraktionsauslösend wirkenden Faktoren ausgesetzt werden: dem mechanischen Reize der Präparation sowie der

Abkühlung durch die Freilegung.

c) Direkte chemische Beeinflussung des Venentonus.

Es ist somit erwiesen, dass die Venen ausreichend mit venomotorischen Nerven versorgt sind; der Nachweis eines Venomotorenzentrums ist jedoch bisher nicht erbracht worden. Da das Vasomotorenzentrum an der Dilatation der Arterien arbeitender Organe unbeteiligt ist, letztere vielmehr von der Peripherie diktiert wird, liegt der Analogieschluss nahe, nach einem Faktor zu suchen, welcher durch direkte chemische Einwirkung den Venentonus beeinflussen könnte.

III. Die Wirkung chemischer und physikalischer Agenzien auf Venen und glatte Muskulatur.

Dass die Venen der direkten Einwirkung chemischer und physikalischer Agenzien zugänglich sind, zeigen die zum grössten Teil an isolierten überlebenden Venenringen gemachten Beobachtungen der Wirkung von körperfremden Pharmaka, Salzen, der Temperatur, des Sauerstoffes, der Wasserstoffionenkonzentration und der Kohlensäure. Dabei hat es sich herausgestellt, dass die Reaktionen der Venen auf die genannten Agenzien zum Teil mit den Reaktionen der glatten Muskulatur und der Arterien differieren.

1. Wirkung körperfremder Pharmaca.

Am eingehendsten sind die Reaktionen der Venen auf Adrenalin untersucht worden. Heimberger (80) stellte fest, dass die kleinsten Venen, welche in ihrer Struktur den Capillaren sehr ähnlich sind, auf Adrenalin mit Konstriktion reagieren; diese ist von langer Dauer und kann jeglichen Einfluss von Blut von den Capillaren her vollkommen verhindern.

Hooker (92) hat ebenfalls gezeigt, dass die kleinsten Venen unter dem Einfluss von Adrenalin oder Sympathicusreizung sich kontrahieren. Anitschow (2) berichtet, dass etwas weitere Venen unter dem Einfluss von Adrenalin unvollkommene Kontraktion zeigen; diese Venen sind weniger reaktionsfähig als die entsprechenden Arterien. Die Angaben von Oliver (146), Natus (144), Meyer (135), Campbell (29), Barton-Opitz (28), Gunn und Chavasse (72), Crawford und Twombly (36) Edmunds (41), Cornet (35), Mautner (131), Lampe und Mehes (115), Franklin (61) lauten dahin, dass alle untersuchten Venen stets einheitlich auf Adrenalin mit Kontraktion reagierten; Differenzen zwischen Venen bestehen nur im Grade der Reaktion. Ausser dem gewöhnlichen Tonusanstieg wurde von Gunn und Chavasse (72) beobachtet, dass Adrenalin an vorher in Ruhe befindlichen Ringen der Vena cava superior rhythmische Kontraktionen hervorrief. Diese Ringe waren in nächster Nähe des Herzens entnommen, wo die Vene eine Umhüllung vom Herzmuskel besitzt, und die Kontraktionen waren in ihrer Art cardiale.

Franklin (61) untersuchte die Wirkung der verschiedensten pharmakologischen Agenzien auf isolierte Venenringe des Schafes, Schweines, Ochsen und der Ratte. In der Mehrzahl der Versuche kam die Mesenterialvene des Schafes zur Verwendung. Die Venen des Ochsen und Schweines erwiesen sich als weniger zuverlässig in ihren Reaktionen, weshalb diejenigen Reaktionen, welche an den Venen des Schafes erhalten wurden, von Autor als massgebend angenommenen sind. Die von Franklin erhaltenen Resultate sind folgende:

Adrenalin erzeugte konstant Kontraktion, falls die Venen nicht vorbehandelt waren; als wirksamer Schwellenwert wurde die Konzentration von 1:5 Millionen gefunden; eine Adrenalinangabe von 1:1

Millionen ist gewöhnlich von 10 Minuten andauernden langsamen rhythmischen Kontraktionen ( ca 2 in 1 Minute ) der Vena mesenterica gefolgt. Die Vena azygos, jugularis, renalis et facialis kontrahieren sich auf Adrenalin ohne rhythmische Kontraktionen zu zeigen. Nach Vorbehandlung mit Ergotoxin zeigten die Vena mesenterica, renalis und jugularis auf Adrenalinzusatz Dilatation. Nach Urethan-Zusatz hatte Adrenalin in Konzentration von 1:25.000 keine Wirkung. Dagegen erfolgten die Adrenalin-Kontraktion an durch Natriumnitrit erschlafften Venen; desgleichen wirkte Adrenalin 1:25.000 kontrahierend bei Erschlaffung der Venen infolge Vorbehandlung mit Chloralhydrat.

Apocodain 1:5000 blieb wirkungslos, während 3 Minuten später mittels Adrenalinzusatz von 1:100.000 an derselben Vene normale Kontraktion erzielt wurde.

Alcohol in Konzentration von 1:200 verursachte Kontraktion der Venen.

Während Morita (140) angibt, dass Histamin die portalen Lebergefäße erschlaffen macht, und Florey und Carleton (57) und Feldberg (49) fanden, dass Venenringe durch Histamin dilatiert werden, sahen Inchley (98), Harmer und Harris (75) auf Histamin-Zusatz Venenkontraktion eintreten. Franklin (61) beobachtete rhythmische Kontraktionen nach Histamin-Applikation. Er findet eine Differenz in der Reaktion von Venchen und Venen auf Histamin, welche er als durch ihre differente Struktur bedingt erachtet.

Chloralhydrat 1:200 und 1:500 wirkte erschlaffend, 1:50 - kontrahierend.

Cocain 1:1000 und 1:50.000 war wirkungslos.

Digitalin 1:50.000 verursachte Kontraktion der Vena jugularis und mesenterica des Schafes und der Katze.

Coffein 1:25.000 zeigte keine Wirkung auf die mesenterialen Venenringe. Hingegen <sup>fand</sup> Morita (140), dass Coffein die portalen Lebergefäße des Frosches kontrahiert.

Diuretin und Theobromin 1:25.000 und 1:12.500 hatten keine Wirkung.

Ergotamin 1:25.000 - 1:100.000 verursachte Kontraktion der Venae mesenterica, azygos, facialis, jugularis und renalis des Schafes.

Ergotoxin 1:50.000 kontrahierte die Vena mesenterica und bewirkte das Auftreten von rhy<sup>h</sup>thmischen Kontraktionen.

Aether 1:200 verursachte Kontraktion der Vena porta des Schweines und Dilatation der Vena mesenterica des Schafes.

Nikotin 1:50.000 gab schwache Kontraktion mit folgender Erschlaffung. Anitschow (2) berichtet ebenfalls, dass die Venen unter dem Einfluss von Nikotin nur unvollkommene Kontraktion zeigen. Auch die portalen Lebergefäße des Frosches werden nach Morita (140) von Nikotin kontrahiert.

Natriumnitrit 1:50 und 1:1000 verursachte konstant Erschlaffung, auch der portalen Lebergefäße des Frosches ( nach Morita).

Auch Amylnitrit macht die portalen Lebergefäße des Frosches erschlaffen.

Auf Pituitrin 1:100 und 1:50 erfolgte schwache Kontraktion; auch Oliver (146) fand, dass Pituitrin nur mässige Kontraktion der Venen verursacht.

Quinidinsulfat 1:25.000 war wirkungslos.

Strophantin 1:30.000 - 1:50.000 verursachte Kontraktion der Venen.

Strychnin 1:2500 blieb ohne Wirkung.

Urethan 1:45 und 1:100 liess die Vena mesenterica des Ochsen und der Ratte erschlaffen.

Nitte-Penton machte die portalen Lebergefässe des Frosches erschlaffen.

Nach Anitschow (2) erzeugt lokale Applikation von Jodtinktur vorübergehende Dilatation der Venen.

Dennach wirkten kontrahierend: Alcohol, grosse Dosen Chloralhydrat, Digitalin, Ergotoxin; in manchen Fällen auch Histamin, Nicotin, Pituitrin, Strophantin. Dilatation wurde erzielt durch Adrenalin nach Ergotoxin, schwache Dosen von Chloralhydrat; in manchen Fällen durch Nitrit und Urethan. Unbeeinflusst blieben die Venenringe von Atropin, Acetylcholin, Pilocarpin, Apocodein, Coffein, Theobromin, Diuretin, Cocain, Quinidin und Strychnin.

Es ist hervorzuheben, dass diejenigen Pharmaca, welche am parasymphathischen System angreifen, bisher keinerlei Wirkung auf die Venen gezeigt haben.

In der Reaktionsweise der Venen und der glatten Muskulatur auf pharmakologische Reagenzien finden sich einige Differenzen. Während die Venen auf Pituitrin mit Kontraktion reagieren, ist es nach Macdonald (121) zweifelhaft, ob Pituitrin die glatten Muskelfasern stimuliert. Ferner übt Alcohol nach Baldwin und Harrison (6) eine depressive Wirkung auf die glatte Muskulatur aus, während die Venen sich unter Alcohol-Wirkung kontrahieren.

## 2. Jonenwirkungen; Wirkung von Aminosäuren.

Die Reaktion der Venen auf Salze und Ionen ist ebenfalls von verschiedenen Forschern untersucht worden. Dabei fand Hooker (93), dass der Venentonus von Ca-Ionen gesteigert wird, während Na und K-Ionen sowie Urea ihn herabsetzen. Nach Franklin (61) verursachen  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{KCl}$  in Konzentration von 1:500 konstant Venenkontraktion, wobei die durch  $\text{CaCl}_2$  erzeugte stärker ist. Ebenso kontrahieren sich die mesenterialen Venenringe des Ochsen, Schafes, Schweines und der Ratte bei Einwirkung von Barium. Auch Morita (140) fand, dass  $\text{CaCl}_2$  und Na-Oxalat die portalen Lebergefäße des Frosches kontrahieren, während  $\text{BaCl}_2$  und  $\text{CaJ}_2$  diese Gefäße erschlaffen machen. Nach Franklin führt Applikation hypertonischer Kochsalzlösung ebenfalls zu Erschlaffung der Venen; Magnesium in Konzentration von 1:500 ist wirkungslos.

Adler (1), welcher die Reaktionen der Gefäße des Froschmesenteriums unter dem Mikroskop beobachtete, fand, dass Magnesiumsulfat,  $1/10$  mol. Mangansulfat und  $\text{CaCl}_2$  in starker Verdünnung wirkungslos blieben.  $1/10$  molares  $\text{CaCl}_2$  und  $1/30$  mol.  $\text{BaCl}_2$  hatten schwach konstriktorische Wirkung. Bleiacetat- und nitrat in Verdünnung von mol/100 verursachten prompte Konstriktion und Unterbrechung des Blutstromes. Adler hält dafür, dass die Konstriktion auslösende Wirkung der neutralen Salzlösungen auf die Blutgefäße den Kationen zuzuschreiben sei, gibt aber keine Erklärung für den Mechanismus dieser Wirkung.

Hingegen fand er keine Differenz in der Wirkung von K-, Na- und  $\text{NH}_4$ -Ionen auf die Gefäße des Froschmesenteriums.

Die Reaktionen der Venen und der glatten Muskelfasern auf Verschiebungen des Ionengleichgewichtes sind ebenfalls zum Teil entgegengesetzt. So gibt Evans (45) an, dass Kaliumionen den Tonus der glat-

ten Muskelfasern der Säugetiere steigern; Calcium-Jonen <sup>erregten</sup> in manchen Fällen Kontraktion, während in anderen Fällen gerade Mangel an Calcium-Jonen Kontraktion der glatten Muskulatur verursachte. Evans nimmt an, dass diese widersprechenden Angaben über Jonenwirkungen durch komplizierte Jonengleichgewichtsbedingungen bedingt seien.

Von physiologischem Interesse ist ferner die Reaktionsweise der Venen auf Aminosäuren, welche von Brouha (23) und Franklin (62) untersucht worden ist. Brouha untersuchte die Wirkung von Aminosäuren auf isolierte Venen des Hundes, welche sich in Locke-Lösung befanden. Die Aminosäuren hatten immer die gleiche H-Konzentration wie die Nährlösung, nämlich pH=7,0. Glykokoll vom pH=7,0 verminderte den Tonus der in Locke-Lösung befindlichen isolierten Venenringe aus den Venae jugularis, femoralis, cava inferior et renalis.

Ferner prüfte Brouha die Wirkung der Aminosäuren auf in situ befindliche Gefäße. Nach 60 Sekunden dauernder Applikation 2% neutralisierter Glykokoll-Lösung auf das Pankreas der Katze sah er Rötung desselben auftreten; angeblich soll diese Rötung nicht durch Kapillarerweiterung verursacht sein, sondern durch Zunahme der Anzahl offener Kapillaren und Erweiterung der Venen.

Auch der Effekt der Einwirkung von Aminosäuren - speziell von Glykokoll-auf überlebende glatte Muskelfasern ist von Brouha studiert worden. Zusatz von neutralisierten Aminosäuren vom pH=7,0 zur Locke-Lösung wirkte depressiv auf den Tonus isolierter Segmente des Ureters, Uterus und Darmes, mit einem Wort - auf die Organe mit glatter Muskulatur. Brouha äussert die Ansicht, dass die Adrenalin-Wirkung via Nerven gehe, während den Aminosäuren direkte Muskelwirkung zukomme, weil der Effekt ihrer Wirkung auf Gefäße und Darm

derselbe ist.

Da Brouha stets neutralisierte Aminosäuren verwendete, durch deren Zusatz die H-Konzentration der Nährlösung nicht verändert wurde, ist offensichtlich, dass die von ihm beobachtete Aminosäure-Wirkung nicht den Wasserstoffionen derselben zuzuschreiben ist. Franklin, welcher mit einer grösseren Anzahl von Amino-Säuren und mehr physiologischen Quantitäten arbeitete, fand ihre Wirkung nicht sehr ausgeprägt und den sauer-basischen Eigenschaften der verschiedenen Säuren entsprechend. Er nimmt an, dass im Blute, mit seiner ausgesprochenen Pufferwirkung, diese Wirkungen sehr gering sind, wenn sie auch jedenfalls existieren.

Allgemeine Anerkennung hat die Tatsache gefunden, dass an denjenigen Venen, welche auch normalerweise in vivo oder in vitro rhythmische Kontraktionen zeigen, Mittel, welche den Tonus der Venenmuskulatur steigern, das Auftreten der Rhythmik begünstigen; war bereits vor Zusatz der genannten Mittel Rhythmik vorhanden, so wird ihre Stärke gesteigert. Einflüsse, welche den Tonus herabsetzen, wirken entgegengesetzt auch auf den Rhythmus. Auch Zusatz von Blutserum zur Ringerlösung steigert den Tonus der Venenringe und erweckt in bestimmten Venen rhythmische Kontraktionen. Es ist <sup>nicht</sup> gelungen festzustellen, welche Substanz des Blutserums als vasoconstrictorisches Agens in Betracht kommt; jedefalls<sup>n</sup> ist erwiesen, dass es sich nicht um Adrenalin handelt.

### 3. Temperatureinflüsse.

Über die Reaktionen der Venen auf Temperatureinflüsse wird von Franklin (62) folgendes mitgeteilt. Temperatursteigerung, welche die physiologischen Grenzen nicht übersteigt, steigert die Frequenz der rhythmischen Kontraktionen. Letztere beginnen nicht unter 32°C, weiterer

Temperatur-Anstieg steigert ihre Frequenz und oft auch die Höhe der einzelnen Kontraktionen. Die Höhe der rhythmischen Kontraktionen nimmt jedoch mitunter mit steigender Temperatur auch ab. Diejenigen Venen, welche keine Rhythmik zeigen, verhalten sich anders den Temperatureinflüssen gegenüber. Natus (144) findet, dass die Venen sich auf Kälte~~reiz~~ kontrahieren, Anitschow (2) - dass Wärme die Venen des isolierten Mattenohres erschlaffen macht. Franklin (62) selbst sah in seinen eigenen Venenringversuchen bei Erwärmung von Zimmer- zu Körpertemperatur <sup>Erschlaffung</sup> der Venenringe auftreten. Mac William (124) fand dagegen eine rapide Verkürzung isolierter Streifen der Vena jugularis bei Erhöhung der Temperatur von  $14^{\circ}$  zu  $30^{\circ}$ , eine mässigere bis zu  $60-65^{\circ}$ , und abermals rapide bei Erwärmung bis über  $70^{\circ}$ . Bei Abkühlung erfolgte Dilatation, aber nicht bis zur ursprünglichen Länge der Streifen. Wenn die Erwärmung nur bis  $40^{\circ}$  geführt war, so war die Dilatation bei Abkühlung eine vollkommene.

Roskam (155) benutzte viereckige Stücke der Venenwand, welche in der Längs- oder transversalen Achse aus der Vena jugularis externa und interna und der Vena femoralis ausgeschnitten waren, und fand, dass Temperatur-Steigerung von  $0^{\circ}$  zu  $48^{\circ}$  eine Abnahme der Länge resp. des Lumens der Streifen verursachte. Zwischen  $48^{\circ}$  und  $55-60^{\circ}$  war diese Abnahme geringer, bei noch höherer Temperatur erfolgte wieder starke Abnahme. Mitunter trat bei über  $48^{\circ}$  eine leichte Erschlaffung ein. Diese widersprechenden Resultate sind wahrscheinlich nicht durch histologische Differenzen der Venen bedingt, da Franklin sowohl an der Vena jugularis als an der Vena femoralis zwischen  $15^{\circ}$  und  $37^{\circ}$  Erschlaffung beobachtete. Von Evans (45) wurde gezeigt, dass die glatte Muskulatur von plötzlichen Temperatur-Schwankungen stimuliert wird, während lang-

same Temperatur-Steigerung das Gegenteil bewirkt und langsame Abkühlung den Tonus nicht beeinflusst; es könnte sein, dass dieser Faktor für die Reaktion der Venen massgebend ist.

Genauere Angaben über das Verhalten der glatten Muskulatur bei Temperatursteigerung finden sich ebenfalls bei Evans (45). Bei 45-48°C ist die glatte Muskulatur der Säugetiere vollkommen erschlafft und reagiert nicht auf elektrische und chemische Reize. Sie ist jedoch nicht abgestorben, da sie bei Abkühlung bis zu Körpertemperatur ihre Erregbarkeit wiedergewinnt. Dieses Phänomen wird als "Warmeparalyse" bezeichnet. Bei Erwärmung über 50°C stirbt die glatte Muskulatur in wenigen Minuten vollkommen ab, bei Abkühlung erfolgt keine Restitution mehr, da Paramyosinogen bei 50°C koaguliert. Der Warmetod tritt zum Unterschied vom Skelettmuskel bei der glatten Muskelfaser in vollkommener Erschlaffung ein. Wird die Erwärmung noch weiter fortgesetzt, so erfolgt bei 60-63°C starke Kontraktion, welche nach Meigs (133) Ansicht durch Wasserverlust bedingt ist. Obwohl die glatte Muskulatur sich bei Abkühlung tonisch kontrahiert, leidet sie sehr wenig darunter und bewahrt ihre Vitalität selbst tagelang bei 0°C.

#### 4. Einfluss von Sauerstoff.

Die Wirkung des Sauerstoffes auf die Venen ist weniger eingehend untersucht worden. Nach den Angaben von Franklin (61), Heilemann (79) und Hooker (90) reagieren die Venen auf Sauerstoffzutritt analog den Arterien mit Kontraktion und Zunahme der Pulsationen und des Tonus.

Evans (45) rechnet die Sauerstoffdurchströmung zu den mechanischen Reizen, weil die glatte Muskulatur auf O<sub>2</sub> - und N-Durchströmung der Nahrung sowie Bewegungen der Flüssigkeit und Berührung immer gleich

artig reagiert; so verursachen die genannten Reize zum Beispiel alle Erschlaffung des isolierten Schweineuterus. Wenn hingegen das glatte Muskelgewebe sich vor dem Reiz in Kontraktionszustand befindet, so erfolgt Umkehrung der Reaktion auf mechanischen Reiz, und Verschwinden des Reizes ist nicht von Erschlaffung begleitet.

##### 5. Wirkung der Wasserstoffionenkonzentration und der Kohlensäure

Die Reaktionen der Venen auf Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration sind von Adler mittels direkter Applikation von Säuren und Alkalien auf die Gefässe des Froschmesenteriums gespüft worden, und Franklin hat die Wirkung von Säuren und Alkalien auf isolierte überlebende Venenringe von Säugetieren beobachtet.

Adler (1) beobachtete die Gefässreaktionen mit Hilfe des Mikroskopes; er fand, dass die Mesenterialgefässe beim curarisierten bzw. decerebrierten Frosche gleichartig reagieren. Die Capillaren blieben bei direkter Applikation von Säuren und Alkalien unbeeinflusst. Direkte Applikation von KOH mol/80 (pH-13, ) verursachte geringe Kontraktion der Venen und extreme der Arterien. Unter der Alkaliwirkung wird der Blutstrom meist verlangsamt; es kam jedoch öfters aus unbekanntem Ursachen vor, dass das Blut mit grosser Geschwindigkeit durch die kontrahierten Gefässe strömte. Mit steigender Alkali-Konzentration nahm der Kontraktionsgrad zu, so dass nur ein ganz dünner Plasmastrom mit einzelnen Zellen durch die Arterien passierte, während in den irregulär kontrahierten Venen die Blutströmung vollkommen sistierte, oder es stellten sich in extremen Fällen Oszillationen der Blutsäule ein. Nach Neutralisation resp. Abwaschen mit Kochsalzlösung wurde Restitution zur Norm erreicht. Nach Anwendung geringer Mengen schwacher Alkalien kam auch spontane Restitution zur Beobachtung.

Dagegen konnte in denjenigen Fällen, wo auf Applikation höher Alkali-Konzentrationen die Gefäße sich bis zu Blutleere kontrahiert hatten, keine Restitution erreicht werden. Adler glaubt auf Grund seiner Beobachtungen mit Sicherheit schliessen zu können, dass zwischen der Reaktion von Arterien und Venen auf Alkalien kein Unterschied bestehe. Dergleichen fand er keine Differenz in der Wirkung von K-, Na- und  $\text{NH}_4$ -Hydroxyd auf die Gefäße. Er schliesst daraus, dass der konstriktori-sche Effekt der Alkalien allein von der OH- Konzentration abhängt. Die untere Grenze der  $\text{NaOH}$ , bei welcher eine eben erkennbare momentane Kontraktion sichtbar wird, beträcht ca pH-9. Zur Erreichung konstanter, milder Kontraktion war ein pH-11 erforderlich, während Konzentration über pH-12 starke Kontraktion verursachte.

Die Wirkung der direkten Applikation von Säuren auf die Gefäße wird von Adler als viel komplizierter bezeichnet. Während die Wirkung der Alkalien konstant und einheitlich ist, fehlt die Einheitlichkeit in der Wirkung der Säuren. Im allgemeinen findet Adler, dass auch die Wirkung der Säuren auf die Blutgefäße in weiten Grenzen von ihrer OH abhängig ist. Alle Beobachtungen scheinen darauf zu deuten, dass verdünnte Säuren den Blutstrom stimulieren und die Blutgefäße, insonderheit die Arterien, erweitern, aber auch die Venen und wahrscheinlich auch die Capillaren (nach Seveini (168)). Eine H-Konzentration um pH-3 scheint ihm annähernd die untere Grenze der dilatierenden Säure-wirkung zu sein. Wenn die Konzentration sich dem Neutralpunkte nähert, werden die Säuren inaktiv, während Konzentrationen über pH-3 unver-änderlich Konstriktion zu erzeugen scheinen. Die dilatierende Wirkung stark verdünnter Säuren ist in der Regel reversibel, und die Restitu-tion zu normalen Dimensionen erfolgt prompt, sobald die Säure entfernt

wird, und schneller, als diejenige nach Alkalieinwirkung. Applikation stärkerer Saurekonzentrationen kann mitunter von augenblicklicher aber nur momentaner Stimulation der Blutströmung und einer rasch verschwindenden Dilatation der Gefäße gefolgt sein; aber im Anschluss daran tritt ohne Ausnahme vollkommener Stillstand der Blutzirkulation und Konstriktion der Gefäße ein. Ebenso wie auf Alkalien, so reagieren auch auf Säuren das eine Mal die Arterien stärker, das anderemal die Venen. Die Dilatation nach Säurezusatz ist jedenfalls an den Arterien stärker ausgeprägt; im allgemeinen reagieren die Arterien überhaupt prompter und stärker. Zum Unterschied von der Alkalikontraktion sind die Gefäße bei Säurekonstriktion nicht leer und kollabiert, sondern der Blutstrom scheint plötzlich zu stocken, wobei die Gefäße mit Blut gefüllt bleiben. Verdünnte Säuren wirken nicht so prompt, wie Alkalien. Die Aktivität der Säure scheint auch von ihrer Natur abhängig zu sein. Adler erhielt mit mol/20 Buttersäure (pH=3) -Dilatation; Salzsäure  $\frac{\text{mol}}{1000}$  (pH=3) dilatirte die Arterien und beschleunigte den Blutstrom. HCl-Applikation von  $\frac{\text{mol}}{100}$  (pH=2),  $\frac{\text{mol}}{20}$  (pH=1,4),  $\frac{\text{mol}}{10}$  (pH=1,1) verursachte mit steigender Konzentration zunehmende Konstriktion und sehr oft vollkommene Unterbrechung der Circulation. Schwefelsäure und Salpetersäure verhielten sich analog der Salzsäure. Borsäure mol/100 (pH=5,4) dilatirte Arterien. Eben verhielten sich Acidum tartaricum, phosphoricum, aceticum, oxalicum, benzoicum, formicum. Milchsäure mol/20 (pH=2,6) wirkte dilatierend auf Arterien niedrigerer Konzentrationen jedoch vasoconstrictorisch.

Adler glaubt daraus schliessen zu können, dass Alkalien und hohe Saurekonzentrationen direkt auf die Muskelzellen der Gefäße einwirken und ihre Kontraktion veranlassen, während die depressive Wirkung, welche starken Verdünnungen der Säuren unzweifelhaft zukommt und mit Dilatation der Blutgefäße und Zirkulationsbeschleunigung einher-

geht, über Reizung der Vasodilatatoren zu gehen scheint. Auf die Tatsache, dass die glatte Muskulatur verschiedener Organe auf denselben Reiz different reagiert, gründet Adler die Annahme, dass die Muskulatur des Magens, Darmes, Ureters, Uterus wahrscheinlich befähigt sei, zu spezifischen Reaktionen auf die diesen Organen spezifischen Stoffwechselprodukte und auf endocrine Einflüsse. Er glaubt, dass auf diesem Wege auch eine spezifische Beeinflussung des Gefäßapparates dieser Organe zustande komme.

In einer Anzahl von Versuchen hat Adler an den Arterien und in geringerem Grade an den Venen rhythmische Kontraktionen beobachtet. Die Bedingungen, welche Kontraktionen begünstigen, sind von ihm nicht erforscht worden.

Zusammenfassend äussert Adler die Ansicht, dass die von ihm erhaltenen Resultate einen weiteren Beweis liefern für die von Bayliss (14) angenommene Tatsache, dass eine vollkommene chemische Regulation des cardio-vasculären Systems vorhanden sei, welche unabhängig vom Zentralnervensystem wirken könnte. Ferner hält er für erwiesen, dass nicht allein das in den Blutgefässen zirkulierende Blut an der Regulation ihrer Funktionen teilnimmt, sondern auch die chemische Zusammensetzung der die Blutgefässe umgebenden Gewebe und Gewebssäfte einen bedeutenden Einfluss besitzt. Dieser Einfluss werde scheinbar nicht allein von den Produkten der inneren Sekretion ausgeübt, sondern auch von Alkalien und Säuren, den spezifischen Stoffwechselprodukten der Gewebe und Zellen, einer Anzahl von Neutralsalzen. Die Wirkung starker Säuren und der Alkalien besteht in Kontraktion der Gefässe. Adler gibt aber zu, dass ähnlich hohe Konzentrationen, wie er sie im Experiment benutzt hat, in vivo nicht vorkommen. Rowntree (159) gibt die  $\text{CaH}$  des

normalen menschlichen Blutplasmas zu pH=7,4 bis 7,6 an, des Blutserums zu pH=7,6 - 7,8. Bei Acidose beträgt der pH 7,3 bis 7,1, und bei Hunden kurz vor dem Tode an experimenteller Acidose -6,9.

Franklin (61) prüfte die Wirkung von Säuren und Alkalien an isolierten überlebenden Venenringen. Die Venen wurden frischgeschlachteten Tieren entnommen und in Ringerlösung von Zimmertemperatur eingebracht. Das Experiment begann frühestens 1/2 Stunde nach dem Tode des Tieres. Die Zirkumferenz der verwendeten Venenringe betrug etwas über 1 cm, die Höhe 0,4 cm. Der Venenring wurde an einem Stahlhaken am Ende eines Glasstabes fixiert und sein anderes Ende mittels eines S-förmig gebogenen Hakens an einem Schreiber befestigt. In Ringerlösung erschlafften die normalen Venen sofort oder nach einer kurzen initialen Kontraktion; mitunter erreichte der Hebel die Nulllinie. In seltenen Fällen, wenn die Venen ihren Tonus beibehielten, traten rhythmische Kontraktionen auf. Durch Zusatz von Serum konnte der Tonus erhalten werden, und es erfolgten langdauernde rhythmische Kontraktionen. In denjenigen Versuchen, deren Resultate von Franklin mitgeteilt werden, befanden sich die Venen ausschliesslich in Ringerlösung. Selbst 69 Stunden nach dem Tode des Tieres konnten normale wenn auch schwache Reaktionen erhalten werden.

Bei Zusatz grosser Säuredosen zeigte die Vena mesenterica des Schafes leichte Erschlaffung, gefolgt von starker Kontraktion; dagegen erfolgte schwache Kontraktion mit folgender langdauernder Erschlaffung nach grossen Alkaligaben.

Adler und Franklin nehmen auf Grund ihrer experimentellen Ergebnisse an, dass Alkalien oberhalb einer gewissen Konzentration Venenkontraktion erzeugen, und in hohen Konzentrationen, welche voraus-

sichtlich in vivo nicht in Betracht kommen, -Dilatation. Dagegen ist nach den genannten Autoren die primäre Wirkung kleiner Säuremengen eine dilatierende; erst wenn die Konzentration steigt, verursachen auch Säuren Kontraktion der Venen.

Auch Kohlensäure, welche wahrscheinlich, wie von Fleisch(54) für die Arterien erwiesen wurde, auf dem Wege einer Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration wirkt, machte in den Versuchen von Franklin (61) die isolierten Venenringe erschlaffen. Heilemann (79) und Hooker (90) geben ebenfalls an, dass  $\text{CO}_2$ -Zutritt dilatierend auf die Venen wirke und die Venenpulsationen und den Tonus herabsetzte. Hooker(90) hat die  $\text{CO}_2$ -Wirkung an drei Präparaten der Sinusregion der Schilddrüse untersucht und fand, dass minimal effektive Mengen derselben stets die Gefäßmuskulatur erschlaffen machen; auch der Rhythmus der Gefäße wurde durch  $\text{CO}_2$  geschwächt. Die Art der Reaktion ist unabhängig von der Kohlensäurekonzentration. Auch an 4 Portalvenen von Kaninchen und 3 von Katzen beobachtete er ebenfalls erschlaffende Wirkung der Kohlensäure. Der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf glatte Muskel-fasern ist von Evans und Underhill (46) untersucht worden, welche bestätigten konnten, dass Säuren erschlaffend und Alkalien kontrahierend auf das glatte Muskelgewebe wirken. In ihren Experimenten war der Muskel in einer physiologischen Salzlösung eingehängt, in welcher zwecks besserer Variationsmöglichkeit der  $\text{Cl}$  die Bicarbonate durch eine Phosphatmischung ersetzt waren. Vergrößerung der Wasserstoffionenkonzentration, welche als mit dem Leben vereinbar angenommen wird, erzeugte Tonus-herabsetzung; die rhythmischen Kontraktionen würden gedämpft und mitunter unterdrückt. Starke Säuerung führte zum Tode der glatten Muskulatur in erschlafftem Zustande. Herabsetzung der  $\text{Cl}$  hatte den entgegen-

gesetzten Erfolg, nämlich Tonussteigerung und Beschleunigung der rhythmischen Kontraktionen, deren Höhe jedoch abnahm. Wesentlich gleiche Resultate wurden von Babkin (5), Fraenkel und Morita (58), Hammett (74), Kupaloff (112), Mosso (143), Zanda (194) berichtet.

Wenn das Muskelpräparat keinen deutlichen Tonus besitzt, so hat der Zusatz geringer Säuremengen keine Wirkung, während Alkalien auch dann wie gewöhnlich den Tonus steigern. Es scheint, dass diese Wirkungen durch direkte Beeinflussung des Muskelgewebes zustande kommen und nicht durch Vermittlung der lokalen nervösen Apparate. Dafür spricht, dass der gleiche Effekt bei Gegenwart von 0,1% Nicotin oder 0,01% Atropin gesehen wurde, sowie nach tagelanger Aufbewahrung des Präparates auf Eis, welche genügen müsste, um den sicheren Tod aller nervösen Gewebe herbeizuführen. Da es nicht möglich war, ein Präparat herzustellen, welches keinerlei nervöse Elemente enthalten und dabei natürlichen Tonus in Ringerlösung besessen hätte, kann die Frage nach dem Angriffspunkt der H-Ionen nicht direkt beantwortet werden. Wenn Säuren auf einen glatten Muskel einwirken, welcher sich in stark alkalischer Ringerlösung befindet, so erfolgt nicht Erschlaffung desselben, sondern Tonusanstieg oder vorübergehende Kontraktion. Evans(45) erklärt diese Umkehrung der Reaktion damit, dass bei stark alkalischer Reaktion, wenn pH grösser als 8 ist, eine Reduktion der Ca-Ionen der Lösung eintritt, eventuell Ausfallen von Ca-Salzen, wodurch zweifellos eine eingreifende Veränderung der Eigenschaften der Zelloberfläche resultiert; das Gewebe erschlafft, obgleich die Reaktion alkalisch ist; bei Säurezusatz geht das Calcium dann plötzlich in Ionenzustand über, und die erfolgende Kontraktion ist wahrscheinlich bedingt durch eine Wirkung auf die Zelloberfläche. Diese Annahme gründet Evans auf die

Feststellung von Rona und Takahashi <sup>\*)</sup>, dass zwischen der Konzentration der Ca-Ionen einer Lösung und ihrer gleichzeitigen cH folgende gesetzmässige Abhängigkeit besteht:  $\frac{[Ca^{++}]}{[H^+]} [HCO_3^-] = \text{konstant}$

Es ist nicht anzunehmen, dass in gewöhnlichen Fällen Säuren oder Alkalien in die Zellen eindringen oder Veränderung der Reaktion des Zellprotoplasmas verursachen; möglicherweise bildet in dieser Hinsicht die CO<sub>2</sub> eine Ausnahme, und unterscheidet sich daher die CO<sub>2</sub>-Wirkung mitunter von der Wirkung der übrigen Säuren, wie aus Untersuchungen von Evans und Underhill (46), Fraser (63) und Hooker (90) hervorgeht.

So <sup>end</sup>ansprechend die Hypothese von Adler (1), dass das gesamte Gefässsystem einer vom Zentralnervensystem <sup>n</sup>unabhängigen chemischen Regulation durch die in den Geweben gebildeten Säuren und Stoffwechselprodukte unterliegt, auch klingt, so liegen doch bisher keinerlei experimentelle Beweise vor, für die Ansprechbarkeit der Venen auf physiologische Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration. Adler selbst gibt zu, dass ähnlich hohe Konzentrationen, wie er sie im Experiment benutzt hat, in vivo nicht vorkommen. Auch Franklin verwendete grosse Säuredosen. Da die Wasserstoffionenkonzentration, wie von Fleisch (54) und Atzler und Lehmann (3) erwiesen wurde, tatsächlich einen peripheren Regulator der Arterienweite und folglich der arteriellen Zirkulation darstellt, gewinnt Adler's Hypothese an Wahrscheinlichkeit. Zur Klärung der Frage, ob die Venen ebenfalls diesem chemischen Regulator unterstellt sind, sind zwei Feststellungen erforderlich: 1) ob die Venen auf

\*) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. XLIX, S. 370.

physiologische Steigerungen der Wasserstoffionenkonzentration überhaupt reagieren, und 2) welcher Art die Reaktion der Venen auf diese kleinen  $\text{cH}^+$ -Erhöhungen ist.

Für die arteriellen Gefäße hat Fleisch (54) den positiven Beweis erbracht, dass Saurekonzentrationen, die nach elektrometrischer Bestimmung der  $\text{H}^+$ -Konzentration im Gewebe vorkommen, auf die Gefäßweite von Einfluss sind. Die experimentellen Untersuchungen bestanden in künstlicher Durchströmung toter Ratten und der hinteren Extremitäten lebender Katzen und Kaninchen, mit Hilfe einer speziellen Durchströmungseinrichtung, welche gestattet, verschiedene Durchströmungsflüssigkeiten rasch miteinander zu wechseln. Die Größe des Stromvolumens wurde mit der Druckdifferentialstromuhr fortlaufend optisch registriert. Als künstliche Durchströmungsflüssigkeit diente eine Tyrodelösung von spezieller Art ( in 1 Liter Wasser 9,0 g  $\text{NaCl}$ , 0,2 g  $\text{KCl}$ , 0,2 g  $\text{CaCl}_2$ , 0,1 g  $\text{MgCl}_2$ ; Natriumbikarbonat und Phosphat wurden in Form der Tyrodelösung isosmotischer Lösungen zugesetzt ), Der Regulation und Stabilisierung der  $\text{H}^+$ -Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit diente das Puffergemisch primäres Natriumphosphat . In einzelnen Versuchen wurde sekundäres Natriumphosphat

das Puffergemisch  $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$  verwendet. Die Ermittlung der  $\text{H}^+$ -Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit geschah <sup>so</sup> wohl durch Berechnung aus der Zusammensetzung des Puffergemisches als auch durch Bestimmung mittels Neutralrot. Die experimentellen Resultate waren folgende:

1. Es gelang die beim Frosch wiederholt nachgewiesene gefäß<sup>er</sup>weiternde Wirkung der Kohlensäure auch am Warmblüter zu erzeugen.
2. Das  $\text{HCO}_3^-$ -Jon spielt keine spezifische Rolle für den Gefäßtonus, indem sich dieser bei Entzug des  $\text{HCO}_3^-$ -Jones nicht ändert, sofern die  $\text{H}^+$ -Konzen-

tration konstant erhalten wird.

3. Der Kohlensäure als solcher kommt keine spezifischen Gefässerweiternde Wirkung zu; sie wirkt lediglich durch ihren Saurecharakter gefässdilatorisch.

4. Der adäquate Reiz für die Gefässerweiterung ist die Wasserstoffionenkonzentration.

5. Die Gefäße sind in bezug auf Veränderung der Wasserstoffzahl hochempfindlich. Eine Verdoppelung derselben (von  $0,35 \cdot 10^{-7}$  zu  $0,7 \cdot 10^{-7}$ ) in der Durchströmungsflüssigkeit bewirkt noch Gefässerweiterung.

6. Da der Neutralpunkt für  $37^{\circ}$  bei  $[H] = 1,77 \cdot 10^{-7}$  liegt, aber schon eine H-Konzentration von  $0,7 \cdot 10^{-7}$  dilatatorisch wirkt, so folgt, dass gar keine saure Reaktion notwendig ist, sondern dass schon eine Verminderung der alkalischen Reaktion des arteriellen Blutes genügt, um Gefässdilata-tion zu erzeugen.

7. Die gefässerweiternd wirkenden Lösungen besitzen, da ihre H-Konzentration zum Teil geringer als  $1,5 \cdot 10^{-7}$  ist, eine physiologische Wasserstoffionenkonzentration; denn die genannte Konzentration wird von Michaelis und Kramsztyk (138) als wahrscheinlichster Wert der H-Konzentration der Gewebssäfte während des Lebens angegeben.

8. Damit die Dilatationen durch Vergrößerung der Wasserstoffzahl zustandekommen, ist ein genügender Tonus der Gefäße absolut notwendig. Entnervte Organe sind wegen des mangelnden zentralen Gefässtonus ungünstige Objekte.

9. Schwach gepufferte Durchströmungsflüssigkeiten werden beim Passieren des Gefäßsystems infolge Aufnahme der sauren Stoffwechselprodukte des Gewebes gesäuert. Die Gefäße sind dabei dauernd säuredilatiert, weshalb

beim Zuleiten einer sauren Lösung der dilatatorische Effekt nur noch gering sein kann.

10. Mangelnder Tonus der Gefäße und saure oder zu wenig gepufferte Durchströmungsflüssigkeiten sind die beiden Momente, welche den dilatatorischen Effekt vereiteln können.

11. Wenn bei der künstlichen Durchströmung eine stark gepufferte mit einer schwach gepufferten Lösung gewechselt wird, die aber beide die gleiche Wasserstoffzahl besitzen, so wird durch die Säureproduktion im Gewebe die schwach gepufferte Lösung stärker gesäuert und der Effekt ist eine Gefässerweiterung. Es ist somit zur Erreichung einer Gefässdilatation gar nicht notwendig, der Durchströmungsflüssigkeit eine vergrößerte Wasserstoffzahl zu erteilen, sondern es genügen schon die im Gewebe produzierten sauren Stoffwechselprodukte zur Erzeugung einer Gefässerweiterung. Damit ist der Beweis erbracht, dass es sich bei diesen Gefässdilatationen um einen physiologischen Prozess handelt, der auch in vivo vorkommt.

12. Zur Ermittlung des Schwellenwertes der dilatatorisch wirksamen Änderung der Wasserstoffzahl wurde die H-Konzentration des Ausflusses aus dem Gefäßsystem bestimmt. Es ergab sich, dass eine Zunahme der Wasserstoffzahl um  $0,05 \cdot 10^{-7}$  bereits gefässerweiternd wirkt. Dabei ist die H-Konzentration in nächster Nähe oder sogar etwas unterhalb derjenigen des Blutes.

13. Die Intensität der Gefässerweiterung ist eine direkte Funktion der Größe der H-Konzentrationsänderung.

14. Da verschiedene Autoren die Gefässerweiterung durch Kohlensäure als eine Lähmung bzw. Narkose der Gefäßmuskulatur betrachten, untersuchte Fleisch die Ansprechbarkeit der sauredilatierten Gefäße auf

vasokonstriktorische Reize. Durch Kohlensäureeinatmung des Versuchstieres oder durch Sistieren der Respiration wurden die bulbären Vasomotorenzentren gereizt. Der dabei resultierende vasokonstriktorische Reiz erzeugte eine starke Verengung der sauredilatierten Gefäße. Durch diese Ansprechbarkeit ist erwiesen, dass die Sauredilatation nicht auf einer Lahmung oder Narkose der Gefäße beruht.

15. Für den physiologischen Charakter der Sauredilatation spricht auch der Befund, dass die Gefäße, die durch Reizung der bulbären Vasomotorenzentren kontrahiert sind, sich erweitern, wenn die Wasserstoffzahl in der Peripherie vergrößert wird.

16. Die Latenzzeit für die Gefässerweiterung durch Vergrößerung der Wasserstoffzahl betrug 2-2,5 Sekunden.

17. In bezug auf den Angriffspunkt der gefässdilatorisch wirkenden Wasserstoffionenkonzentration kommen nach Fleisch zwei Möglichkeiten in Betracht: a) der Angriffsort ist die Gefäßmuskulatur selbst, die auf eine auch nur minimale Änderung der H-Konzentration mit Tonusverlust antwortet, aber ohne dadurch gelähmt zu werden.

b) Der Angriffsort der H-Konzentration sind spezifische Elemente, die wahrscheinlich im Gewebe selbst liegen, und für welche die Vergrößerung der Wasserstoffzahl den adäquaten Reiz bildet. Bei ihrer Reizung erfolgt auf dem Reflexwege eine Erweiterung der benachbarten Gefäße und der zuführenden Arterie ( Hess (86) ).

Obwohl zahlreiche Argumente für die Annahme der letzteren Möglichkeit sprechen, meint Fleisch, dass eine auf experimentellen Resultaten basierende Entscheidung noch nicht getroffen werden könne.

Atzler und Lehmann (3) haben gleichfalls den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf die Blutgefäße von Säugetieren un-

tersucht. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, deren hintere Extremitäten von der Aorta aus durchströmt wurden, während die Durchströmungsflüssigkeit (Tyrode-Lösung ohne Natriumbicarbonat und Natriumphosphat, welcher Acetat- bzw. Chlorammonium-Ammoniak-Puffer zugesetzt war) aus der Vena cava frei abfließen konnte. Die pH-Messungen wurden teils elektrometrisch, teils nach der von Michaelis und Gyzant (137) angegebenen Methode ausgeführt. Zur Registrierung bedienten sie sich eines Apparates, welcher es gestattet, die in der Zeitenheit in das Gefäßsystem eines Warmblüters eintretende Flüssigkeitsmenge zu registrieren. Diese Registrierung beruhte im Prinzip auf einer Schreibung des Seitendruckes dicht oberhalb des Eintritts der Flüssigkeit in das Tier.

Die Autoren konnten in ihren Versuchen feststellen, dass die Gefäße sich in einem von der H-Konzentration der sie durchströmenden Flüssigkeit bedingten Kontraktionszustand befinden, welcher von ihnen als physiologische Laugenkontraktur bezeichnet wird. Verminderung der H-Konzentration bedingt Gefäßkontraktion, Erhöhung Gefässerweiterung. Steigt die H-Konzentration über ein gewisses Mass, so tritt eine weitere Dilatation nicht mehr ein, dagegen erfolgt bei pH 4,5 oft eine Verengerung. Die kleinste pH-differenz, bei welcher eine Gefäßreaktion beobachtet wurde, war 0,21. Sind die Perfusionslösungen stark gepuffert, so sind die Gefäße gegen pH-Änderungen empfindlicher, als bei schwacher Pufferung.

Chlorammonium in hoher Konzentration bewirkte unabhängig von der H-Konzentration eine Verengerung der Strombahn.

Alle genannten Erscheinungen waren auch an Tieren, deren Zentralnervensystem entfernt war, zu beobachten.

Auf Grund dieser Resultate gelangen Atzler und Lehmann zu

der Schlussfolgerung, dass die genannten Erscheinungen in Einklang stehen mit der von den Verfassern früher bei Untersuchungen an Fröschen ausgesprochenen Ansicht, dass der Einfluss der  $[H^+]$  auf die Gefässweite als Quellungs- resp. Entquellungserscheinung aufzufassen sei.

Schliesslich hat Fleisch (55) <sup>uch</sup> an die Wirkung der Kohlensäure auf die arteriellen Gefässe des Kaltbläters eingehend untersucht. Als Versuchsobjekte dienten künstlich mit  $O_2$ -gesättigter und Dextrose enthaltender Ringerlösung durchströmte Froschpräparate (hintere Extremität). Die einströmende Zuflussmenge wurde fortlaufend registriert. Es stellte sich heraus, dass vollkommener und relativer Sauerstoffmangel der Durchströmungsflüssigkeit regelmässig eine Gefässverengung verursachen. Die Art der  $CO_2$ -Wirkung - ob konstriktorisch oder dilatatorisch - erwies sich als eine Funktion der Säurekonzentration, da sie in schwachen Konzentrationen ( 0,5 bis 3 Vol. - %  $CO_2$  ) eine Gefässerweiterung, in stärkeren Gefässverengung hervorruft. Der Umstand, dass die Säuredilatation nur bei feinsten Dosierung der Reize und nur an vollkommen intakten Präparate auftritt, während die Kontraktion sich bei viel kräftigeren Dosen und an weniger schonend behandelten Gefässen einstellt, legt Fleisch die Vermutung nahe, dass der Angriffspunkt bei der Säuredilatation an anderen empfindlicheren Elementen stattfindet als bei der Konstriktion. Im speziellen sei daran zu denken, dass der konstriktorische Effekt die Folge einer direkten Gefässmuskelreizung ist, während die Dilatation durch die Vermittlung nervöser Elemente zustande kommt. Ferner geht aus den Versuchen hervor, dass die Kohlensäure an einem vom Zentrum unabhängigen peripheren Mechanismus angreift. Von Interesse ist, dass Salzsäurekonzentrationen von 1/1000 n ebenfalls Gefässerweiterung erzeugen, grössere Konzentrationen dagegen, wie bei  $CO_2$  Gefässverenge-

rung. Ob die Salzsäure eventuell durch die aus dem Natriumbicarbonat freigemachte Kohlensäure wirkt, konnte nicht entschieden werden. Die von verschiedenen Autoren vertretene Ansicht, von einer die Gefäßmuskulatur lähmenden bzw. narkotisierenden Wirkung der Kohlensäure wird von Fleisch ausdrücklich abgelehnt; denn die Gefäße bewahren trotz Kohlensäurewirkung ihre volle Ansprechbarkeit für andere Reize. Die optimale Konzentration für das Zustandekommen eines dilatatorischen Effektes durch Kohlensäure beträgt 3 Volumprozent. Dieser Wert entspricht genau der von Winterstein für die Erregung des Atemzentrums als wirksam befundenen Konzentration. Diese Übereinstimmung legt Fleisch die Vermutung nahe, dass dort wie hier Elemente gleicher Art, das heisst nervöse Elemente der Angriffspunkt der Kohlensäurewirkung sind. Es gelang ferner, einen Gefäßreflex nachzuweisen, der von einem der Kohlensäurewirkung ausgesetzten Strombahnabschnitt auf einen anderen selbstständig durchatmeten aber in nervöser Verbindung belassenen Strombezirk übergeht. Diese Beobachtung erweist, dass durch kohlensäurehaltige Ringerlösung ein nervöser Apparat in Tätigkeit gesetzt wird.

EX-LIBRIS

### Einleitung.

Aus der gegebenen Literaturübersicht geht hervor, dass der Einfluss der venösen Füllung des Herzens auf sein Schlagvolumen allgemeine Anerkennung gefunden hat. Wiederholt ist postuliert worden, dass es Faktoren geben müsse, welche die Zunahme des Herzschlagvolumens auf dem Wege der Förderung des venösen Zuflusses bedingen. Ein in diesem Sinne wirkender mechanischer Faktor ist in der sogenannten Muskelpumpe gesehen worden, nämlich in dem Umstand, dass die Kontraktionen der Skelettmuskulatur das Blut aus den Venen auspressen; das ausgepresste Blut kann dank dem Klappenapparat nur zentralwärts strömen. Wie bereits im Abschnitt "Auxiliäre Hilfsmittel" erwähnt, genügt jedoch dieser von aussen auf die Venen einwirkende Faktor nicht um die Steigerung des Schlagvolumens zu bewirken, Es ist daher die Annahme gemacht worden, dass es chemische Faktoren gebe, welche den Venentonus zu steigern vermögen. Die dadurch bedingte Volumabnahme der Venen würde allerdings eine nicht unbeträchtliche Blutverschiebung zum Herzen bewirken, Eyster (47) und Henderson (81) nehmen an, dass es speziell der  $CO_2$ -Gehalt des Blutes ist, welcher im Verein mit einem venomotorischen Nervensystem die kleinsten Venen direkt beeinflussen könne. Von Adler (1) und anderen ist vermutet worden, dass für die genannte chemische Beeinflussung des Venentonus die direkte Einwirkung saurer Stoffwechselprodukte in Frage käme. Schliesslich könnte noch die Möglichkeit vorliegen, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes durch Erregung eines Venomotorenzentrums eine Tonuszunahme der Venen bewirkt. Für diese Hypothesen sind jedoch bisher keine experimentellen Beweise erbracht worden; vor allem ist die Exis-

tenz eines Venomotorenzentrums nicht erwiesen. Immerhin liegt der Gedanke nahe, dass der Tonus der Venen analog demjenigen der Arterien der direkten Beeinflussung durch die Wasserstoffionenkonzentration unterliegen könnte. In den bisher angestellten experimentellen Untersuchungen von Adler (1), Franklin (61) und Hooker (90), welche sich mit der Beeinflussung der Venen durch direkte Einwirkung verschiedener H-Konzentrationen befassen, sind die physiologische Säuregrade unberücksichtigt geblieben. Die erhaltenen Resultate sind auch zum Teil widersprechend. Eine genaue experimentelle Untersuchung der Venenreaktionen auf direkte Einwirkung verschiedener, vor allem in physiologischen Grenzen bleibender H-Konzentrationen ist daher am Platze. Auf Anregung von Herrn Professor Fleisch hin habe ich eine Reihe diesbezüglicher Experimente an verschiedenen Venen durchgeführt.

#### Methodisches.

Als Untersuchungsmaterial dienten überlebende isolierte Venenstreifen des Typus bovinus; als Nährlösung - die von Fleisch (56) modifizierte Ringerlösung, welche den Vorzug hat in Bezug auf die einzelnen Ionen gut ausgeglichen zu sein und eine konstante H-Konzentration von pH- 7,52 bei 37° zu besitzen, also die gleiche Reaktion, wie das arterielle Blut. Sie wird folgendermassen hergestellt: die dauernd haltbare Stammlösung besteht aus -

NaCl - 10,5 gr,

KCl - 0,5 gr,

CaCl<sub>2</sub> - 0,3 gr,

MgCl<sub>2</sub> - 0,1 gr,

1/1 normal H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> - 5,0 ccm

Auf H<sub>2</sub>O - 50,0 ccm (=ad 56,7).

Ist das Kochsalz verunreinigt, so wird die Lösung filtriert. Zum Gebrauch werden zu 1000,0 ccm  $H_2O$  - 50,0 ccm Stammlösung zugesetzt, das Gemisch mit  $O_2$  gesättigt und 5,0 ccm 1/1 normal  $Na_2CO_3$  - Lösung beigefügt. Durch Zusatz der  $Na_2CO_3$ -Lösung treten Phosphorsäure und Soda-lösung in Reaktion und es bildet sich ein Gemisch von primärem und sekundärem Natriumphosphat einerseits, und von Kohlensäure und Natriumbicarbonat andererseits, welche in ihrer Eigenschaft als Puffersubstanzen die  $OH$  mit grosser Zähigkeit festhalten. Der Wasserstoffexponent dieser Ringerlösung beträgt bei neutraler Reaktion des verwendeten Wassers 7,4 bei Zimmertemperatur.

Vor Beginn der Versuche würde die Ringerlösung jeweilig frisch hergestellt, das heisst das benötigte Quantum Stammlösung verdünnt, mit Sauerstoff gesättigt und durch Zusatz von Normal-Sodalösung auf den  $pH$ -Wert von 7,4 bei Zimmertemperatur eingestellt. Da während des Versuches Kohlensäure aus dem Versuchesgefässe entweicht, kam es mitunter vor, dass die Proben derselben Ringerlösung, welche jedesmal vor dem Sauresatz<sup>zu</sup> aus dem Versuchesgefäss entnommen wurden, eine Reaktionsverschiebung nach der alkalischen Seite zeigten. Der Wasserstoffexponent dieser Proben betrug bei Zimmertemperatur 7,4 bis 7,6; der Verlauf der Versuche wurde jedoch durch Schwankungen in diesem Bereich nicht beeinflusst. Es sei hier noch hervorgehoben, dass sämtliche  $pH$ -Bestimmungen bei Zimmertemperatur gemacht worden sind.

Um den Sauresatz während der Versuche möglichst physiologisch zu gestalten und nur die  $OH$  der Ringerlösung zu variieren, wurde eine Lösung von primärem Natriumphosphat verwendet, welche denselben osmotischen Druck wie die Ringerlösung besitzt. Zur Herstellung dieser Phosphatlösung dienen 150 ccm 1/3 g-MOL. (-normal) Phosphorsäure + 50 ccm

Normalnatronlauge + 100 ccm Wasser; dieses Gemisch ergibt 1/6 mol. primäres Natriumphosphat. Der Nachteil dieser Lösung besteht darin, dass gleichzeitig mit der cH auch die Phosphatkonzentration der Ringerlösung gesteigert wird. Um die Möglichkeit auszuschalten, dass die beobachteten Reaktionen zum Teil durch Steigerung der Phosphatkonzentration bedingt waren, würde in einer anderen Versuchsserie 1/3 mol HCl-Lösung statt des primären Natriumphosphates verwendet. Zur Steigerung des pH um 0,1 sind <sup>0,1</sup> ccm primäre Phosphatlösung resp. 0,05 ccm n/3 HCl-Lösung auf 30 ccm Ringerlösung erforderlich. Zur Herabsetzung der cH diente in einem Teil der Versuche eine Lösung von sekundärem Natriumphosphat, welche aus 150 ccm 1/3-g-Mol. (-normal)  $H_3PO_4$ , 100 ccm Normalnatronlauge und 50 ccm Wasser hergestellt wird und 1/6 molares sekundäres Natriumphosphat enthält. In der Mehrzahl der Versuche wurde nach Säurezusatz die Ausgangsreaktion der Ringerlösung mittels Auswaschen des Gefäßes mit normaler Ringerlösung wieder hergestellt.

Die Venen wurden auf dem Schlachthofe den frischgeschlachteter Rindern herauspräpariert, in  $O_2$ -gesättigte Ringerlösung getaucht und sofort mit Schere und Pincette von anhaftendem Gewebe freipräpariert. Nachdem etwaige Blutspuren mit Ringerlösung abgespült waren, wurden die Gefäße in  $O_2$ -gesättigter Ringerlösung nach dem Institut transportiert. Zur Verwendung gelangten circulars Streifen der Venenwände; zwecks Herstellung derselben wurde von einem ca 0,5 cm breiten herausgeschnittenen Venenring die Adventitia abpräpariert und der Ring mittels Scherenschnitt eröffnet. Die Länge der Streifen variierte entsprechend dem Kaliber der verwendeten Venen zwischen 5 bis 20 mm.

Apparatur. Während des Versuches befanden sich die Venenringe in einem ca 30 ccm fassenden zylindrischen Glasgefäße, welches

mit  $O_2$ - gesättigter Ringerlösung von  $38^{\circ}C$  angefüllt war. Zur Fixation der Streifen dienten je zwei Berresfines, von denen die untere an einem am Boden des Gefäßes befindlichen Glashaken unverschieblich fixiert war, während die obere, mit einem Faden versehene, zur Verbindung mit dem einen Arm des Schreibhebels diente. Der andere Hebelarm war mit einer Papierfeder versehen, an welcher die berusste Fläche der Kymographiontrommel vorbeirotierte; dieser Hebelarm trug während der Versuche auch die Belastung. Es konnten gleichzeitig zwei Venenringe in ein Versuchsgefäß eingehängt werden und auf der gleichen Trommel schreiben. Im Boden des Glasgefäßes befanden sich zwei eingeschmolzene kurze Glasröhrchen, von denen je eines mittels seiner Schlauchverbindungen dem Abfluss ~~abfluss~~ resp. Zufluss diente. Das Gefäß tauchte bis zum Rande in ein Wasserbad, welches mit Hilfe von Thermostat und Mikrobrenner während des ganzen Versuches konstant bei  $40^{\circ}C$  erhalten wurde. Die Temperatur der Ringerlösung betrug alsdann  $38^{\circ}C$ , da dieselbe durch den ständig durchperlenden  $O_2$ -Strom gekühlt wurde. Der Sauerstoff entströmte einen  $O_2$ -Zylinder und trat durch ein zum Boden des Gefäßes geleitetes Capillarrohr in die Ringerlösung ein. In dem gleichen Wasserbade befand sich eine 340 ccm fassende Vorlageflasche, zwecks Vorwärmung der zuströmenden Ringerlösung. Während die kalte Flüssigkeit am Boden des Gefäßes einströmte, erfolgte der Abfluss der erwärmten Ringerlösung zum Versuchsgefäß aus dem oberen Teil der Flasche. Der von der Vorlageflasche zum Versuchsgefäß führende Schlauch war dauernd abgeklemmt, so dass kein Flüssigkeitswechsel stattfand; die Klemme wurde nur zu dem Zweck geöffnet, die im Gefäß vorhandene Ringerlösung durch frische zu ersetzen.

Die Zeitaarken sind von einem Elektromagneten geschrieben;

die Abstände zwischen den benachbarten Marken betragen je eine Minute. Die Hebelvergrößerung beträgt in den verschiedenen Kurven 1:6 bis 1:9.

Die Temperatur von  $38^{\circ}\text{C}$ , welche von Rothlin als optimal für isolierte Arterienstreifen angegeben wird, wurde gewählt, weil sie den physiologischen Verhältnissen entspricht. Aus demselben Grunde wurde für reichliche  $\text{O}_2$ -Versorgung gesorgt. Als geeignetste Belastung der Venen erwies sich nach vielfachen Versuchen ein Gewicht von 0,3-0,6 gr, je nach der Dicke der einzelnen Streifen. Bei stärkerer Belastung trat leicht eine Überdehnung ein, wodurch die Venen vollkommen reaktionsunfähig wurden, so dass selbst Adrenalin in Konzentration von 1:1 Million unwirksam blieb. Andererseits erwies sich auch zu geringe Belastung als ungünstig, da der Venenstreifen alsdann in dem durch seine Präparation verursachten Kontraktionszustand verharrte, und sich der mittlere Tonuszustand erst spät oder garnicht einstellte.

Während Franklin noch 69 Stunden nach dem Tode des Tieres normale Reaktionen der isolierten Venenstreifen erhielt, konnte ich feststellen, dass die Gefäße ihre Reaktionsfähigkeit 18 bis 24 Stunden nach der Entnahme, selbst bei Aufbewahrung im Eisschrank, bereits eingebüsst hatten und nur schwache oder keine Reaktionen zeigten. Daher wurden zum grössten Teil frische -  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden alte - Venen verwendet.

Der Wasserstoffexponent sämtlicher Lösungen wurde an Hand von Indikatorreihen bei Zimmertemperatur bestimmt. Für den pH-Bereich von 8,0 bis 5,8 wurde als Standard ein aus primärem und sekundärem Natriumphosphat hergestelltes Puffergemisch verwendet. Die beiden, bereits beschriebenen Stammlösungen von  $1/6$  mol. primärem und sekundärem Natriumphosphat nach

Michaelis (136) sind in jedem Mischungsverhältnis als Puffer brauchbar, solange das Verhältnis von 1:32 resp. 32:1 nicht überschritten wird. Sie ergeben ein Puffergemisch mit sehr stabiler pH. Das nötige Mischungsverhältnis ~~primäres Phosphat~~ / ~~sekundäres Phosphat~~ für die verschiedenen pH berechnet sich für 17° nach der von Michaelis angegebenen Formel:

$H = 2,0 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{(\text{primäres Phosphat})}{(\text{sekundäres Phosphat})}$ , wobei ( primäres Phosphat) und (sekundäres Phosphat) die Molarkonzentrationen der betreffenden Salze in dem Gemisch bedeuten. Wenn, wie es bei uns der Fall war, die beiden Phosphate in gleichen Molarkonzentrationen hergestellt werden, so können die Benennungen (primäres Phosphat) und (sekundäres Phosphat) durch die Anzahl der Kubikzentimeter der betreffenden Salzlösung ersetzt werden.  $2,0 \cdot 10^{-7}$  ist eine bei 17-18° geltende Konstante.

Die Berechnung der für die verschiedenen pH-Werte benötigten Mengen primären und sekundären Phosphates sei an folgendem Zahlenbeispiel erläutert: soll ein Puffergemisch den Wasserstoffexponenten 7,4 haben, so gibt 7,4 den negativen Logarithmus seiner H-Konzentration an: folglich ist der positive log.  $[H] = -7,4 = 0,6 - 8,0$  und  $[H] = \frac{\text{num. } 0,6}{\text{num. } 8,0} = \frac{3,982}{10^{+8}} = 3,98 \cdot 10^{-8}$ .

Ersetzt man in der Formel von Michaelis (136) eine der beiden unbekannt<sup>e</sup>n Grössen durch <sup>eine</sup> Zahl, so kann man die andere berechnen; wir haben für alle Berechnungen 10 ccm sekundären Natriumphosphates angenommen. Demnach sind zur Herstellung eines Puffergemisches mit der  $[H] = 3,98 \cdot 10^{-8}$  auf 10 ccm sekundären Phosphates erforderlich:

$$3,98 \cdot 10^{-8} = 2 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{x \text{ prim. Phosph.}}{10 \text{ ccm sek. Phosph.}} \quad x = \frac{3,98 \cdot 10^{-8} \cdot 10}{2 \cdot 10^{-7}} = 1,99 \text{ ccm prim. Phosph.}$$

In den auf diese Weise berechneten Verhältnissen wurden primäres und sekundäres Natriumphosphat gemischt, und die erhaltenen 1/6 mol. Puffergemische jedes mit 1% NaCl-Lösung, welche zwecks Austreibung der enthaltenen CO<sub>2</sub> 1-2 Minuten gekocht worden war, im Verhältnis von 1:9 verdünnt, das ist bis zur Konzentration von 1/60 mol. Diese Verdünnung ist erforderlich, um den Puffergemischen annähernd die Phosphatkonzentration der Ringelösung zu geben, weil grosse Differenzen der Phosphatkonzentration den Farbton der Indikatoren beeinflussen. Für den pH-Bereich von 5,6 bis 2,2 fanden Mc Jivaines<sup>\*)</sup> Gemische aus 0,2 m Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> und 0,1 m Zitronensäure Verwendung. Die Mischungsverhältnisse sind der Tabelle 14 auf Seite 309 des Buches Mislowitzer's (139) entnommen.

Als Indikatoren wurden verwendet:

für den pH-Bereich	8,0 - 6,8	: Neutralrot;
" " "	7,6 - 6,0	: Bromthymolblau;
" " "	6,8 - 5,2	: Bromkresolpurpur;
" " "	6,0 - 4,4	: Methylrot;
" " "	4,4 - 3,1	: Methylorange;
" " "	3,2 - 2,2	: Methylviolett.

Bei der Herstellung der Indikatorlösung wurde genau nach den Vorschriften von Clark und Lubs sowie Sörensen vorgegangen, wie sie von Mislowitzer ( Seite 297 ) citiert werden. Von Neutralrot kam eine 0,01% Lösung in 50% Alcohol zur Verwendung. Von Bromthymolblau wurde 0,1 gr mit 3,2 ccm n/20 NaOH im Achataürser bis zur Lösung verrieben und da-

-----  
Citiert von Mislowitzer S. 309.

rauf mit Wasser zu 25 ccm aufgefüllt. Diese 0,4% Vorratslösung wurde zum Gebrauch auf das Zehnfache mit Alcohöl verdünnt; als 0,04% in 50% alcoholischer Lösung gelangte sie zur Verwendung. Von Bromkresolpurpur wurden ebenfalls 0,1 gr mit 3,7 ccm n/20 Natronlauge im Achatmörser verrieben und mit Wasser zu 25 ccm aufgefüllt; Verdünnung dieser 0,4% Vorratslösung zum Gebrauch wie für Bromthymolblau beschrieben. Auf dieselbe Weise wurde auch die Stammlösung von Methylrot hergestellt, unter Verwendung von 0,1 gr Farbpulver und 7,4 ccm n/20 Natronlauge und Auffüllung mit Wasser zu 25 ccm; zum Gebrauch gelangte jedoch eine 0,02% alcoholische Lösung. Von Methylorange und Methylviolett kamen 0,01% wässrige Lösungen zur Verwendung.

Die Indikatorreihen bestanden aus sechs Serien gleichkalibriger Reagenzglaschen, deren jedes 5 ccm einer Puffermischung von bekanntem pH enthielt und mit einer entsprechenden Etikette versehen war. Jede dieser 6 Serien war für einen der 6 verwendeten Indikatoren bestimmt, und ihre pH-Werte so gewählt, dass der gesamte Umschlagbereich des zugehörigen Indikators gut sichtbar wurde. Die pH-Differenz zwischen den benachbarten Puffergemischen betrug 0,2. Die Menge des zugesetzten Indikators betrug für Bromthymolblau, Methylorange und Methylviolett je 0,1 ccm, für die übrigen - je 0,3 ccm. Besonderes Gewicht wurde darauf gelegt, dass von demselben Indikator in alle Glaschen einer Serie genau die gleiche Menge gelangte. Die Indikatorreihen wurden jeden zweiten Tag erneuert, da sie bei längerem Stehen ihren Farbton verändern.

Sollte nun die pH einer Lösung bestimmt werden, so wurden 5 ccm derselben in ein Reagenzglas von dem Kaliber der Indikatorglaschen eingefüllt und derjenige Indikator zugesetzt, in dessen pH-Bereich die Reaktion der unbekanntenen Lösung voraussichtlich liegen könnte. Die

verwendete Indikatormenge war stets genau dieselbe, welche von dem entsprechenden Indikator für die Puffergemische gebraucht wurde. Sobald der Farbstoff gut verteilt war, wurde durch Vorbeiführen an den Standardlösungen diejenige herausgesucht, deren Farbton demjenigen der unbekannt-ten Lösung gleichkam.

Verlauf eines typischen Versuches. Der von Adventitia befreite aufgeschnittene Venenring wird zwischen den Serresfines eingespannt, der Hebel mittels Schraubengewinde horizontal gestellt und sein die Schreibspitze tragender Arm mit Bleistreifen belastet. Das Gefäß ist bereits vorher mit  $O_2$ -gesättigter Ringerlösung von  $38^{\circ}C$  und pH-7,4 angefüllt, und nach Einstellung des Präparates wird sofort mit der  $O_2$ -Durchströmung begonnen, wobei 60-80 einem Capillarrohr entströmende  $O_2$ -Bläschen in der Minute vom Boden des Gefäßes aufsteigen. Als bald beginnt der Hebel zu sinken. Die Dehnungsphase hatte in den verschiedenen Versuchen eine Dauer von 1/2 bis 1 Stunde. Sobald die Dehnung zum Stillstand gekommen scheint, wird der Hebel zur Horizontalen gehoben und mit der Registrierung auf der Kymographiontrommel begonnen. Verläuft die Kurve 20-30 Minuten horizontal, so erfolgt der Säurezusatz, in Form von primärem Natriumphosphat resp. mol/3 HCl. Letztere werden im gleichen Wasserbade vorgewärmt. Erfolgt eine Reaktion auf den Säurezusatz, so wird gewartet, bis der Hebel wieder beginnt, horizontal zu schreiben, und alsdann die saure Lösung ausgewaschen und durch vorgewärmte Ringerlösung von normaler  $CH$  ersetzt. Dies geschieht, indem die saure Lösung durch den am Abflussrohr angebrachten Schlauch abfließt, während durch Öffnen des zuführenden Schlauches für sofortigen Zufluss aus der Vorlageflasche gesorgt wird. Säurezusatz und Auswaschen konnten mehrmals an einem Präparat wiederholt werden. In

einigen Versuchen ist das Auswaschen durch Zusatz von sekundärem Natriumphosphat ersetzt worden, dessen Menge berechnet war, die  $\text{OH}$  der Ringerlösung auf den Ausgangswert zurück<sup>zu</sup>bringen. Vor Beginn und nach Abschluss eines jeden Versuches wurde die Länge der Venenstreifen gemessen.

Fehlerquellen. Im Laufe der Versuche wurde beobachtet, dass während des Auswaschens öfters starke, rasch vorübergehende Kontraktionen eintraten. Die Art dieser Kontraktionen - plötzlicher vertikaler Anstieg des Hebels ohne Latenzzeit und rasches Abklingen der Reaktion - liess<sup>n</sup> auf eine von der Änderung des  $\text{pH}$  unabhängige Ursache schliessen. Es konnte sich nur um einen physikalischen Reiz handeln - nämlich um Temperaturschwankung oder mechanische Reizung durch das Ab- und Zufließen der Flüssigkeit. Mac William (124) und Roskam (155) sahen Kontraktion der Venen bei Temperatursteigerung auftreten, während Anitschow (2) und Franklin (62) erschlaffende Wirkung der Wärme beobachteten. Da anfänglich statt der Vorlageflasche eine am Boden des Wasserbades befindliche Glaschlange der Vorwärmung der Ringerlösung diente, war die Temperatur der zufließenden Lösung um 0,5 bis 1°C höher, als diejenige der abfließenden. Um festzustellen, ob die Kontraktionen beim Auswaschen auf Wärmewirkung beruhten, wurde die Wirkung von Temperatursteigerungen experimentell geprüft. Dabei ergab eine plötzliche Steigerung der Temperatur von 38°C auf 50°C eine Kontraktion der Streifen um 2,3 - 2,4 mm. Die beim Auswaschen erhaltenen Ausschläge waren aber zum Teil grösser, während die Temperaturdifferenz der Lösungen maximum 1°C betrug. Um letztere ganz auszuschliessen, wurde die Wärmeschlange durch die Vorlageflasche ersetzt, in welcher die Temperatur <sup>Kontrolliert werden konnte mit Hilfe eines</sup> stets durch den Gummiropfen eingeführten Thermometers. Trotzdem es

sich bei wiederholten Messungen zeigte, dass die Temperatur in Versuchsgefäss und Flasche vollkommen gleich war, blieben die Kontraktionen beim Auswaschen nicht fort. Auf Grund dieser Ergebnisse und der Angabe von Natus (144), dass die Venen sich auf Kältereiz kontrahieren, ist der Schluss erlaubt, dass es sich beim Auswaschen in unseren Versuchen ebenfalls um einen Kältereiz handelte, welcher in dem Moment einwirkt, wo die <sup>die</sup> Venen umspülende Flüssigkeit abfließt, und dieselben mit der Aussenluft in Berührung treten. Zur Vermeidung dieses Kältereizes wurde daher in der Weise verfahren, dass beide Schläuche - abführender und zuführender - während des Auswaschens gleichzeitig geöffnet waren, und 2-3 mal das Gefäss durchspült, um sicher die saure Ringerlösung durch normale zu ersetzen. Hierbei musste sorgfältig darauf geachtet werden, dass der Flüssigkeitsspiegel nicht unter das Niveau des oberen Endes des Venenringes sank, weil alsdann der Kältereiz bereits wirksam wurde.

Nach Verschiebung des pH eine Reaktion aufgetreten, so wurde der maximale Hebelausschlag abgewartet; dieser muss sich in der Kurve dadurch aussern, dass der Hebel nicht weiter steigt resp. fällt, sondern annähernd horizontal schreibt. Es kam jedoch in vielen Fällen nicht zu einem horizontalen Verlauf der Kurve, indem die Reaktion nach Erreichung ihres Maximum sofort spontan zurückzugehen begann. Durch diesen Umstand fallen die Reaktionsausschläge nach dem Auswaschen quantitativ geringer aus, weil ein Teil der Reaktion bereits vorher spontan zurückgegangen ist.

Auswertung der Kurven. Die Russkurven wurden wie üblich mit Colophonium-Spiritus fixiert. Sämtliche Ausschläge sind mit einem Millimetermasstab <sup>z/</sup> ausgemessen worden; als Nulllinie diente die Zeit-

schreibung. Die Dauer der Latenz sowie der Reaktionen ist an den Zeitmarken abgezählt worden. Sämtliche Zahlenangaben in mm bedeuten den unter Berücksichtigung der jeweiligen Hebelvergrößerung reduzierten faktischen Wert der Verkürzung resp. Verlängerung der Venenstreifen. Die %-Zahlen drücken Verkürzung und Verlängerung der Venenstreifen in Prozenten ihrer anfänglichen Länge aus.

Sämtliche Abbildungen sind photographische Reproduktionen, welche unter Beibehaltung der Originalgröße von Ausschnitten der erhaltenen Kurven gefertigt wurden.

Es wurden im Ganzen ca 170 circulare Streifen verschiedener Venen untersucht; davon entfallen auf die einzelnen Gebiete -

1. Periphere Venen: a) V. saphena - 59 circulare Streifen.  
b) V. cephalica - 26 circulare Streifen.
2. Beckenvenen: V. iliaca - 17 circulare Streifen.
3. Halsvenen: V. jugularis - 11 circulare Streifen.
4. Eingeweidevenen: V. mesenterica - 49 circulare Streifen.

Die Verschiedenheit im Verhalten der Venen der einzelnen Gefäßgebiete gegenüber Verschiebungen der cil macht es erforderlich, die erhaltenen Resultate für jedes Gebiet gesondert zu besprechen.

## EXPERIMENTELLE RESULTATE..

### Vena saphena.

Es wurden im Ganzen 59 circulaire Streifen aus der Vena saphena untersucht; davon waren 43 frischen Venen entnommen, 9 Streifen entstammten Venen, welche bis zu 24 Stunden in Ringerlösung im Eisschrank aufbewahrt worden waren, und 7 - bei niedriger Zimmer - temperatur (ca 12<sup>o</sup>) in Ringerlösung gehaltenen, bis zu 20 Stunden alten Venen.

Die alten Venen erwiesen sich als selten reaktionsfähig: von den 9 im Eisschrank aufbewahrten reagierten 5 ; von den 7 bei Zimmertemperatur aufbewahrten reagierten 2. Treten Reaktionen der alten Venen auf Veränderung der  $\text{OH}$  ein, so entsprechen dieselben denjenigen der frischen Venen.

Von den 43 frischen Präparaten haben 4 nicht reagiert, während die übrigen 39 mehr oder weniger prompt auf Änderung der  $\text{OH}$  der Ringerlösung reagierten. Die untersuchten Streifen der Vena saphena waren zum Teil am Oberschenkel dicht an der Fossa ovalis entnommen, zum Teil dem peripheren Teil des Gefäßes am Unterschenkel. Es wurde kein Unterschied in der Reaktionsfähigkeit sowie Art der Reaktionen beobachtet, welcher sich auf die jeweilige periphere oder zentrale Abstammung des Streifens zurückführen liess.

Von den 39 reaktionsfähigen frischen Venenstreifen reagierten auf Erhöhung der  $\text{OH}$  37 Venen mit Kontraktion und 2 mit Dilatation.

Insgesamt wurden an allen 43 frischen Präparaten durch Steigerung der  $\text{OH}$  der Ringerlösung folgende Resultate erhalten :

V.saphena - Summe der Resultate bei pH-Verschiebung von 7,4 resp. 7,6 zu sauer.

pH-Diff.  
↓

pH-Diff.	0,1		0,2		0,3		0,4		0,5		0,6		0,8		1,0		1,2		1,4		1,8		2,6		2,8		3,2		4,0		4,3		4,4		5,0													
	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D									
1. Reakt.	5			8	2		3	1		5	1		3	1		4			1	1		3	2		1	1		1			1			1														
	1?						1?			4?						1?																																
2. Reakt.				6	2	3				2	3	2	1				5			1									1						1			1										
																1?																																
3. Reakt.				2	1					2						3	4		1	1																				1								
Summe	5			16	5	3	3	1	2	10	3	1	3	1		12	4		3	2		3	2		2			1	1		1			1	1		1			1			1			1		
	1?						1?			4?						1?			1?																													

pH-Diff. 0,1 bis 5,0			
K	K?	O	D
35-64%	8-14,5%	8-14,5%	4-7%
18-62%	1-3%	4-14%	6-21%
9-60%	-	6-40%	-
62-63%	9-9%	18-18%	10-10%

1. Reakt.  
2. Reakt.  
3. Reakt.  
Summe

K = Kontraktion  
K? = Fragliche Kontraktion  
O = keine Reaktion  
D = Dilatation

62 Kontraktionen, 9 fragliche Kontraktionen, 18 mal keine Reaktion, 10 Dilatationen. Davon entfallen auf den Zeitraum vom Beginn des Versuches bis zum ersten Auswaschen :

35 Kontraktionen, 8 fragliche Kontraktionen, 8 mal keine Reaktion, 4 Dilatationen;

nach dem ersten Auswaschen wurden erhalten :

18 Kontraktionen, 1 fragliche Kontraktion, 4 mal keine Reaktion, 6 Dilatationen;

nach dem zweiten Auswaschen :

9 Kontraktionen und 6 mal keine Reaktion (Tabelle 1.).

Wir stellen fest, dass Erhöhung der  $\text{cH}$  auf 95% der reagierenden Venen kontrahierend wirkt, und dass in Folge von 63% aller  $\text{cH}$ -Steigerungen Venenkontraktion eintrat.

Auf Verschiebung der  $\text{cH}$  von sauer zu alkalisch durch Auswaschen mit Ringerlösung von  $\text{pH} = 7,4$  resp.  $7,6$  oder Zusatz von sekundärem Natriumphosphat reagierten von den 39 frischen Venenstreifen, welche auf Säurezusatz reagiert hatten, 37 Venen mit Dilatation, während je eine nicht resp. mit Kontraktion reagierten. Die beiden letztgenannten Venen hatten auf den dem ersten Auswaschen vorausgegangenen Säurezusatz nicht reagiert. Von denjenigen Venen, welche sich einer  $\text{cH}$ -Steigerung gegenüber indifferent zeigten, reagierte keine auf Herabsetzung der  $\text{cH}$ . Im Ganzen wurden an den 43 frischen Venenpräparaten bei Herabsetzung der  $\text{cH}$  erhalten :

42 Dilatationen, 13 fragliche Dilatationen, 4 Kontraktionen, 15 mal keine Reaktion.

Davon <sup>n</sup>entfallen auf die erste Verschiebung der  $\text{pH}$  von sauer zu alkalisch : 28 Dilatationen, 11 fragliche Dilatationen, 2 Kontraktionen, 3 mal keine Reaktion;

auf den zweiten Übergang von sauer zu alkalisch :

13 Dilatationen, 2 fragliche Dilatationen, 2 Kontraktionen, 7 mal keine Reaktion;

auf den dritten Übergang - 1 Dilatation und 5 mal keine Reaktion.

Wir stellen fest, dass Rückkehr von Ring-  
erlösung mit höherer  $\text{pH}$  zu einer solchen von geringerer  $\text{pH}$  auf 95% der reagierenden Venenstreifen einen erschlaffenden Einfluss ausübt. Diese dilatierende Wirkung ist in 57% der an sämtlichen Venen ausgeführten Versuche eingetreten; häufiger - nämlich in 64% - beim ersten Auswaschen resp. Zusatz von sekundärem Natriumphosphat, als beim zweiten, wo sie in 54% auftritt. (Tabelle 2).

Grösse der  $\text{pH}$ -Änderung. In der Mehrzahl der Versuche (82 mal) wurden bei Erhöhung der  $\text{pH}$  die unter physiologischen Verhältnissen in den Geweben und Gewebs<sup>s</sup>äften vorkommende  $\text{pH}$  nicht überschritten; die  $\text{pH}$ -Differenz betrug 0,1 bis 0,8. Die durch die entsprechenden kleinen Säurezusätze erzielte Reaktion der Ring-  
erlösung war in 38 Fällen noch schwach alkalisch, in weiteren 20 annähernd neutral und in 24 schwach sauer - bis zu  $\text{pH} = 6,8$  bei  $17^{\circ}$ .

In 17 Versuchen wurde die Wirkung der höheren, unphysiologischen  $\text{H}^+$ -Konzentrationen geprüft; die dabei verwendeten Differenzen des Wasserstoffexponenten betragen 1,0 bis 5,0, der durch letztere erzielte  $\text{pH}$  - 6,6 bis 2,4.

V. saphena - Summe der Resultate bei pH-Verschiebung von sauer zu 7,4 resp. 7,6.

pH-Diff.	0,2		0,3		0,4		0,5		0,6		0,7		0,8		1,0		1,2		1,4		1,8		2,2		2,4		3,2		3,9		4,4	
	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D	K	O D
1. Ausw.	1	12			7				2	1	1	2	1		1		1		1	1	1											1
							1?		1?		1?		2?		1?			2?		2?									1?			
2. Ausw.	2	3			1	3			2	3				2	1	1	1											1				2
										1?																						
3. Ausw.			2		1						2			1																		
Summe	3	15	2		2	10		1?	2	5	2?	3	1	2?	2	2	1	1	2	3?	1	2?		1	1	1		1		1?		3

	pH-Diff. 0,2 bis 4,4			
	K	O	D	D?
1. Ausw.	2-5%	3-7%	28-64%	11-25%
2. Ausw.	2-8%	7-29%	13-54%	2-8%
3. Ausw.	-	5-83%	1-17%	-
Summe	4-5%	15-21%	42-57%	13-17%

Die Einteilung der erhaltenen Resultate entsprechend den angewandten physiologischen bzw. unphysiologisch hohen Säuregraden ergibt das aus Tabelle 3 ersichtliche Bild:

Tabelle 3.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

$\Delta pH = 0,1$  bis  $0,8$

$\Delta pH = 1,0$  bis  $5,0$ .

Vena saphena	Kontr.	fragl. Kontr.	Dilat.	keine Reakt.	Kontr.	fragl. Kontr.	Dilat.	keine Reakt.
1. Reakt.	29	7	0	6	6	1	4	2
2. "	15	1	6	4	3	-	-	-
3. "	8	-	-	6	1	-	-	-
Summe	52=63%	8=10%	6=7%	16=19%	10=59%	1=6%	4=23%	2=12

Beim Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen pH-Differenzen sehen wir, dass auf den angenähert physiologischen Bereich einer pH-Steigerung bis zu  $pH = 6,8$  - insgesamt 63% Kontraktionen entfallen, auf die höheren Säuregrade hingegen 59% Kontraktionen. Es scheint demnach, dass die Wirkung der grösseren pH-Differenzen und höheren H-Konzentrationen sich von derjenigen der kleinen Differenzen und Säuregrade nicht unterscheidet. Hingegen ist aus Tabelle 1 ersichtlich, dass Kontraktion der Venenstreifen relativ am häufigsten bei Verschiebung des pH von 7,4 zu 7,3 und 7,2 eintritt, also bei einer pH-Differenz von 0,1 bis 0,2.

Bei Rückkehr von der sauren zu alkalischer Ringerlösung finden wir die in Tabelle 4 dargestellte Verteilung der Reaktionen der Venen.

Tabelle 4.

pH - Änderung von sauer zu alkalisch.

$\Delta pH = 0,1 - 0,8$

$\Delta pH = 1,0 - 4,4$

Vena saphena.	Kontrakt.	fragl. Kontr.	Dilat.	keine Reakt.	Kontr.	fragl. Dilat.	Dilat.	keine Reakt.
1. Reakt.	-	5	24	2	2	6	4	1
2. "	-	1	9	5	2	1	4	2
3. "	-	-	-	5	-	-	1	-
Summe	-	6 = 12%	33 = 65%	12 = 23%	4 = 17%	7 = 30%	9 = 39%	3 = 13%

Auf den Übergang von den als physiologisch angenommenen Säurekonzentrationen zu Ringerlösung von pH = 7,4 resp. 7,6 erfolgt in 65% der genannten Reaktionsverschiebungen Dilatation der Venenstreifen, während nach den starken Steigerungen der  $OH$  die Dilatation beim Auswaschen derselben nur in 39% der Fälle auftritt. Es scheint, dass diejenigen Kontraktionen der Venen, welche bei Verwendung hoher  $H$ -Konzentrationen auftreten, im Vergleich mit den bei einer pH-Differenz von 0,1 bis 0,8 erfolgenden, weniger sicher reversibel sind. Aus Tabelle 2 geht hervor, dass die Erschlaffung der Venenstreifen ebenfalls relativ am häufigsten erfolgt bei einer pH-Verschiebung von sauer zu alkalisch um 0,2.

Quantitative Verhältnisse. In den einzelnen Versuchen betragen die, infolge der ersten  $OH$ -Steigerung erfol-

genden Kontraktionsausschläge 0,07 bis 5,74 mm oder 1,2% bis 50% der anfänglichen Länge der eingespannten Venenringe. Bei Wiederholung der  $\text{OH}$ -Steigerung nach vorhergegangenem Auswaschen mit Ringerlösung von normalem  $\text{pH}$ , sind die auftretenden Kontraktionen quantitativ schwächer; die alsdann erhaltenen einzelnen Kontraktionswerte liegen zwischen 0,03 bis 3,2 mm resp. 0,3% - 22,3%. Fiel in einem Versuche die zweite Reaktion ausnahmsweise quantitativ stärker aus, als die erste, so hatten besondere Versuchsbedingungen vorgelegen, welche diese Abweichung verursacht haben können. Die Abweichung ist in folgenden Fällen beobachtet worden :

Die Abbildungen Ia und Ib stellen 2 Ausschnitte einer Kurve dar ; Ia illustriert die Wirkung der ersten  $\text{OH}$ -Steigerung, Ib diejenige der zweiten, nach Auswaschen erfolgten Aciditätssteigerung.

Wir sehen, dass der stärkeren Kontraktion in Abb. Ib ein um  $\text{pH} = 2,6$  höherer Aciditätsgrad entspricht. Analoge Versuchsbedingungen und Reaktionen liegen noch in einem anderen Versuch vor, wo es sich um eine Differenz von  $\text{pH} 7,0$  zu  $6,8$  der Wasserstoffexponenten nach dem ersten und zweiten Saurezusatz handelt.

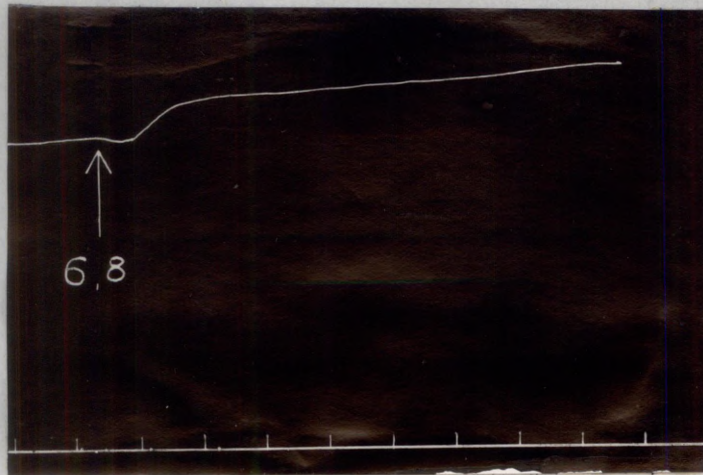


Abb. Ia. Vena saphena. Beginn mit Ringer vom pH = 7,4; bei 6,8 Zusatz von 0,2 ccm mol/3 HCl-Lösung, Zeitmarken alle 5 Minuten. Hebelvergrößerung 7-fach.

Abbildung Ib.

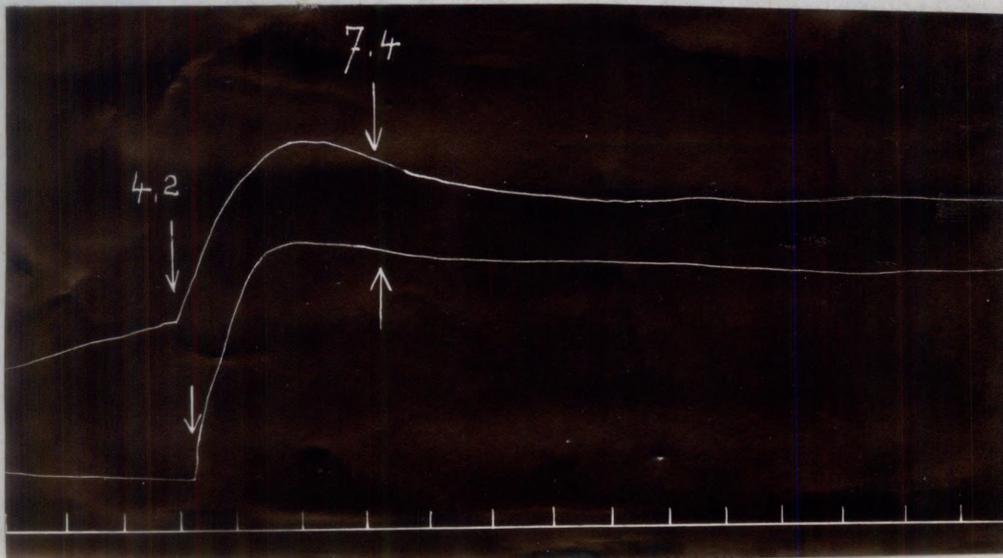


Abb. Ib. Oben derselbe Venenstreifen wie in Ia, unten V. cephalica. Nach vorausgegangenem Auswaschen mit Ringer vom pH=7,4 erfolgt bei 4,2 erneute pH-Steigerung mittels Zusatz von 1,0 ccm mol/3 HCl. Bei 7,4 Ersatz der sauren Lösung durch Ringer vom pH=7,4, mittels Auswaschen. Zeitmarken und Hebelvergrößerung wie in Ia.

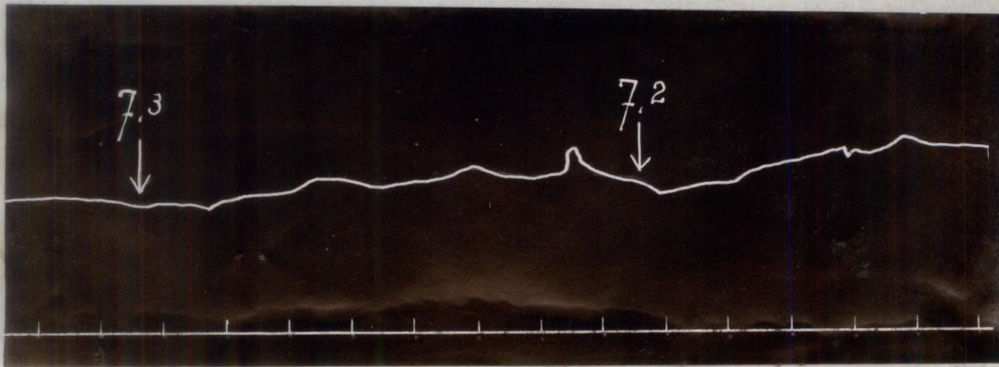


Abb. I Ia. V. saphena. Beginn mit Ringer vom pH=7,4; bei 7,3 Zusatz von 0,05 ccm mol/3 HCl, bei 7,2 nochmaliger Zusatz der gleichen Salzsauremenge. Zeitmarken - 5 Min., Hebelvergrößerung 7-fach.

Abbildung I Ib.

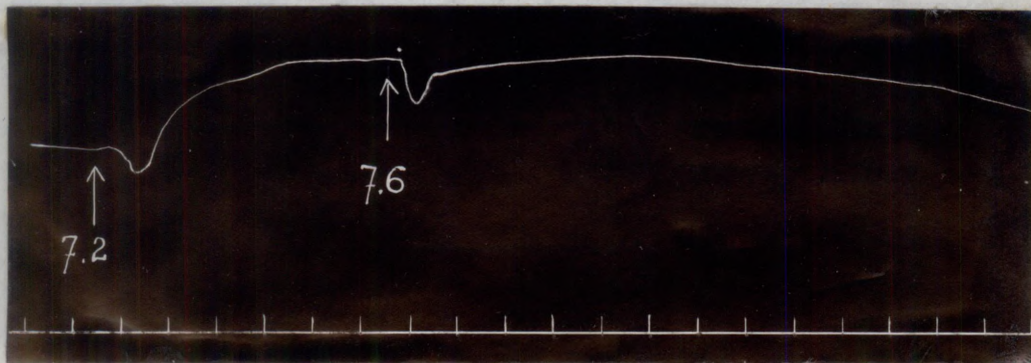


Abb. I Ib. Derselbe Venenstreifen wie in I Ia. Nach vorausgegangenem Auswaschen mit Ringer vom pH=7,4 erfolgt bei 7,2 erneute pH-Steigerung mittels Applikation von 0,1 ccm mol/3 HCl; bei 7,6 wird mit Ringerlösung vom pH=7,6 ausgewaschen, Zeitmarken und Vergrößer. wie in I Ia.

Abbildung I Ic.

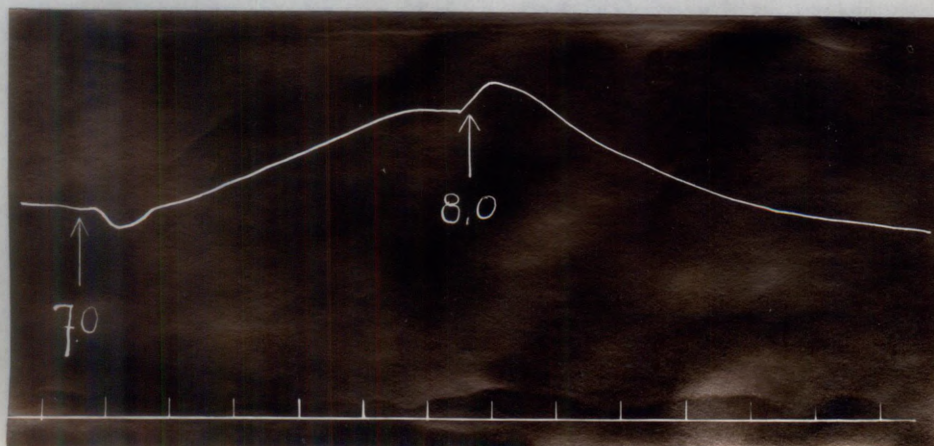


Abb. I Ic. Derselbe Venenstreifen wie in I Ia und b. Bei 7,0 erfolgt die dritte pH-Verschiebung nach der sauren Seite (von 7,6 zu 7,0); bei 8,0 Ersatz d. sauren Lössg durch Ringerlössg vom pH=8,0 mittels Auswaschen. Zeitmarken u. Hebelvergr. wie früher.

Die Abbildungen I Ia, b, c, illustrieren einen Fall, in welchem eine pH-Verschiebung um den gleichen Betrag beim ersten Mal stufenweise erfolgte, nach dem Auswaschen dagegen mit einem Male, während die dritte cH-Steigerung nach abermaligem Auswaschen die Grösse der beiden ersten um  $\text{pH} = 0,2$  übertraf. Die Abbildungen zeigen nun, dass die Summe der beiden Kontraktionen in I Ia fast gleich ist dem Kontraktionsausschlag in I Ib, während die in I Ic abgebildete Kontraktion die beiden vorhergehenden an Stärke übertrifft. In zwei weiteren Fällen war nach der ersten Erhöhung der Acidität Erschlaffung des Venenstreifens, resp. keine Reaktion eingetreten; in dem einen dieser Fälle erfolgte nach weiterer Aciditätssteigerung um  $\text{pH} = 1,8$  die in Abb. IX dargestellte Kontraktion. In dem anderen Falle, wo vor der Wiederholung des Säurezusatzes mit normaler Ringerlösung ausgewaschen worden war, erfolgte bei der zweiten um  $0,2$  grösseren pH-Verschiebung von alkalisch zu sauer, ebenfalls Kontraktion.

Die Mittelwerte sämtlicher Kontraktionsausschläge nach Erhöhung der H-Konzentration der Ringerlösung sind in Tabelle 5 eingetragen

Tabelle 5.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

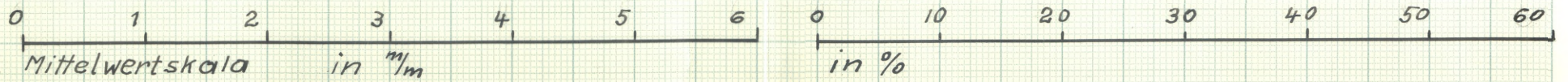
Reaktion.	Zahl d. Versuche.	Verkürzungsmittelwert in mm.	m	2m	Verkürzungsmittelwert in %	m	2m
1.	35	2,1	0,2	0,4	21,3	2,9	5,8
2.	18	1,0	0,2	0,4	9,2	2,0	4,0
3.	9	0,6	0,2	0,4	6,2	2,0	4,0

In der Rubrik m ist der mittlere Fehler der betreffenden Werte eingetragen, welcher nach den Lehren der Fehlertheorie aus dem

# V. saphena

Tab: 6

Mittelwerte der Kontraktionsstärke nach cH-Steigerung  $\pm 2 m$ .



1. Reaktion



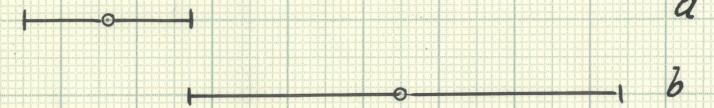
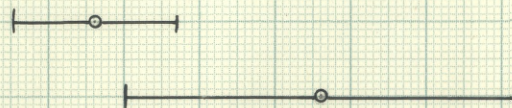
2. Reakt.



3. Reakt.



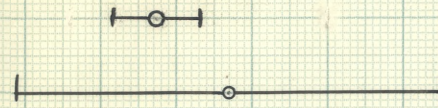
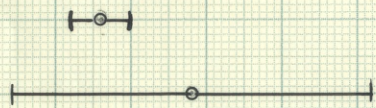
1. Reakt. {  $\Delta pH = 0,1 - 0,8$   
 $\Delta pH = 1,0 - 4,4$



a

b

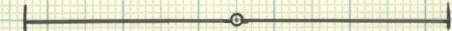
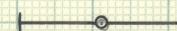
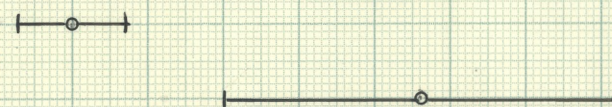
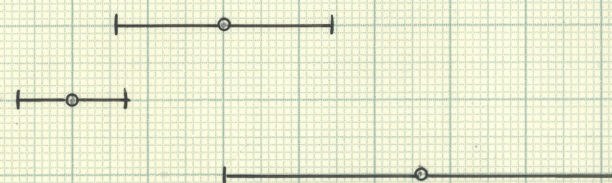
2. Reakt. {  $\Delta pH = 0,1 - 0,8$   
 $\Delta pH = 1,0 - 4,4$



c

d.

1. Reakt. {  $\Delta pH = 0,1 - 0,4$   
 $\Delta pH = 0,5 - 0,8$   
 $\Delta pH = 1,0 - 4,0$



Quotienten  $\frac{\text{Dispersion des einzelnen Versuches}}{\text{Quadratwurzel a. d. Zahl d. Versuche}}$  berechnet wurde.

Nach P o l l (151) muss man das Doppelte des mittleren Fehlers zufügen oder abziehen, wenn man sich vor Störungen durch reinen Zufall mit Wahrscheinlichkeit schützen will. Zuverlässige Sicherheit vor zufälligen Schwankungen des Mittelwertes erlangt man erst bei Berücksichtigung des dreifachen Fehlerwertes. Es heisst nun, dass zwei verschiedene Mittelwerte aus zwei verschiedenen Versuchsreihen nur dann mit Sicherheit als verschieden zu bewerten sind, wenn sich die Bereiche beider Mittelwerte  $\pm$  den dreifachen mittleren Fehler nicht berühren. Aus der graphischen Darstellung der Tabelle 6 ist ersichtlich, dass die Bereiche der Mittelwerte  $\pm$  zweifacher mittlerer Fehler der 2. und 3. Reaktion sich überdecken, während derjenige der ersten Reaktion ausserhalb jener liegt. Wir können daraus mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass die erste Reaktion quantitativ stärker ausfällt als die folgenden; aus den Mittelwerten der Tabelle 5 geht hervor, da die zweite Reaktion im Mittel ungefähr um die Hälfte schwächer ausfällt als die erste.

Trennt man den Mittelwert der Kontraktionsausschläge, welche nach pH-Verschiebungen um 0,1 bis 0,8 von alkalisch zu sauer erfolgen von dem Mittelwert der Kontraktionsstärke nach grösseren pH-Differenzen, so erhält man das aus Tabelle 7 ersichtliche Bild.

T a b e l l e 7.

Reaktion.	pH-Differ. v. alk. zu sauer.	Mittelwert d. Verkürz. in mm.	m	2m	Mittelwert d. Verkürz. in %	m	2m	Zahl der Versuche
1.	0,1 - 0,8	1,8	0,29	0,58	18	2,8	5,6	289 6
	1,0 - 4,0	3,3	0,68	1,36	37,4	7,0	14,0	
2.	0,2 - 0,6	0,85	0,1	0,2	8,7	1,5	3,0	14 4
	0,8 - 4,4	1,4	0,6	1,2	13,5	7,0	14,0	

Aus der graphischen Darstellung in Tabelle 6 geht hervor, dass die Bereiche der Mittelwerte  $\pm$  zweifacher mittlerer Fehler, welche mit a) und b) bezeichnet sind, sich gerade nur berühren. Dies erlaubt den Wahrscheinlichkeitsschluss, dass die Verkürzung der Venenstreifen bei Anwendung grosser pH-Differenzen quantitativ stärker ausfällt, als nach geringen pH-Steigerungen. Auch die relativ grosse Differenz zwischen den entsprechenden Mittelwerten legt die Vermutung nahe, dass es sich hier um eine Abhängigkeit der Kontraktionsstärke von der Grösse der pH-Differenz handelt.

In Abbildung III, Kurve 1 sind in der Ordinate die Mittelwerte der in % ausgedrückten Kontraktionsausschläge eingetragen, entsprechend den in der Abszisse verzeichneten zugehörigen pH-Differenzen von alkalisch zu sauer. Wir sehen, dass die Kurve von der pH-Differenz 0,1 zu 0,2 ansteigt, bis 0,4 annähernd auf gleicher Höhe bleibt, dann zu pH = 0,8 stark abfällt und bei 1,0-4,0 ein zweites Höhenmaximum erreicht. Das erste Maximum einer mittleren Kontraktionsstärke von 26% der Streifenlänge fällt auf die pH-Differenz = 0,2, welcher ein pH der Ringerlösung = 7,2 entspricht. In dieser Kurve haben nur die Mittelwerte der ersten Reaktion Berücksichtigung gefunden. Bei Wiederholung der Reaktionsverschiebung von alkalisch zu sauer nach vorhergegangenem Auswaschen, also bei der zweiten und dritten Reaktion, zeigt die Kurve der Mittelwerte einen dem beschriebenen parallelen Verlauf, mit dem Unterschiede, dass das erste Maximum = 11,7% der Kontraktionsmittelwerte auf die pH-Differenz = 0,4 fällt; die zu diesem Mittelwert gehörenden grösseren Einzelwerte entfallen jedoch eben-

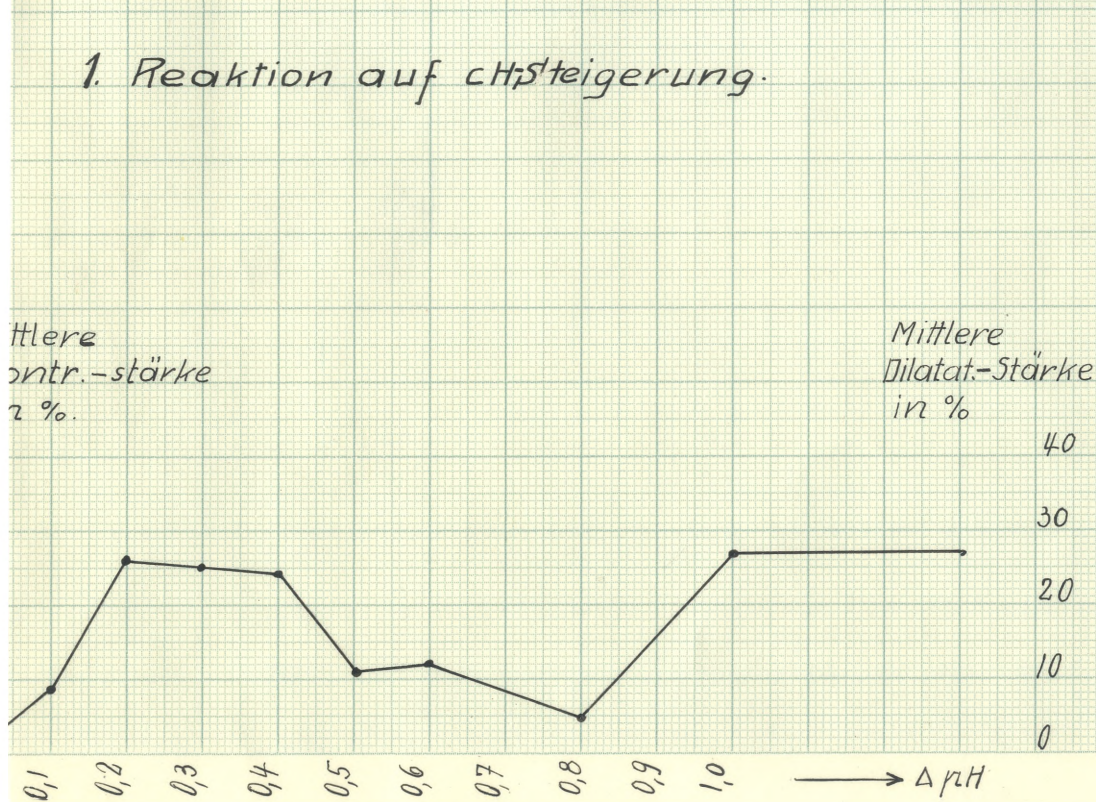
# V. saphena.

Kurve: 1

1. Reaktion auf  $\text{CH}$ -Steigerung.

Mittlere  
Dilat.-stärke  
2 %.

0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0  $\rightarrow \Delta \text{pH}$

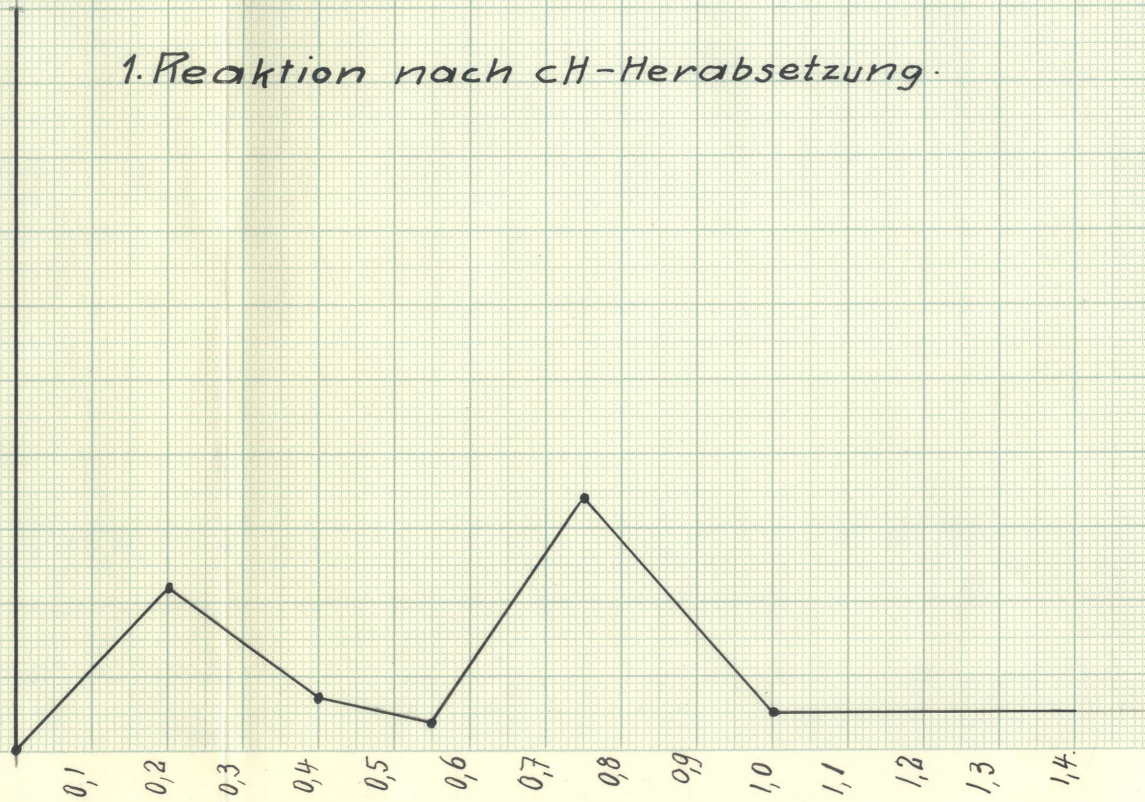


Kurve: 2

1. Reaktion nach  $\text{CH}$ -Herabsetzung.

40  
30  
20  
10  
0

0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2 1,3 1,4



falls auf ein pH der Ringerlösung = 7,2.

Um festzustellen, ob der eigenartige Verlauf der Kurve <sup>durch</sup> Zufälligkeiten bedingt sei, wurde der Mittelwert  $\bar{x}$  zweifacher mittlerer Fehler für die drei Bereiche der pH-Differenzen: 1) 0,1 - 0,4; 2) 0,5 - 0,8 und 3) 1,0 - 4,0 der ersten Reaktion getrennt bestimmt. Das Resultat dieser Berechnung ist:

T a b e l l e 8.

pH-Differenz alkal. zu sauer.	Zahl d. Versuche	Mittelwert d. Verkür. in mm	m	2m	Mittelw. d. Verkürz in %.	m	2m
0,1 - 0,4	21	2,0	0,36	0,72	21,0	3,5	7,0
0,5 - 0,8	8	1,0	0,18	0,36	10,5	2,9	5,8
1,0 - 4,0	6	3,3	0,68	1,36	37,4	7,0	14,0

Die graphische Darstellung obiger Mittelwerte  $\bar{x}$  die zugehörigen verdoppelten mittleren Fehler zeigt (Tab.6), dass die Fehlerbereiche der ersten zwei pH-Differenzgruppen sowie diejenigen der ersten und dritten Gruppe sich etwas decken. Es mögen also Zufälligkeiten den Kurvenverlauf mitbedingt haben, doch dürften dieselben nicht genügen, um die Kurve so zu entstellen.

Abgesehen von zufälligen Schwankungen könnte es sich allem Anscheine nach um Einwirkung zweier Faktoren handeln, welche im Bereich der pH-Verschiebungen um 0,5 bis 0,8 von alkalisch zu sauer die Reaktion der Venenstreifen in entgegengesetztem Sinne beeinflussen; der eine dieser Faktoren wäre derden  $\text{OH}^-$ -Steigerungen allgemein eigene konstriktorische Einflussauf die Venen, der andere - eine bei den pH-Differenzen von 0,5 - 0,8 auftretende tonusherabsetzende Wirkung. Diese Annahme steht im Einklang mit

dem Verlauf der Kurve. Sie würde ferner erklären, warum Adler in seinen Versuchen wechselnde Reaktionen -- zum Teil Kontraktion, zum Teil Dilatation der Venen auf Säureapplikation auftreten sah, während Franklin Kontraktion nach hohen Säuredosen fand.

Die beiden Faktoren besitzen wahrscheinlich differente Angriffspunkte. Es wäre möglich, dass die Venenkontraktion infolge  $\text{OH}$ -Steigerung unter Vermittlung spezifischer nervöser Endapparate der Venenwand zustande kommt, während die Dilatation durch direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur der Venen ausgelöst wird, da die glatte Muskelfaser nach Untersuchungen von Evans und Underhill bei  $\text{OH}$ -Steigerung ihren Tonus verliert.

Eine analoge Annahme ist von Atzler und Lehmann (3) zur Erklärung der Abweichungen ihrer Befunde von den Beobachtungen von Fleisch (54) herangezogen worden. Fleisch liess bei seinen Durchströmungsversuchen die Säure immer nur relativ kurze Zeit einwirken und registrierte, mit der Differentialstromuhr schnell verlaufende, nach einer Latenzzeit von 2 bis 2,5 Sekunden, auftretende vasomotorische Reflexe, während die erstgenannten Autoren ihre Aufmerksamkeit auf den durch Änderung der  $\text{H}$ -Konzentration ersielten stationären Zustand richteten. Zu diesem Zweck wurde von ihnen mit jeder Lösung mindestens 10 - 15 Minuten durchströmt und auch diejenigen Gefässdilatationen, welche mitunter erst nach 1 Stunde dauernder Durchströmung eintraten, noch als positive Reaktionen angenommen. Es sind somit von Fleisch resp. Atzler und Lehmann zwei verschiedene Vorgänge registriert worden, welcher Umstand von den letztgenannten Autoren auch betont wird. Während die von Fleisch beobach-

tete Gefäßdilataion wahrscheinlich auf dem Reflexwege über im Gewebe selbst liegende spezifische Elemente zustande kommt, stehen Atzler und Lehmann auf dem Standpunkt, dass die von ihnen registrierten Gefäßreaktionen auf durch die Säurewirkung verursachten Quellungserscheinungen in der Gefäßwand selbst beruhen.

Schwellenwert der wirksamen  $\text{OH}^-$ -Steigerung. In 4 Versuchen wurde beim ersten Säurezusatz die H-Konzentration der Ringerlösung von  $\text{pH} = 7,4$  auf  $\text{pH} = 7,3$  erhöht. In drei dieser Fälle (Abb. IIIa, IV) erfolgte prompte Kontraktion, im vierten Fall (Abb. Va) - Kontraktion nach 15 Minuten. Es ist somit erwiesen, dass bereits eine Steigerung der  $\text{OH}^-$  um  $\text{pH} = 0,1$  kontraktionsauslösend auf die Venenstreifen wirkt, und dass die Venenkontraktion bei einer H-Konzentration der Ringerlösung von  $\text{pH} = 7,3$ , welche nach Hasselbalch (78) derjenigen des venösen Blutes entspricht, eintritt. Es ist möglich, dass der Schwellenwert der wirksamen  $\text{OH}^-$ -Steigerung kleiner ist, als die von uns gefundene  $\text{pH}$ -Differenz von 0,1. Es war jedoch nicht möglich an Hand der Indikatorreihen unter dem genannten Werte liegende  $\text{pH}$ -Differenzen zu bestimmen.

Abbildung IV.

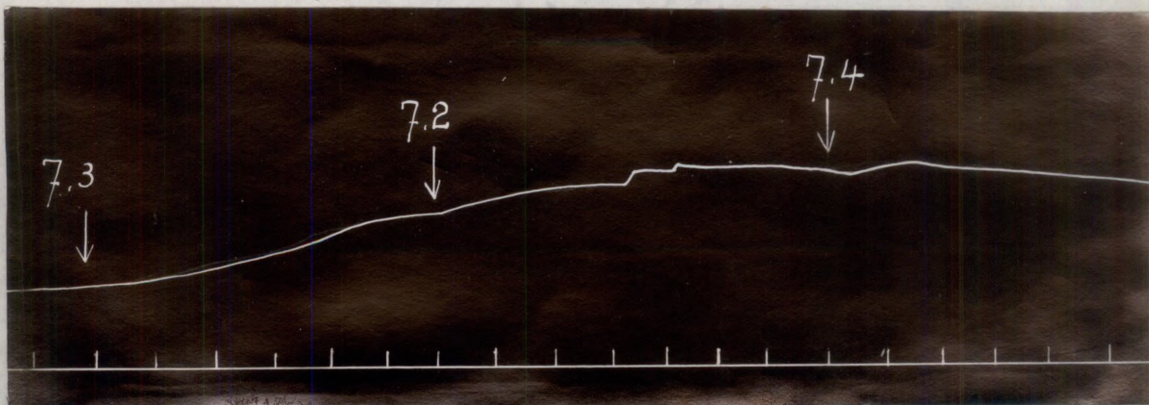


Abb. IV. V. saphena. Beginn mit  $\text{pH} = 7,4$ . Bei 7,3 erfolgt Zü-

satz von 0,1 ccm 1/6 mol primärer Natriumphosphatlösung; bei 7,2 nochmalige Applikation derselben Dosis. Bei 7,4 Zusatz von 0,4 ccm 1/6 mol. sekundärer Natriumphosphatlösung. Zeitmarken 5 Minuten, Hebelvergrößerung 7-fach.

Abbildung Va.

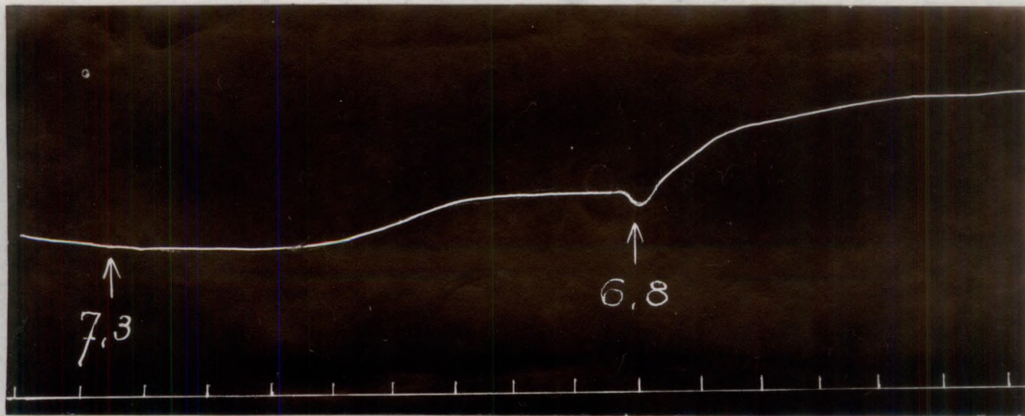


Abb. V a. V. saphena. Beginn mit pH = 7,4. Bei 7,3 erfolgt Zusatz von 0,05 ccm mol/3 HCl-Lösung, bei 6,8 Applikation weiterer 0,15 ccm derselben Lösung. Zeitmarken 5 Min., 7-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung V b.

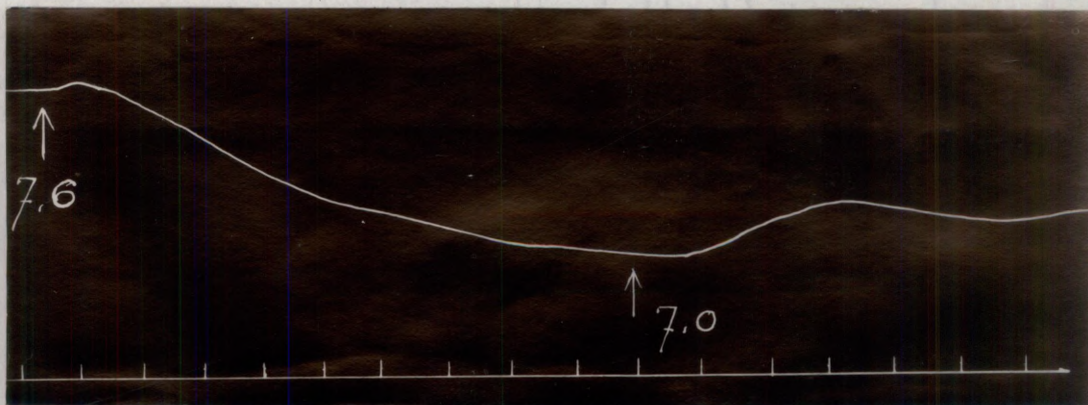


Abb. V b. Fortsetzung d. Kurve von Abbildung Va. Bei 7,6 erfolgt Übergang von pH 6,8 zu 7,6 durch Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung; bei 7,0 Wiederholung der pH-Steigerung mittels Salzsäurezusatz.

Zwecks Ergründung, ob eine gesetzmässige quantitative Beziehung zwischen pH-Differenz und Kontraktionsgrösse bestehe, wurde in einer Reihe von Versuchen die H-Konzentration stufenweise gesteigert. Sobald die auf den ersten Säurezusatz erfolgende Kontraktion sistierte, was aus dem angenähert horizontalen Verlauf der Kurve ersichtlich ist, wurde ohne auszuwaschen eine weitere Verschiebung des pH nach der sauren Seite vorgenommen. Dieser stufenweisen Aciditätssteigerung gegenüber zeigten die Venenstreifen folgendes Verhalten :

Abbildung IV. Der Venenring ist in Ringerlösung vom pH = 7,4 eingespannt. Bei 7,3 wird durch Zusatz von 0,1 ccm primärer Natriumphosphatlösung der pH zu 7,3 verändert, worauf sich der Venenstreifen um 1,3 mm = 11,8% seiner anfänglichen Länge verkürzt. Nachdem diese Kontraktion ihr Maximum erreicht hat, wird bei 7,2 nochmals 0,1 ccm derselben Lösung appliziert.

Auf diese zweite pH-Verschiebung um den gleichen Betrag von 0,1 erfolgt bei dem pH der Ringerlösung von 7,2 eine weitere Verkürzung des Venenstreifens um 0,8 mm resp. 7,3%.

Abbildung IIa. Beginn des Versuches mit Ringerlösung vom pH = 7,4. Bei 7,3 Steigerung der H-Konzentration zu pH = 7,3 mittels Zusatz von 0,05 ccm mol/3 Salzsäure. Resultat - Kontraktion des Venenstreifens um 0,7 mm = 5,8%. Bei 7,2 wird der pH von 7,3 zu 7,2 verändert, durch Wiederholung des Salzsäurezusatzes; das Resultat gleicht qualitativ und quantitativ dem ersten.

Abbildung VIIa. Beim Pfeil 7,2 erfolgt pH-Verschiebung von 7,4 zu 7,2 mittels Zusatz von 0,1 ccm mol/3 HCl-Lösung. Die obere Kurve zeigt eine Kontraktion des Venenstreifens um 2,9 mm = 26,6%,

die untere ~~jene~~ solche von 3,7 mm resp. 46%. Beim Pfeil 6,9 wird nochmals 0,1 ccm derselben HCl-Lösung appliziert; der pH der Ringerlösung beträgt darauf 6,9 -, die obere Kurve verzeichnet eine weitere Kontraktion des Venenringes um 0,3 mm = 2,5% seiner anfänglichen Länge, während der Verlauf der unteren Kurve von der zweiten CH-Änderung unbeeinflusst bleibt.

Abbildung Va. Bei 7,3 pH-Verschiebung wie in Abb. IIa. Dieselbe ist nach 15 Minuten gefolgt von einer Kontraktion des Venenstreifens um 1 mm = 16,6%. Auf eine weitere CH-Steigerung zu pH = 6,8, vermittels Applikation von 0,15 ccm mol/3 HCl-Lösung, setzt nach einer Minute eine weitere Kontraktion um 1,6 mm = 26,1% ein.

Abbildung VII a. Die bei 7,0 erfolgende pH-Verschiebung um 0,4 von alkalisch zu sauer ist von Kontraktion beider Venenringe gefolgt; die obere Kurve verzeichnet eine Kontraktion um 4,5 mm = 32,3% der Länge des entsprechenden Streifens, die untere eine solche von 3,8 mm bzw. 47,3%. Bei Pfeil 6,0 wird durch weiteren Zusatz von 0,2 ccm mol/3 HCl-Lösung der pH der Ringerlösung zu 6,0 verändert. Die obere Kurve zeigt eine geringe Erschlaffung des Venenstreifens an, die untere weitere Kontraktion um 2,9 mm bzw. 35,9%.

Abbildung VII b. Im weiteren Verlauf des Versuches, dessen Anfang Abb. VII a illustriert, erschlaffte infolge Auswaschens mit Ringerlösung vom pH = 7,4 der die obere Kurve verzeichnende Venenstreifen und erreichte seine anfängliche Länge. Darauf wurde (bei Pfeil 7,2 in Abb. VII b) durch Zusatz von 0,1 ccm mol/3 HCl-Lösung der pH der Ringerlösung von 7,4 zu 7,2 erhöht. Als Resultat

trat eine Verkürzung des Venenstreifens um 1,3 mm = 9,5% ein.  
Nach abgeklungener erster Kontraktion war weitere pH-Verschiebung  
zu 6,8 von weiterer Verkürzung um 0,7 mm = 4,8% begleitet.

Abbildung VI a.

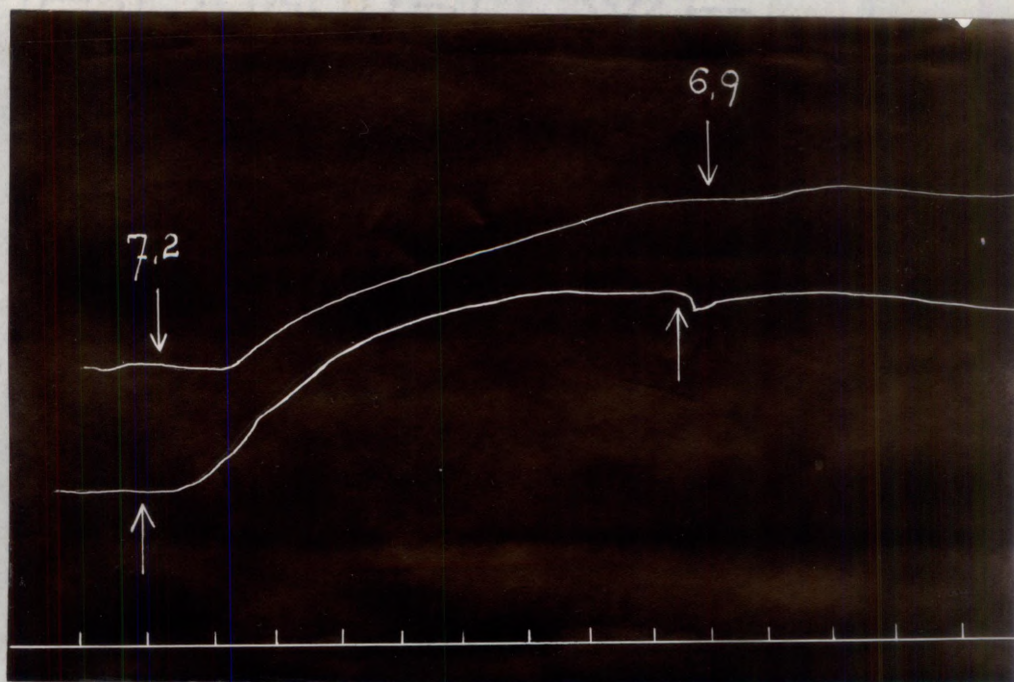


Abbildung VI a. 2 Cirkulärstreifen verschiedener Venae saphenae (oben centraler, unten peripherer Ring). Beginn mit pH = 7,4. Bei 7,2 erfolgt Zusatz von 0,1 ccm mol/3 HCl-Lösung; bei 6,9 Wiederholung desselben Säurezusatzes. Zeitmarken 5 Min., 7-fache Hebelvergrößerung.

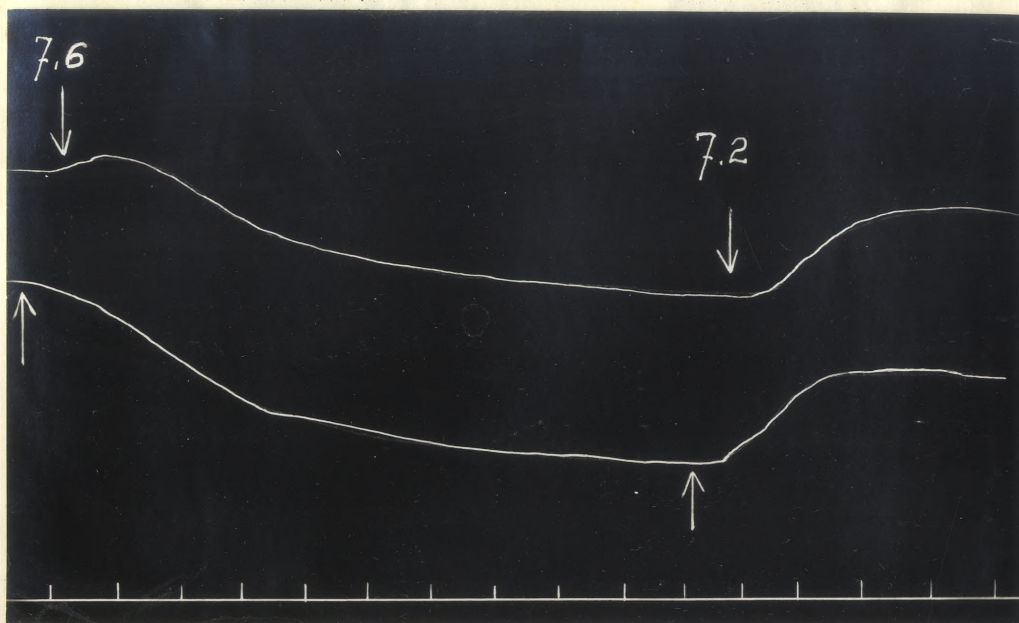


Abb. VIb. Fortsetzung der in VIa abgebildeten Kurven. Bei 7,6 Übergang von pH = 6,9 zu 7,6 durch Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung; bei 7,2 Wiederholung der pH-Steigerung durch Salzsäurezusatz.

Abbildung VII a.

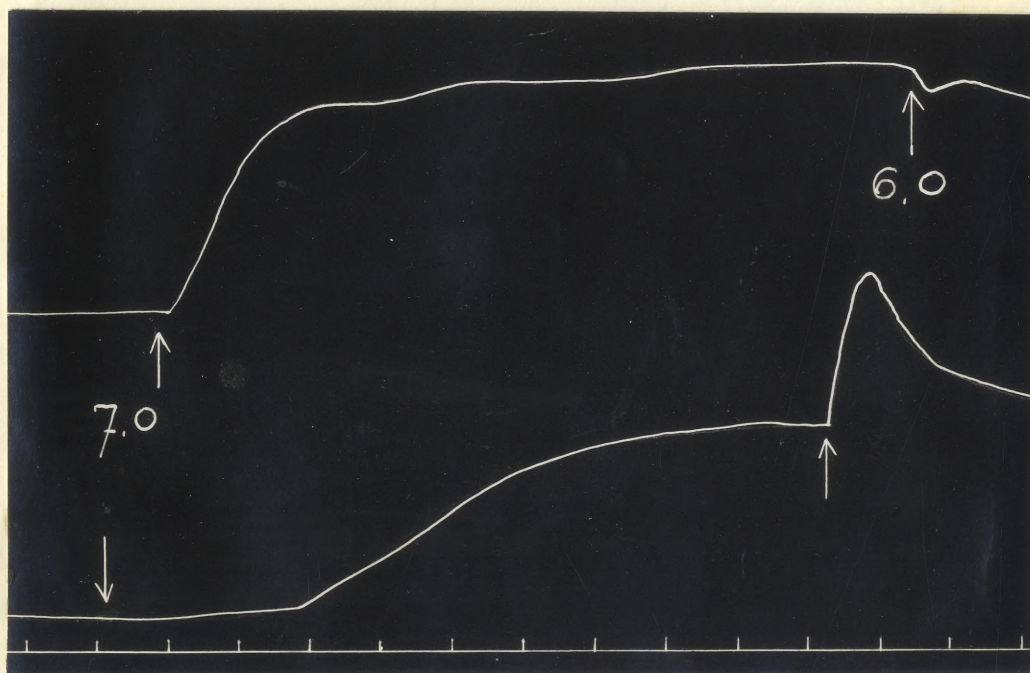


Abb. VII a. 2 Cirkulärstreifen verschiedener V. saphenae. (oben centraler Ring, unten peripherer). Beginn mit pH=7,4; bei 7,0 Zusatz v. 0,2ccm mol/3 HCl-Lösg. Bei 6,0 Wiederholung derselben SMU-reapplikation. Zeitmarken 5 Min., 7-fache Hebelvergrößerung.

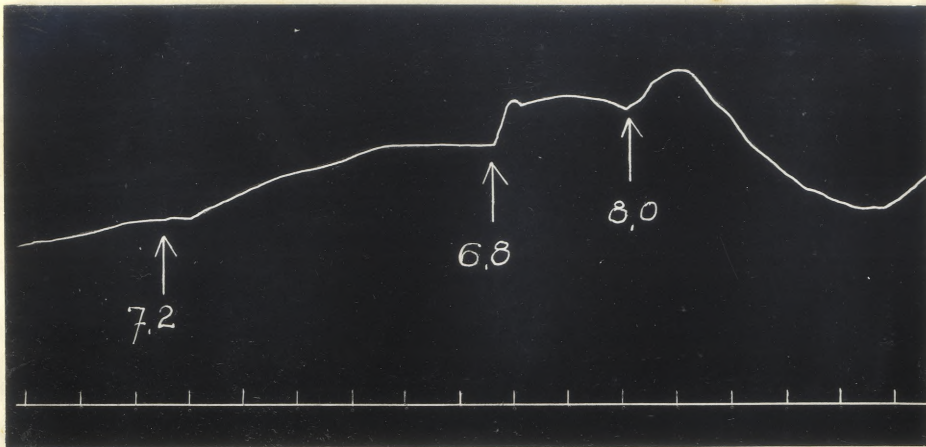


Abb. VII b. Fortsetzung der oberen Kurve aus VII a. Nach vorausgegangenem Auswaschen mit Ringer von pH = 7,4 und Erschlaffung d. Venenstreifens wird beim Pfeil 7,2 0,1 ccm mol/3 HCl-Lösung zugesetzt; bei 6,8 erfolgt Wiederholung der gleichen Säuregabe, bei 8,0 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken und Hebelvergrößerung wie in Abb. VII a. Die Nulllinie (Zeitschreibung) ist in der Abbildung um 2,5 cm angenähert.

## Abbildung VIII a.

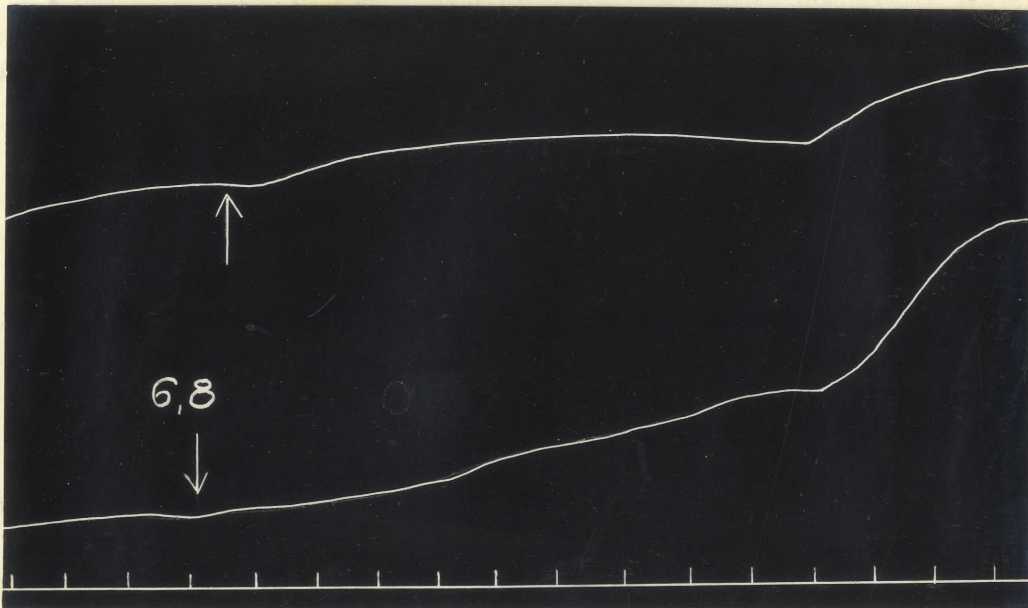


Abb. VIII a. 2 Circulärstreifen verschiedener Venae saphenae (oben zentraler Ring, unten peripherer). Bei 6,8 Zusatz von 0,4 ccm primären Natriumphosphates, wodurch der pH der Ringerlösung von 7,0 zu 6,8 verändert wird. Zeitmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

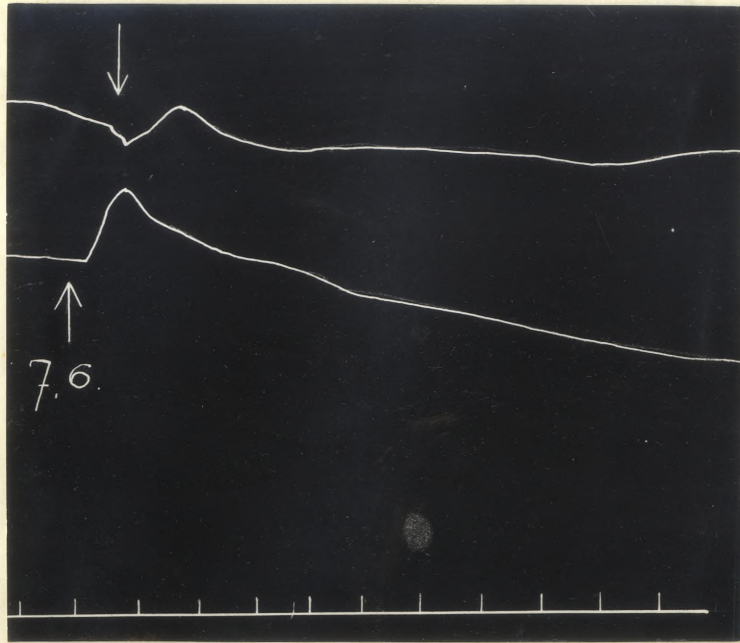


Abb. VIII b. Fortsetzung der Kurven aus Abbildung VIII a. Bei 7,6 erfolgt Zusatz von 1,6 ccm sekundären Natriumphosphates. Zeitmarken u. Hebelvergrößerung wie in VIII a.

Abbildung IX.

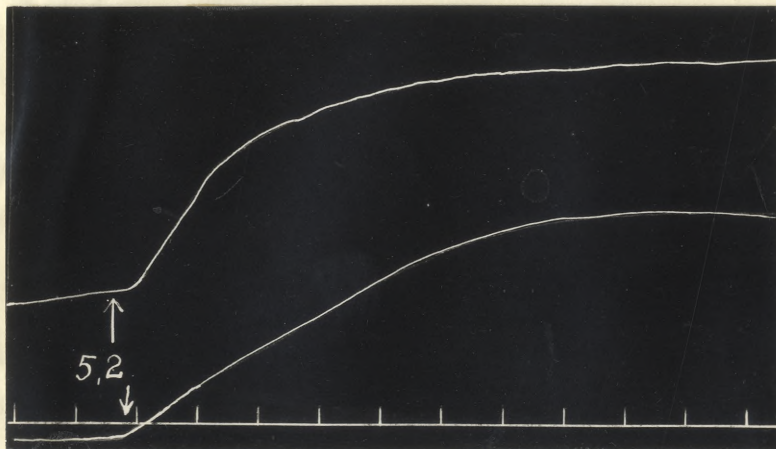


Abb. IX. Oben Vena saphena, unten Vena cephalica. Bei 5,2 erfolgt Zusatz von 0,2 ccm mol/3 HCl-Lösung, wodurch der pH der Ringerlösung von 6,2 zu 5,2 verändert wird. Zeitmarken 5 Minuten, Hebelvergrößerung 7-fach.

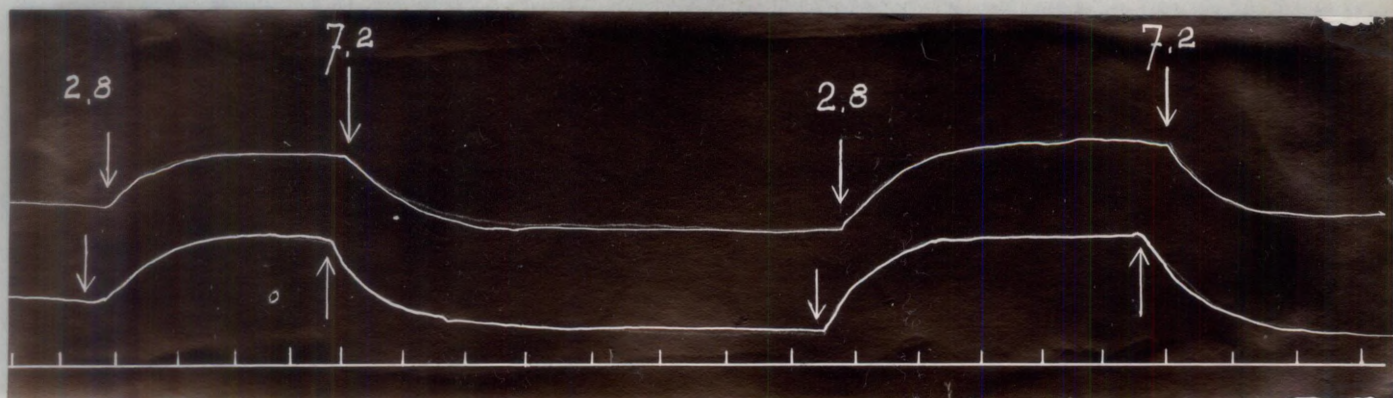
Abbildung X.

Abb. X. Oben Vena saphena, unten Vena cephalica. Beim Pfeil 2,8 werden 0,6 ccm mol/3 HCl-Lösung zugesetzt, der pH der Ringerlösung verändert sich infolge davon von 4,6 zu 2,8. Bei 7,2 - Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung; bei 2,8 Wiederholung der Salzsäureapplikation (1,0 ccm), darauf bei 7,2 wieder Ersatz der sauren Lösung durch alkalische Ringerlösung. Zeitmarken - 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung VIII a. Die der abgebildeten vorausgegangene pH-Steigerung der Ringerlösung von 7,4 zu 7,0 war nach 27 Minuten von einer schwachen Kontraktion beider Venenstreifen gefolgt worden. Die bei Pfeil 6,8 durch Zusatz von 0,4 ccm primärer Natriumphosphatlösung erreichte pH-Steigerung zu pH = 6,8 ist von sofortiger Kontraktion beider Streifen um 2,1 mm = 26,6% resp. 5,5 mm = 68,7% gefolgt.

Abbildung IX a. Bei Pfeil 6,8 ist eine pH-Steigerung von 7,4 zu 6,8 von Kontraktion der Vene um 1,3 mm = 14,8 % gefolgt. Eine weitere, nicht abgebildete pH-Steigerung zu pH = 5,6 verursachte Dilatation des Venenringes um den gleichen Betrag.

Bei analogen Versuchsbedingungen wurde in einem anderen Falle eine der abgebildeten ähnliche Kurve erhalten. Es erfolgte auch hier bei pH-Steigerung von pH = 7,4 zu 6,6 schwache Kontraktion, während weitere pH-Verschiebung zu 5,6 die zuerst erhaltene

Kontraktion durch Erschlaffung des Venenringes überkompensier-  
te.

Abbildung IX. Die der abgebildeten vorausgegangene  $\text{OH}$ -Steigerung von  $\text{pH} = 7,4$  zu  $6,2$  war wirkungslos geblieben, während weitere  $\text{pH}$ -Änderung zu  $5,2$  die abgebildete Kontraktion um  $4,3\text{mm} = 47,4\%$  der anfänglichen Länge des Venenringes verursachte.

Abbildung X. Der hier dargestellten Venenkontraktion ist bei  $\text{pH}$ -Verschiebung von  $7,4$  zu  $4,6$  eine geringe Dilatation vorausgegangen. Die erste der abgebildeten Kontraktionen erfolgt bei der weiteren  $\text{OH}$ -Steigerung von  $4,6$  zu  $2,8$ , und übertrifft mit  $0,9\text{mm} = 10,9\%$  Ausmass die vorhergegangene Dilatation um ca das vierfache. Die angeführten Versuche zeigen, dass in den Fällen mit erster Kontraktion von mittlerer Stärke die anschliessende weitere Steigerung der  $\text{H}$ -Konzentration um die gleiche  $\text{pH}$ -Differenz eine ungefähr bzw. ganz gleich starke Kontraktion auslöst (Abb. IIIa, IV und VII b), welche sich der ersten superponiert. War die erste Kontraktion gering, so wird sie von der zweiten bei stufenweiser  $\text{OH}$ -Steigerung übertroffen (Abb. Va). In Abbildung VIII a übertrifft die nach dem zweiten Säurezusatz eintretende Kontraktion auch ungeachtet der geringeren  $\text{pH}$ -Differenz an Stärke die erste verspätete. Bei ganz gleichen Versuchsbedingungen wurde noch eine der abgebildeten analoge Kurve erhalten. Es könnte sich in diesen Fällen darum handeln, dass im Moment der ersten  $\text{OH}$ -Steigerung die Venen noch nicht ihren mittleren Tonuszustand erreicht hatten. Bei intensiver erster Kontraktion ist die Superposition nach der zweiten  $\text{OH}$ -Steigerung gering resp. fällt fort (Abb. VI a), oder schließt in das Gegenteil - Dilatation um (Abb. VII a oben). In zwei Fällen blieb die erste Aciditätssteigerung der Ringerlösung wirkungslos

bezw. verursachte Dilatation (Abb. IX und X), während durch anschliessende weitere  $\text{cH}$ -Steigerung Kontraktion der Venenringe erzielt wurde.

Wir schliessen aus den Reaktionen der Venen auf die stufenweise  $\text{cH}$ -Steigerung, sowie aus den früher erörterten Beziehungen zwischen Grösse der verwendeten  $\text{pH}$ -Differenz und Stärke der entsprechenden Konzentration, dass die Venenkontraktion mit wachsender  $\text{pH}$ -Differenz von alkalisch zu sauer an Intensität zunimmt, sofern sich nicht die erwähnte, den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzende Wirkung der  $\text{cH}$ -Steigerungen in den Kurven störend bemerkbar macht.

Quantitative Verhältnisse der Dilatation. Die erhaltenen Einzelwerte des Ausmasses der Dilatation der Venenstreifen bei Übergang von der sauren Ringerlösung zu alkalischer liegen nach dem ersten Auswaschen zwischen 0,07 mm - 5,43 mm oder 0,7% - 67,9% der anfänglichen Länge der Venenringe; nach dem 2. und 3. Auswaschen - betragen sie 0,1 mm bis 2,7 mm resp. 1,1% bis 22,6%. Der Mittelwert sämtlicher Dilatationsausschläge infolge Herabsetzung der  $\text{H}$ -Konzentration ist in Tabelle 9 eingetragen.

T a b e l l e 9.

$\text{pH}$ -Änderung von sauer zu alkalisch.

Auswaschen	Zahl der Versuche.	Dehnungsmittelwert in mm.	m	2m	Dehnungsmittelwert in %	m	2m
1.	28	1,3	0,2	0,4	14,9	3,1	6,2
2. u. 3.	14	1,1	0,18	0,36	9,6	1,5	3,0

Die Dilatationsmittelwerte des ersten und wiederholten Auswaschens kommen einander fast gleich; die kleine Differenz zwischen denselben ist allein durch zufällige Schwankungen bedingt. Berechnet man den Mittelwert  $\pm$  den zweifachen mittleren Fehler gesondert für kleine und grosse pH-Verschiebungen nach der alkalischen Seite, so ergibt sich folgendes Bild :

T a b e l l e 10.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

pH-Differenz.	Zahl der Versuche.	Dehnungs-Mittelwert in mm.	m	2m	Dehnungs-Mittelw. in %.	m	2m
0,2 - 0,8	24	1,4	0,2	0,4	16,2	3,5	7,0
1,0 - 4,4	4	0,7	0,4	0,8	5,4	2,0	4,0

Es scheint demnach, dass die beim Auswaschen eintretenden Dilatationen quantitativ stärker ausfallen, wenn die vorausgegangene pH-Steigerung eine relativ kleine war. Dieses Verhalten kommt auch in den Kurven zum Ausdruck.

Als Beispiele der Reversibilität der infolge geringer Säuregrade eintretenden Venenkontraktionen dienen die Abbildungen II c, V b, VI b, VII b, VIII b, XI, XII a und XIII. Auf die zum Teil intensiven Kontraktionen nach Erhöhung der H-Konzentration zu pH = 6,2; 5,2; 4,8 und 3,4 folgt nach dem Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung ein sehr langsamer Abfall der Kurve, welche ihr Ausgangsniveau nicht erreicht (Abb. L b, XIV b, XV b und XVI). Die graphische Darstellung (Tabelle 11) der beiden Dehnungsmittelwerte  $\pm$  ihre zweifachen mittleren Fehler zeigt, dass die Fehlerbereiche beider Mittelwerte sich etwas überdecken; sie sind daher nicht mit absoluter Sicherheit, wohl aber mit Wahrscheinlich-

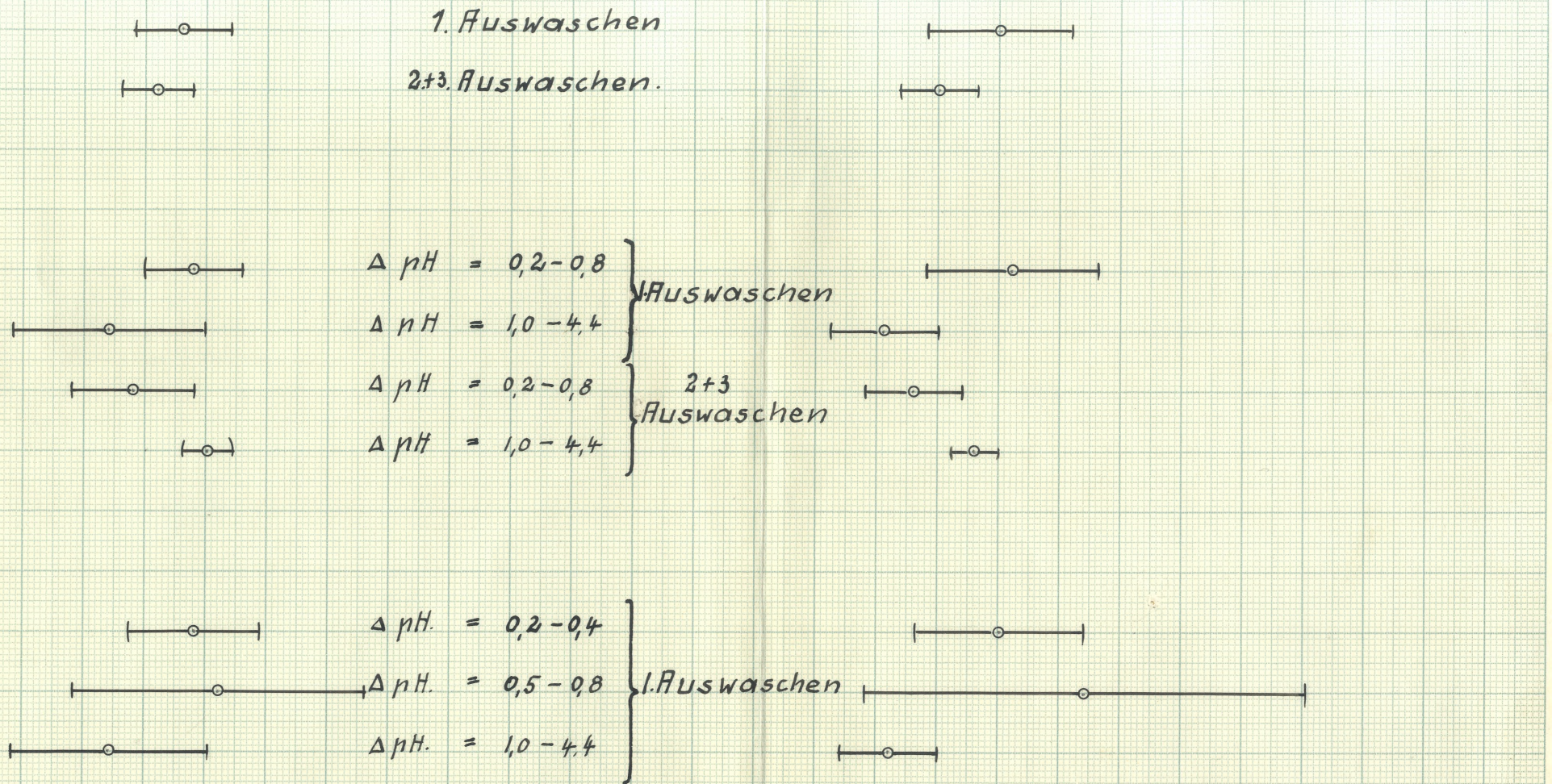
# V. saphena.

Tab: 11.

Mittelwerte der Dilatationsstärke nach ct-Herabsetzung  $\pm 2 m$ .

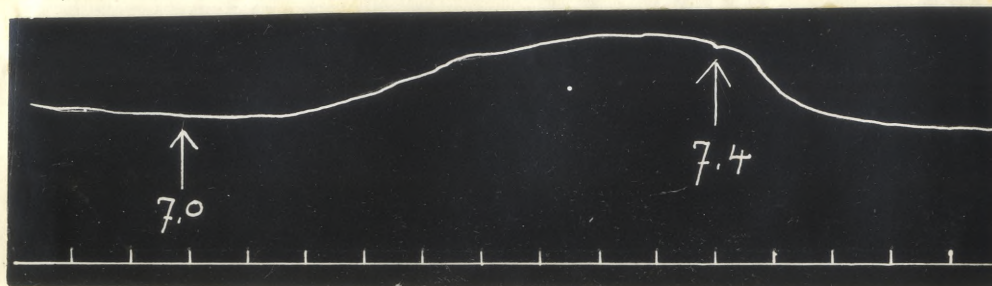
Mittelwertskala in mm.

in %.



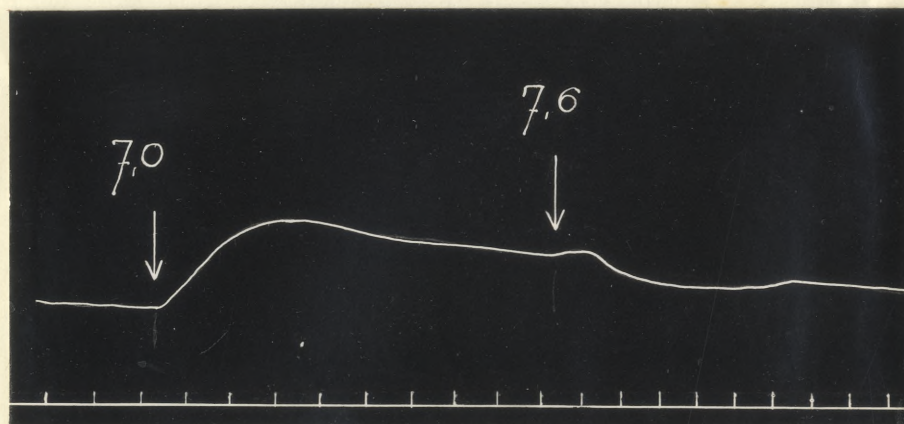
keit als different zu betrachten.

Abbildung XI.



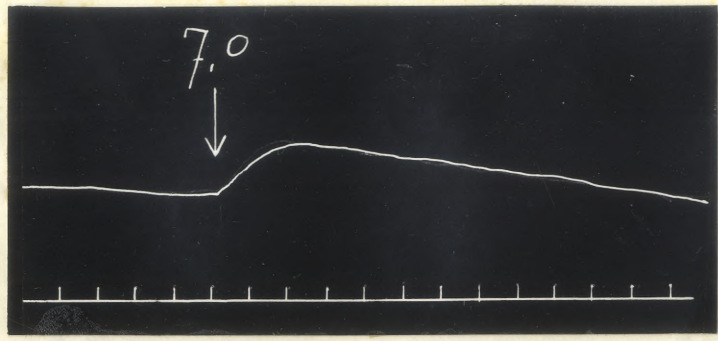
Abbild. XI. Vena saphena. Beginn des Versuches mit pH = 7,6. Beim Pfeil 7,0 erfolgt Zusatz von 0,6 cem primären Natriumphosphates; bei 7,4 Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,4. Zeitmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XII a.



Abbild. XII a. V. saphena. Beginn mit pH = 7,6. Bei Pfeil 7,0 Zusatz von 0,6 cem primären Natriumphosphates; bei 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken 5 Minuten, 9-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XII b.



Abbild. XII b. Fortsetzung der Kurve von XII a. Bei 7,0 zweite Applikation von 0,6 ccm primären Natriumphosphates.

Abbildung XIII.

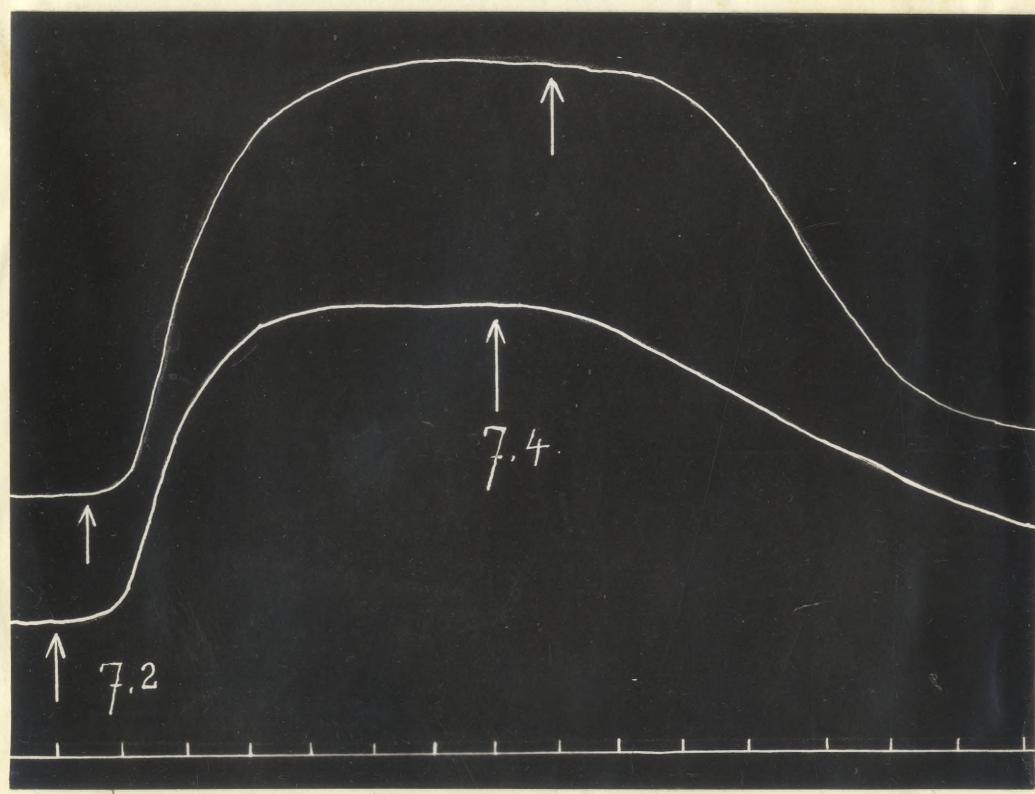


Abb. XIII. Oben Vena cephalica, unten Vena saphena. Bei Pfohl 7,4 Übergang vom pH = 7,2 zu 7,4 mittels Auswaschen. Zeitmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

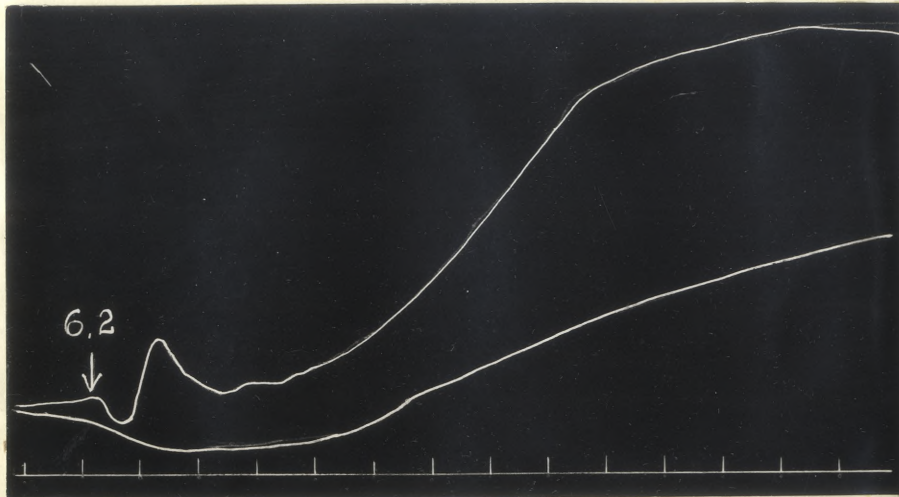


Abb. XIV a. Oben V. cephalica, unten V. saphena. Beginn mit pH = 7,6. Beim Pfeil 6,2 erfolgt Zusatz von 0,3 com mol/3 HCl-Lösung. Zeitmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XIV b.

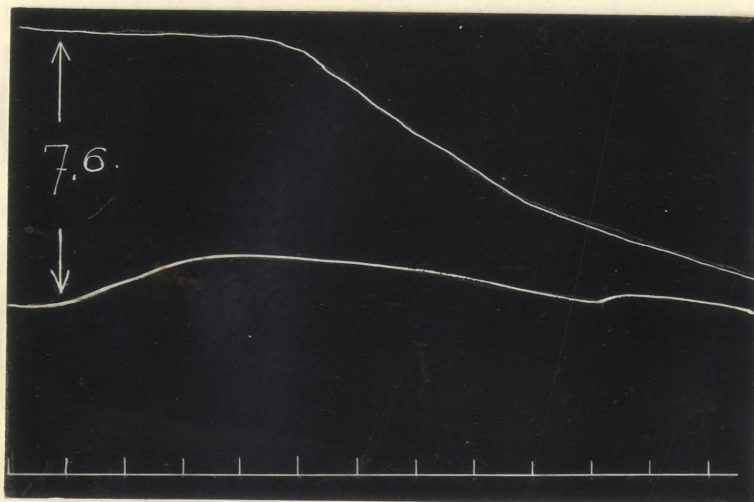
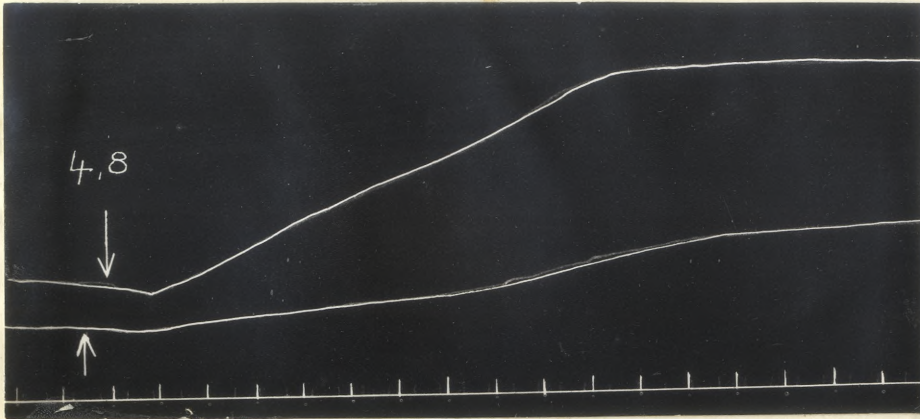
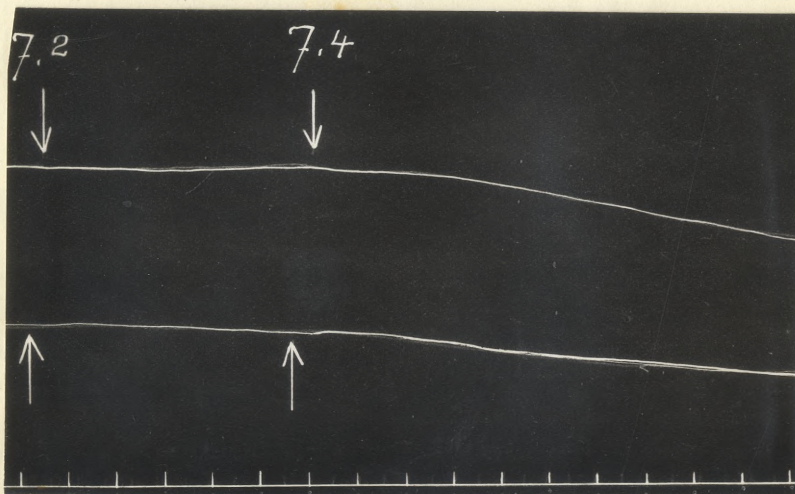


Abb. XIV b. Fortsetzung der Kurven von XIV a. Bei 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken und Hebelvergrößerung wie in XIV a.



Abbild. XV a. Oben V. saphena, unten V. cephalica. Beginn mit Ringerlösung vom pH = 7,4. Beim Pfeil 4,8 erfolgt Zusatz von 0,4 ccm mol/3 HCl-Lösung.

Abbildung XV b.



Abbild. XV b. Fortsetzung der Kurven von XVa. Bei 7,2 Auswaschen, bei 7,4 Wiederholung des Auswaschens. Zeitmarken 5 Min., 7-fache Hebelvergrößerung.

## Abbildung XVI .

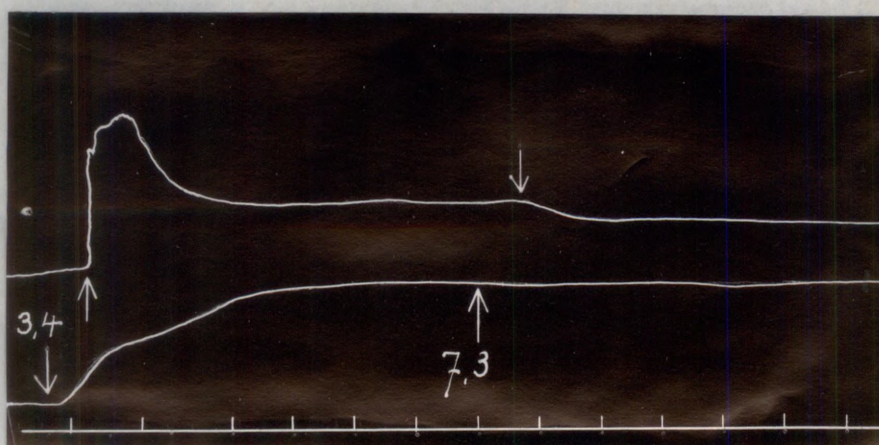


Abb. XVI. Oben V. cephalica, unten V. saphena. Beginn bei pH = 7,4. Beim Pfeil 3,4 erfolgt Zusatz von 0,5 ccm Mol/3 HCl-Lösung; bei 7,3 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

In Kurve 2 der Abbildung III sind in der Ordinate die Mittelwerte der in Prozenten ausgedrückten Dilatationsstärke eingetragen, entsprechend den in der Abzisse verzeichneten, zugehörigen pH-Differenzen von sauer zu alkalisch. Diese Kurve zeigt einen zum Teil der Kurve 1 analogen Verlauf. Sie beginnt mit einem Gipfel von 21,6% Dilatation bei der pH-Differenz 0,2, welcher mit dem ersten Maximum der Kurve 1 zusammenfällt. Darauf fällt die Kurve mit wachsender pH-Differenz ab, um bei pH = 0,7 - 0,8 plötzlich ein zweites Maximum von 33,7% Dilatationsmittelwert zu erreichen, während die grösseren pH-Differenzen von 1,0 bis 4,4 nur 5,4% mittlere Dilatation ergeben. In der Kurve sind nur die Dilatationswerte nach dem ersten Übergang von sauer zu alkalischer Ringerlösung berücksichtigt worden.

Aus einer vergleichenden Betrachtung von Kurve 1 und 2 der Abbildung III geht hervor, dass dem Verkürzungsmittelwert nach Steigerung der H-Konzentration um 0,2 ein annähernd gleich grosser Dehnungsmittelwert bei Rückkehr zu Ringerlösung vom pH der Ausgangslösung entspricht. Es sind folglich diejenigen Kontraktionen, welche infolge OH-Erhöhung um die pH-Differenz = 0,2 eintreten, am vollständigsten quantitativ reversibel (Beisp - Abbildung XIII).

Hingegen entspricht dem grossen Mittelwert der Kontraktionsstärke nach OH-Steigerung um pH 1,0 bis <sup>4</sup>5,0 ein niedriger Dilatationsmittelwert bei Übergang von den stark sauren Lösungen zu alkalischer Ringerlösung; dieser Kurvenverlauf entspricht der bereits erwähnten Beobachtung, dass die bei Applikation hoher Säuredosen eintretenden Kontraktionen des Venenstreifen nur ungenügend reversibel sind. Es fragt sich noch, warum der tiefste Punkt beider Kurven nicht zusammenfällt. Es kommen hierfür mehrere Möglichkeiten in Betracht. Erstens beträgt in sämtlichen Versuchen mit pH-Verschiebung um 0,7 und 0,8 von sauer zu alkalisch der Wasserstoffexponent der Ringerlösung nach dem Auswaschen pH = 7,6; dadurch könnte eine stärkere Alkali-Wirkung bedingt sein, welche sich in Zunahme der Venendilatation äussert. Andererseits fallen nicht immer dieselben Versuche in die entsprechenden Rubriken der beiden Kurven, weil mitunter der Versuch mit einer Ringerlösung vom pH = 7,4 begonnen wurde, während beim Auswaschen nach erfolgter Säurekontraktion die Ringerlösung einen pH = 7,6 aufwies; auch das umgekehrte Verhalten der pH-Werte der

Ausgangs- und Endkonzentration der Ringerlösung kam in einigen Versuchen vor. Daher geben die Kurven nur die gleichen pH-Differenzen der jeweiligen pH-Änderungen von alkalisch zu sauer bzw. von sauer zu alkalisch an; dagegen entspricht den gleichen pH-Differenzen beider Kurven nicht die gleiche Ausgangs- resp. Endkonzentration der Ringerlösung. Da in den gleichen Rubriken verschiedene Venen figurieren, könnte auch die verschiedene Reaktionsfähigkeit der Venen ins Gewicht fallen, und schliesslich könnten auch Zufälle mitspielen.

Bei Berücksichtigung der mittleren Fehler sieht man, dass die Bereiche der Mittelwerte  $\pm$  zugehöriger zweifacher mittlerer Fehler der drei in Tabelle 12 eingetragenen pH-Differenzgruppen sich überdecken (Tabelle 11 und 12).

T a b e l l e 12.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

pH-Differenz.	Zahl d. Versuche	Dehnungs-Mittelwert in mm.	m	2m	Dehnungs-Mittelwert in %.	m	2m
0,2 - 0,4	19	1,4	0,29	0,58	15,1	3,7	7,4
0,5 - 0,8	5	1,6	0,6	1,2	22,0	9,7	19,4
1,0 - 4,4	4	0,7	0,4	0,8	5,4	2,0	4,0

Dieser Umstand lässt mit Wahrscheinlichkeit darauf schliessen, dass der beschriebene Kurvenverlauf hauptsächlich durch zufällige Schwankungen bedingt ist.

Als geringste dilatatorisch wirksame pH-Differenz wurde pH = 0,2 gefunden; nach einer pH-Änderung um den genannten Betrag trat beim ersten Auswaschen in 12 von 13 Fällen Dilatation

der Venenringe ein. Wahrscheinlich beträgt der Schwellenwert nur  $pH = 0,1$ , da diese Differenz in Versuchen an der Vena cephalica sich als wirksam erwies, oder ist eventuell noch geringer.

Latenzzeit. Die Latenzzeit schwankt sowohl für die Kontraktionen auf  $CH$ -Steigerung, wie auch für die Dilatationen nach dem Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung in der Mehrzahl der Versuche zwischen  $0,1$  bis  $10$  Minuten. Der Mittelwert der Latenzzeit für sämtliche Kontraktionen ist  $4$  Minuten, für sämtliche Dilatationen  $5$  Minuten. Diejenigen Reaktionen, welche später als  $10$  Minuten nach Säurezusatz resp. Auswaschen auftraten, werden nicht als positiv angesehen, weil es sich eventuell um spontane Kontraktion oder Erschlaffung der Venen handeln könnte; sie sind in der Statistik als fragliche Kontraktionen und Dilatationen bezeichnet. Die Latenzzeit zeigt keine gesetzmässige Abhängigkeit von der Grösse der  $pH$ -Differenzen, da ihre Grösse nicht in umgekehrtem Verhältnis zur Grösse der  $pH$ -Differenzen abnimmt. Erst bei einer  $pH$ -Differenz von  $3,0$  und darüber beträgt die Latenzzeit weniger als  $1$  Minute (Abb. I b und XVI).

Aus einem Vergleich der mittleren Latenzzeit für die einzelnen  $pH$ -Differenzen ist ersichtlich, dass die kleinsten Latenzmittelwerte für die Kontraktion nach  $CH$ -Steigerung auf diejenigen  $pH$ -Differenzen entfallen, welchen die grösseren Kontraktionsmittelwerte entsprechen.

Dies sind die  $pH$ -Differenzen von  $0,2$  (Abb. VI a) und von  $1,0$  bis  $4,4$  (Abb. L b, IX, X und XVI).

Bei der Dilatation der Venenstreifen infolge des ersten Überganges von sauer zu alkalischer Ringerlösung findet sich ein Minimum der mittleren Latenzzeit (= 3 Minuten) bei der pH-Differenz = 0,4 (Abb. XI); es fällt also nicht mit dem Maximum der mittleren Dilatationsstärke zusammen.

Aus der Kurve der Latenzzeit (Abb. XVII) ist ersichtlich, dass sowohl die Mehrzahl der Kontraktionen infolge  $\text{OH}$ -Steigerung als auch die Mehrzahl der Dilatationen nach Übergang von sauer zu alkalischer Ringerlösung eine Latenzzeit von 0 bis 5 Minuten hat.

Dauer der Kontraktions- und Dilatationsphase. Vom Beginn der Kontraktion bis zur Erreichung der jeweiligen maximalen Kontraktionshöhe sind in den einzelnen Versuchen nach der ersten  $\text{OH}$ -Steigerung 4 bis 79 Minuten, im Mittel 29 Minuten verstrichen; nach dem zweiten Säurezusatz - 2 bis 42 Minuten, im Mittel 12 Minuten; nach der dritten  $\text{OH}$ -Steigerung 2 bis 37 Minuten, im Mittel - 13 Minuten. Demnach dauert der Anstieg der Kontraktionskurve nach der ersten Erhöhung der  $\text{H}^+$ -Konzentration der Ringerlösung länger an, als die folgenden; dieser Umstand dürfte der grösseren quantitativen Stärke der ersten Kontraktion im Vergleich mit den folgenden entsprechen. In den meisten Fällen ist der Anstieg zu Anfang, etwa im Laufe von 10 Minuten, ein mehr oder weniger steiler, um gegen Ende der Kontraktionsphase immer mehr zu verflachen.

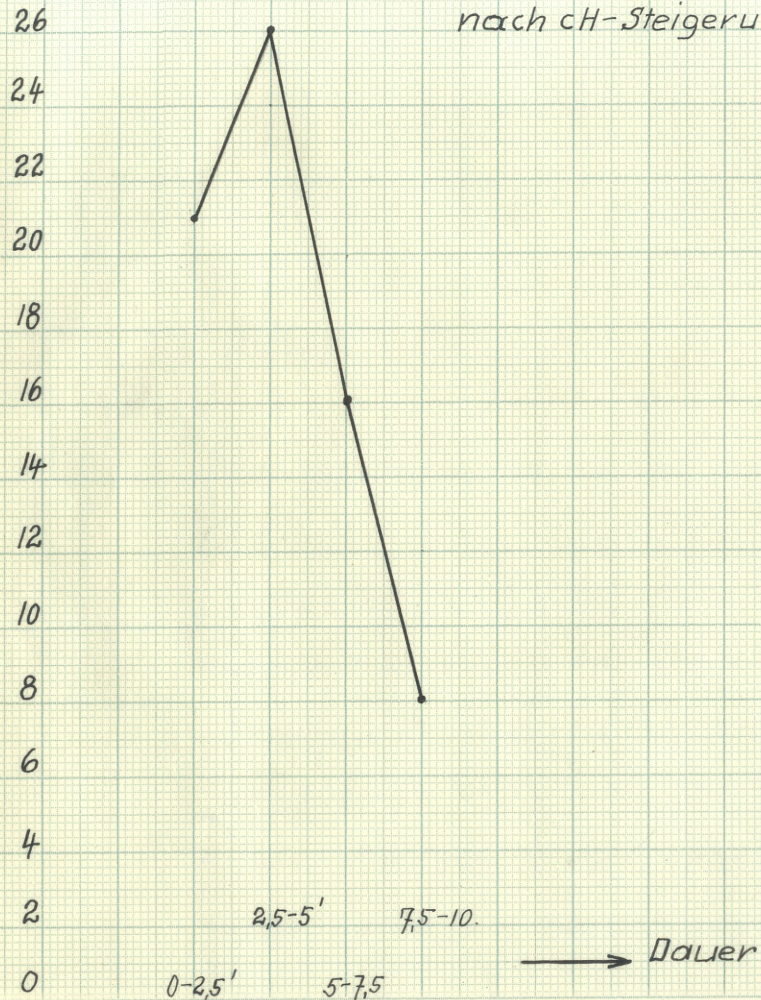
Die an nächster Seite stehende Übersicht gestattet einen Vergleich der mittleren Dauer der Kontraktionsphase nach kleineren und grösseren  $\text{OH}$ -Steigerungen.

# V. saphena - Latenzzeit.

Zahl der Fälle.

Kontraktion.

nach cH-Steigerung



Dilatation.

nach cH-Herabsetzung.

Zahl der Fälle.

20

18

16

14

12

10

8

6

4

2

0

→ Dauer

0-2,5'

2,5-5'

5-7,5'

7,5-10'

→ Dauer

17

15

8

8

T a b e l l e 13.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

Reaktion.	pH-Differenz	Mittlere Dauer d. Kontraktionsphase.
1.	0,1 - 0,8	30 Minuten
	1,0 - 4,0	28 "
2. 3.	0,2 - 0,8	11 Minuten
	3,2 - 5,0	25 "

Daraus ist ersichtlich, dass bei der ersten Reaktion die mittlere Dauer der Kontraktionsphase von den angewandten pH-Differenzen unbeeinflusst bleibt. Dagegen dauert bei der 2. und 3. Reaktion die Kontraktionsphase nach Anwendung grosser pH-Differenzen mehr als doppelt so lange, als nach kleinen pH-Veränderungen nach der sauren Seite. Die erwähnte Differenz steht eventuell in Beziehung zu derjenigen zwischen den Mittelwerten der quantitativen Kontraktionsstärke für die gleichen pH-Bereiche. (Tab. 7). Es entspricht nämlich dem grösseren Mittelwert der Kontraktionsstärke der grössere Mittelwert der Kontraktionsdauer.

Vom Beginn der Dilatation nach Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung bis zur maximalen jeweiligen Erschlaffung der Venenringe sind in den einzelnen Versuchen beim ersten Auswaschen 1 - 92 Minuten, im Mittel 34 Minuten verstrichen; beim zweiten und dritten Auswaschen - 13 bis 90 Minuten, im Mittel 37 Minuten. Die Dilatation beginnt ebenfalls, wenn der Kältereiz vollkommen vermieden wird, mit mehr oder weniger steilem Abfall des Hebels, welcher nach ca 10 Minuten in ein langsames weiteres Absinken der Kurve übergeht. In der Dauer der Dilatationsphase besteht zwischen

dem ersten und wiederholten Auswaschen keine wesentliche Differenz; ebenso wird die Dilatationsdauer von der Intensität der pH-Änderung nicht beeinflusst.

Wirkung von sekundärem Phosphat. In drei Versuchen wurde nach Einstellung des Venenpräparates in Ringerlösung vom pH = 7,6 bzw. 7,4 mit Verschiebung der H-Konzentration nach der alkalischen Seite begonnen.

Der Versuch gestaltete sich folgendermassen :

Versuch 1. Beginn mit pH = 7,6. Durch Zusatz von 0,8 ccm sekundären Natriumphosphates wird ein pH = 8,0 erreicht. Nach  $\frac{1}{2}$  Minute erfolgt Dilatation des Venenringes um 0,1 mm = 1,1% seiner anfänglichen Länge. Durch Auswaschen wird die H-Konzentration auf pH = 7,8 gebracht. Sofort einsetzende Kontraktion um 0,4 mm = 4,7%.

Versuch 2. pH = 7,4 . 5 Minuten nach Zusatz von sekundärem Natriumphosphat erfolgt beim pH der Ringerlösung = 8,0 eine langsame anhaltende Erschlaffung des Venenringes um 1,6 mm = 10,5%.

Versuch 3. Beginn des Versuches bei pH = 7,4. Herabsetzung der H-Konzentration der Ringerlösung zu pH = 8,0 durch Zugabe von sekundärem Natriumphosphat ist von langsamer Dilatation des Venenringes um 0,3 mm = 3,6% seiner anfänglichen Länge gefolgt. Weitere 6H-Erniedrigung zu pH = 8,2 ergibt vorübergehende Dilatation um 0,14 mm = 1,75%. Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,4 ist gefolgt von Kontraktion um 0,3 mm = 3,6%. Erneuter Zusatz von 0,5 ccm sekundären Natriumphosphates ändert den pH zu 7,5 und verursacht wieder langsame Dilatation um 0,14 mm = 1,75%. 2 Minuten nach dem darauffolgenden Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,6 setzt eine anfangs rasche, dann langsam verlaufende Dilatation um 1,3 mm = 16,0% ein.

Wir sehen aus den angeführten Versuchen, dass Herab-  
setzung der H-Konzentration der Ringerlösung unter den Wert von  
pH = 7,6 in den drei untersuchten Fällen schwache Dilatation er-  
gibt. Höhere Alkali-Dosen sind nicht verwendet worden, weil es  
uns darauf ankam, möglichst in physiologischen Grenzen zu arbei-  
ten, um die Reaktionen der Venen auf physiologische Schwankungen  
der H-Konzentration festzustellen. Auch scheint es, dass die Wir-  
kung hoher Säure- und Alkalikonzentrationen auf die Blutgefäße,  
speziell auch die Venen, von Adler, Franklin und anderen einge-  
hend genug studiert worden ist.

Wirkung der Phosphat-Ionen. Fleisch (54) hat gefunden,  
dass isolierte Arterienstreifen des Kaaes bei Erhöhung der Phos-  
phatkonzentration von 1/600 auf 1/30 g-Mol. ganz leichte, aber irre-  
versible Kontraktion zeigen. Bei Erhöhung der Phosphatkonzentra-  
tion auf 1/15 g Mol. ist die auftretende Kontraktion eine sehr in-  
tensive. Wenn hingegen die Phosphatkonzentration von 1/600 nur  
auf 1/60 g-Mol. erhöht wurde, sah Fleisch keine deutliche Reaktion  
der Arterienstreifen mehr auftreten. Trotz der hohen Phosphatkon-  
zentration von 1/60 und auch 1/30 g-Mol bewahrten die Gefäßstrei-  
fen ihre volle Reaktionsfähigkeit gegenüber irgendwelchen Reizen.  
Auch bei den künstlichen Durchströmungsversuchen wurde von Fleisch  
gar keine schädigende Wirkung der relativ hohen Phosphatkonzen-  
trationen (bis zu 1/100 g-Mol) wahrgenommen. Der dilatatorische  
Effekt der OH-Steigerungen trat bei diesen Phosphatkonzentrationen  
regelmässig prompt auf und blieb unbeeinflusst davon, ob die Phos-  
phatkonzentration der sauren Durchströmungsflüssigkeit gleich  
gross war wie in der alkalischen oder geringer.

Wie bereits eingangs erwähnt, habe ich zwecks Erhöhung der H-Konzentration der Ringerlösung in einem Teil der Versuche  $1/6$  g -Mol primäre Natriumphosphat-Lösung verwendet, in einem anderen Teil  $mol/3$  Salzsäure-Lösung. Die Reaktion der Venen zeigte sich qualitativ und quantitativ unabhängig davon, welche Säure für gleich grosse OH-Steigerung benutzt worden war. Es könnte hierdurch bereits als erwiesen gelten, dass die verwendeten Steigerungen der Phosphatkonzentration die isolierten Venenstreifen nicht beeinflussen. Um eine Beeinflussung mit Sicherheit ablehnen zu können, wurde in 2 Versuchen die Phosphatkonzentration der Ringerlösung bei gleichbleibendem pH derselben gesteigert.

Diese Versuche gestalteten sich folgendermassen :

Versuch 4. Der Venenring ist in Ringerlösung vom pH = 7,4 und der von Fleisch für dieselbe angegebene Phosphatkonzentration von  $1/300$  g-Mol eingehängt. Die Kurve verläuft annähernd horizontal. Zu den im Versuchsgefäss enthaltenen 30 ccm Ringerlösung mit  $1/300$  g-Mol Phosphat werden 2,0 ccm vorgewärmter Natriumphosphat-Pufferlösung vom pH = 7,4 und mit einer Phosphatkonzentration von  $1/60$  g-Mol zugesetzt. Es resultiert eine Phosphatkonzentration von  $1/300 + 1/900$  g-Mol (= 2 ccm  $1/60$  g-Mol 15-fach verdünnt) =  $1/225$  g-Mol, von welcher der Venenring unbeeinflusst bleibt. Der nach einiger Zeit erfolgende Zusatz von 0,35 ccm  $mol/3$  HCl verursacht dagegen langdauernde Kontraktion um rund 5 mm = 64%,

Auch 2 Circulärstreifen verschiedener Venae cephalicae blieben unter genau analogen Versuchsbedingungen von alleiniger Steigerung der Phosphatkonzentration vollkommen unbeeinflusst.

Den Steigerungen der Phosphatkonzentration bis zu  $1/225$  g-Mol kommt demnach keine Wirkung auf die isolierten Venenringe zu.

Die zum Zweck der  $\text{OH}^-$ -Steigerung in den Versuchen verwendeten Mengen primärer Natriumphosphat-Lösung betragen in der Mehrzahl der Fälle 0,1 bis 0,2 ccm einer 1/6 g-Mol Lösung, wodurch die Phosphatkonzentration der Ringerlösung zu 1/250 bis 1/225g-Mol erhöht wurde.

Zum Schluss seien noch einige besondere Beobachtungen erwähnt. In manchen Kurven (Abb. Ia, IIa,b,c; Va,XVa) fällt es auf, dass der Kontraktion auf  $\text{OH}^-$ -Erhöhung eine kleine rasch vorübergehende Dilatation des Venenringes vorausgeht. Diese Dilatation fällt zeitlich in die ersten 1 - 2 Minuten nach dem Säurezusatz, beträgt Bruchteile eines Millimeters und zeichnet sich durch gleich raschen Abfall wie nachherigen Anstieg der Kurve aus, welche in den charakteristischen Fällen eine kleine abwärts gerichtete Zacke aufweist. Der ansteigende Schenkel dieser Zacke geht ununterbrochen in die Kontraktionsphase über. Dieselbe Beobachtung wurde auch in der Vena cephalica gemacht (Abb. XIV a). Eine Erklärung für diese Erscheinung konnte aus den Versuchen nicht gewonnen werden. Auch Franklin (61) bemerkt, dass bei Zusatz grosser Säuredosen die isolierte Vena mesenterica des Schafes leichte Erschlaffung gefolgt von starker Kontraktion zeigt.

Rhythmische Kontraktionen. In einigen Fällen wurden rhythmische Kontraktionen der Vena saphena verzeichnet. Den Veränderungen der H-Konzentration gegenüber verhielten sich dieselben wie folgt.

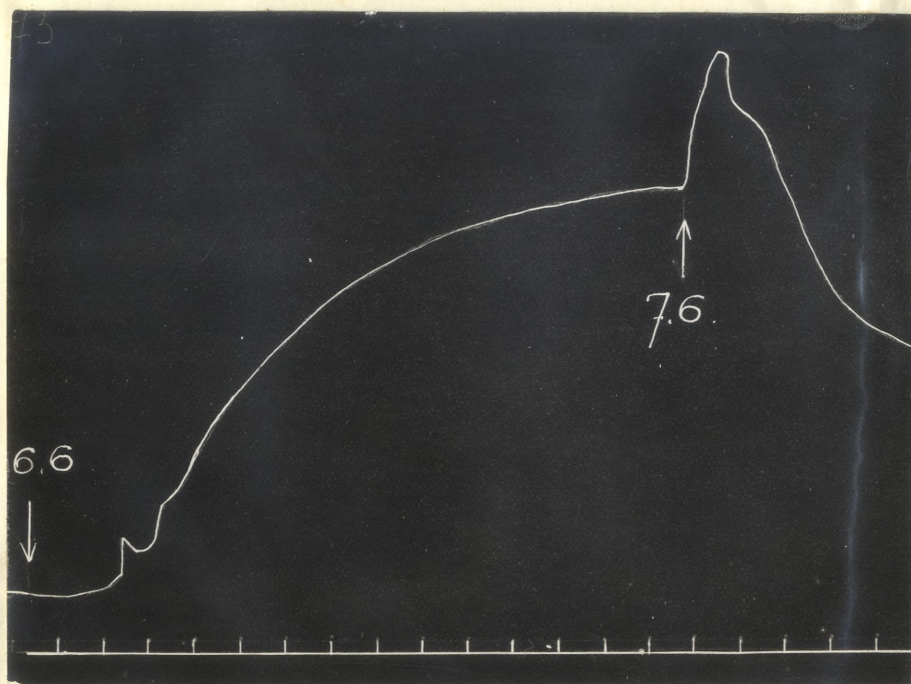
Abbildung XVIII a und b. Beginn des Versuches bei  $\text{pH} = 7,6$ . Erhöhung der H-Konzentration auf  $\text{pH} = 6,6$  erzeugt kräftige Kontraktion des Venenringes. Nach dem Auswaschen der sauren Lösung

bei 7,6 erfolgt mässige Erschlaffung, darauf Einsetzen von <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen. Die einzelnen Ausschläge derselben betragen 1, 3-5, 2 mm = 13 - 52% der anfänglichen Länge des Venenstreifens; dem aufsteigenden Schenkel mancher der <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen sind 1 - 3 kleinere Kontraktionen von 0,7 - 2,1 mm (7-21%) superponiert. Die Dauer einer grossen <sup>h</sup>rythmischen Kontraktion vom Beginn des Hebelanstieges bis zur Beendigung des Abfalles beträgt 4 - 9 Minuten; die Frequenz der kleinen superponierten Kontraktionen ist 1 - 3 Kontraktionen pro Minute. - Auf die zweite nicht abgebildete <sup>h</sup>pH-Steigerung zu pH = 6,6 erfolgt Dilatation des Venenringes und Sistieren der <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen. Nach abermaligem Auswaschen treten bei pH = 7,6 wieder vereinzelt <sup>h</sup>rythmische Kontraktionen auf, welche auch bei den folgenden <sup>h</sup>pH-Verschiebungen zu 7,4 und 7,8 bestehen bleiben.

Abbildung XIX. Beginn des Versuches bei <sup>h</sup>pH = 7,6. Erhöhung der H-Konzentration zu pH = 7,3; der schon vorher im Ansteigen begriffene Venentonus steigt weiter; etwas später setzen <sup>h</sup>rythmische Kontraktionen des Venenringes ein, welche der ansteigenden Hauptkurve superponiert sind. Die einzelnen <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen erreichen 1,3 - 3,8 mm Höhe (10,8 - 30,9% der Steifenlänge) und haben eine Dauer von 1 - 3 Minuten. Auf Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,6 reagiert der Venenring mit Dilatation und Sistieren der <sup>h</sup>Rythmik. Letztere tritt im weiteren nicht abgebildeten Verlauf gleichzeitig mit einer geringen Kontraktion wieder auf, nachdem die H-Konzentration zu pH = 7,4 erhöht wurde. Beim Wiedererscheinen sind die Ausschläge der <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen grösser (1,6 -

-5,9 mm), erfolgen aber seltener, in Zwischenräumen bis zu 10 Minuten, und gleichen im Uebrigen den <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen der Abb. XVIII. Beim Übergang zu pH = 7,6 erfolgt wieder Dilatation des Venenringes und Sistieren der <sup>h</sup>rhythmischen Kontraktionen; letztere erscheinen wiederum nach der dritten c/H-Erhöhung zu pH = 7,2 - gleichzeitig mit einer Tonuszunahme des Venenringes.

Abbildung XX. Beginn des Versuches bei pH = 7,4. Erhöhung der H-Konzentration zu pH = 7,2 verursacht alsbald Kontraktion des Venenringes, darauf <sup>h</sup>rythmische Kontraktionen desselben ~~es~~ von 1,3 bis 2,7 mm (16,1 - 33,9%). Erhebung über das Niveau der Hauptkurve. Die einzelnen <sup>h</sup>rythmischen Kontraktionen folgen einander in Abständen von 2 - 3 Minuten. Das nicht abgebildete Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,6 verursacht anfänglich keine Änderung von Tonus resp. <sup>h</sup>Rythmus. Nach Wiederholung des Auswaschens erfolgt bei gleichbleibendem pH der Ringerlösung Erschlaffung der Vene und Sistieren des <sup>h</sup>Rythmus.



Abbild. XVIII a. V.saphena. Beginn mit pH = 7,6. Beim Pfeil 6,6 erfolgt Zusatz von 1,0 ccm primärer Natriumphosphatlösung; bei 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken 5 Min. 9-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XVIII b.

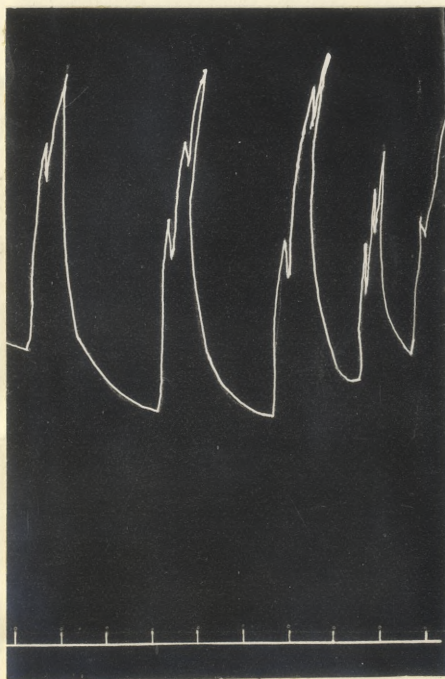


Abb. XVIII b. Fortsetzung der Kurve v. XVIII a. Rythm. Kontraktionen. Zeitmarken und Hebelvergrößerung wie in XVIII a.

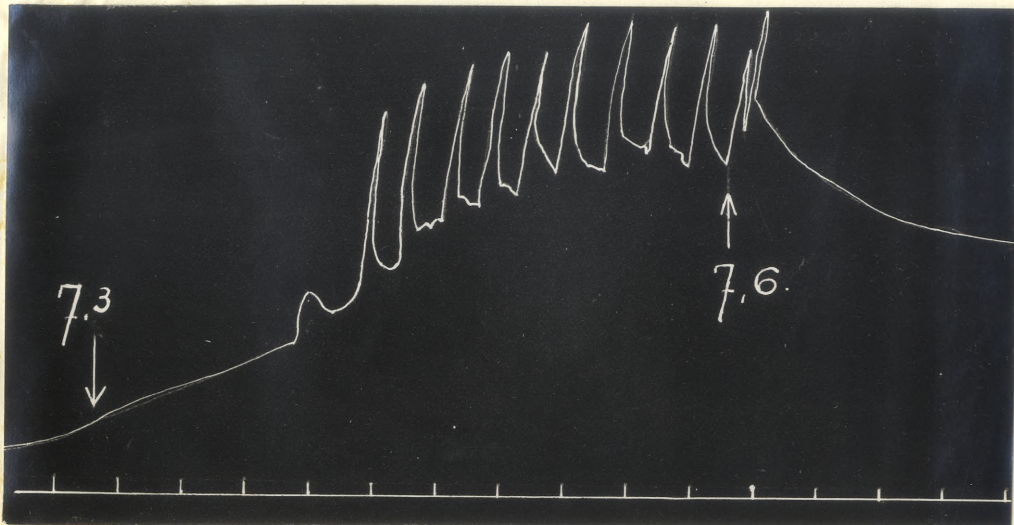
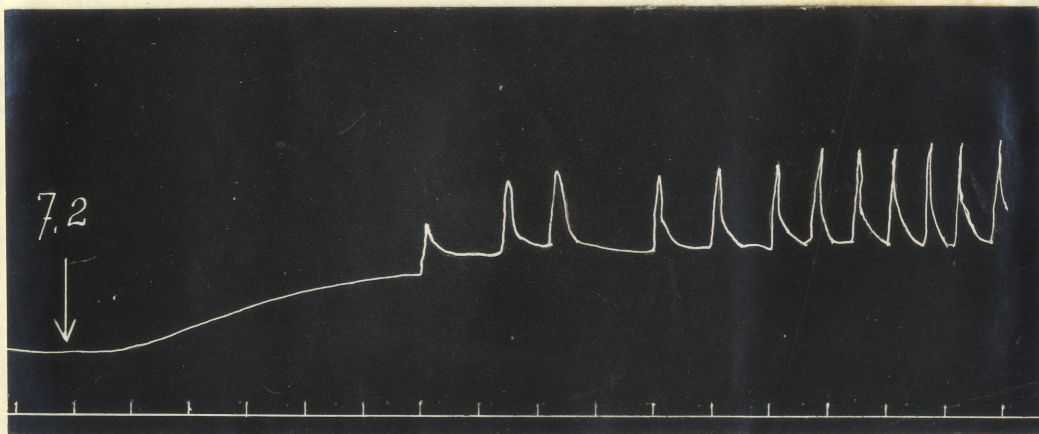


Abb. XIX. V. saphena. Beginn mit pH = 7,6. Beim Pfeil 7,3 erfolgt Zusatz von 0,3 ccm primärer Na-Phosphatlösung; bis 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitsmarken 5 Min. , 7-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XX.



Abbild. XX. V. saphena. Beginn mit pH = 7,4. Beim Pfeil 7,2 erfolgt Zusatz von 0,2 ccm primärer Na-Phosphatlösung; Zeitsmarken 5 Minuten, 7-fache Hebelvergrößerung.

Noch in drei weiteren Versuchen wurden rhythmische Kontraktionen der circulären Streifen der Vena saphena beobachtet. In diesen Versuchen kam es vor, dass bei gleichbleibendem pH der Ringerlösung der Tonus der Venen Schwankungen zeigte. Dabei war jedesmal eine Tonuszunahme von rhythmischen Kontraktionen begleitet; hingegen sistierte die Rhythmik konstant während eines Tonusabfalles.

Aus den angeführten Versuchen ist ersichtlich, dass rhythmische Kontraktionen der Vena saphena bei verschiedenem pH der Ringerlösung auftreten können; so zum Beispiel bei  $\text{pH} = 6,8$ ;  $7,0$  bis  $7,6$  incl. und  $7,8$  - also sowohl bei schwach saurer und neutraler, als auch bei alkalischer Reaktion. Sie erscheinen jedoch immer im aufsteigenden oder horizontalen Verlauf der Kurve, niemals während des Abfalles derselben. Wir schliessen daraus, dass die rhythmischen Kontraktionen der Venenringe unabhängig sind von der H-Konzentration ihrer Umgebung. Massgebend für ihr Auftreten und Sistieren ist lediglich der jeweilige Tonuszustand der Venenringe. In dem Sinne ist auch die Aussage von Franklin (61) und Roncato(154) zu verstehen, welche angeben, dass Einflüsse, welche den Venentonus steigern, befähigt sind rhythmische Kontraktionen der Venen hervorzurufen, während diejenigen Agenzien, die den Tonus herabsetzen, auch die rhythmischen Spontankontraktionen der Venen sistieren.

Adrenalin - Reizschwelle. Schliesslich wurde noch die geringste Adrenalin-Konzentration bestimmt, welche eine kontraktionserregende Wirkung auf die Vena saphena ausübt, und als solche eine Adrenalin-Konzentration von  $1 : 100$  Millionen gefunden.

Bei dieser Konzentration erfolgte in einem Versuch sofortige Kontraktion des Venenringes um 2,7 mm = 17,3% seiner anfänglichen Länge, während schwächere Konzentrationen stets wirkungslos blieben. In einem anderen Versuch war Adrenalin auch in Konzentration von 1 : 100 Millionen wirkungslos, und erst bei 1 : 80 Millionen erfolgte eine schwache Kontraktion um 0,4 mm = 4,6%.

Wurde nach Abklingen der Adrenalin-Kontraktion die H-Konzentration der Ringerlösung erhöht, so erfolgte in keinem Falle eine Reaktion auf die pH-Änderung.

#### Vena cephalica.

Es wurden 26 circulare Streifen der Vena cephalica untersucht; sämtliche Venen waren frisch, das heisst, sie waren sofort nach dem Tode des Tieres entnommen und ins Institut transportiert worden, wo sie sogleich zur Verwendung kamen. Von diesen 26 Venenringen reagierten 21 auf Änderung der H-Konzentration der Ringerlösung, während 5 Venen überhaupt nicht reagierten, vielleicht infolge Überdehnung oder sonstiger Schädigung des Präparates.

Von den 21 reaktionsfähigen Venen reagierten auf Erhöhung der pH 18 Präparate mit einmaliger oder wiederholter Kontraktion, die übrigen 3 mit Dilatation.

Insgesamt wurden an den 26 untersuchten Venen bei Erhöhung der H-Konzentration folgende Reaktionen erhalten :

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

V. cephalica	Kontraktion	fragliche Kontraktion	Dilatation	Keine Reak.
1. Reaktion	15 = 44%	9 = 27%	7 = 20%	3 = 9%
2. "	7 = 33%	2 = 10%	6 = 28%	6 = 28%
3. "	2 = 50%	-	-	2 = 50%
Summe:	24 = 41%	11 = 19%	13 = 21%	11 = 19%

Wir stellen fest, dass vor dem ersten Auswaschen auf oH-Steigerung in 44% aller Fälle sichere Kontraktion der Vena cephalica erfolgt; rechnet man auch die sogenannten fraglichen Kontraktionen, das heisst diejenigen Kontraktionen, welche später als 10 Minuten nach der Säureapplikation beginnen, mit, - so erhält man in 71% der oH-Steigerungen als Reaktion darauf Kontraktion der Venenringe. Bei Wiederholungen der oH-Erhöhung nach vorausgegangenem Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung erscheinen die Säurekontraktionen seltener.

Bei Verschiebung des pH von sauer zu alkalisch durch Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,4 resp. 7,6 oder Zusatz von sekundärem Natriumphosphat verhielten sich die Venen wie folgt:

Tabelle 15.

pH -Änderung von sauer zu alkalisch.

V. cephalica.	Kontraktion	fragliche Dilatation	Dilatation	keine Reakt.
1. Auswaschen	2+1? = 6+3%	5 = 16%	18 = 56%	6 = 19%
2. "	2+1? = 20+10%	-	5 = 50%	2 = 20%
Summe:	4+2? = 9+5%	5 = 12%	23 = 55%	8 = 19%

Wir sehen, dass Herabsetzung der H-Konzentration in 55% aller Fälle Dilatation der Vena cephalica verursacht; die Dilatation

V. Cephalica - Summe der Resultate bei pH-Verschiebung von 7,6 resp. 7,4 zu sauer.

pH-Diff.	0,1			0,2			0,4			0,6			0,8			1,0			1,2			1,4			1,8			2,6			2,8			3,2			4,0			4,3			4,4			5,0					
	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D	K	O	D						
1.Reakt.	4	1		5				2				3		1	1					2	1				1			1			1	1								1											
	5?			3?			1?																																												
2.Reakt.	2				2	5	1	1		1	1						2											1				1								1			1								
				2?																																															
3.Reakt.							1	1																																			1			1					
Summe	6	1		5	2	5	2	4		1	1	3				1	1					2	2	1				1			1			1			1			1			1	1		1					
	5?			5?			1?																																												

pH-Diff. 0,1 bis 5,0				
Reakt	K	K ?	O	D
1.	15=44%	9=26%	3=9%	7=23%
2.	7=33%	2=9%	6=29%	6=29%
3.	2=50%	-	2=50%	-
Summe	24=41%	11=19%	11=19%	13=22%

tritt angenähert gleich, häufig nach dem ersten Auswaschen ein (in 56%), wie nach dem zweiten (50%).

Grösse der pH-Änderung. Die pH-Differenz von alkalisch zu sauer betrug in den einzelnen Versuchen 0,1 bis 5,0. Die Verteilung der Kontraktionen auf die einzelnen pH-Differenzen betreffend ist zu bemerken, dass bei der ersten pH-Steigerung relativ am meisten Kontraktionen auf die pH-Differenz von 0,2 fallen, nämlich 5 Kontraktionen und 3 fragliche (verspätete) Kontraktionen bei keinem Versager; bei der zweiten Reaktion sind die Versager seltener bei den grossen pH-Differenzen = 3,2 bis 4,4 (siehe Tabelle 16).

Bei Verteilung der Reaktionen der Vena cephalica auf die kleineren und grossen pH-Steigerungen ergibt sich, das in Tabelle 17 dargestellte Bild:

T a b e l l e 17.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

V. cephalica	pH-Differ.	Kontrakt.	fragl. Kontrakt.	Dilatat.	keine Reakt.
1. Reaktion:	0,1 = 0,8 1,0 - 4,0	9 = 36% 6 = 57%	9 = 36% -	4 = 16% 3 = 33%	3 = 12% -
2. Reaktion:	0,1 - 0,8 1,0 - 4,4	4 = 27% 3 = 50%	2 = 13% -	5 = 33% 1 = 17%	4 = 27% 2 = 33%
3. Reaktion:	0,4 4,4 - 5,0	1 = 50% 1 = 50%	- -	- -	1 = 50% 1 = 50%
Summe:		24 = 41%	11 = 19%	13 = 21%	11 = 19%

Die dilatatorische Wirkung der pH-Herabsetzung kommt beim ersten Auswaschen relativ am deutlichsten zum Vorschein bei pH-Differenzen von sauer zu alkalisch um 0,1 bis 0,4<sup>\*)</sup>, während der mittlere Bereich von 0,5 bis 1,0 (incl.) pH-Differenz unsichere Resultate gibt. (Tabelle 18). Bei Verschiebung der Reaktion der

<sup>\*)</sup> einerseits und andererseits bei den grossen pH-Verschiebungen um 1,4-4,4,

V. cephalica - Summe der Resultate bei pH-Verschiebung von sauer zu 7,4 resp. 7,6.

pH-Diff.	0,1		0,2		0,4		0,5		0,6		0,8		1,0		1,4		1,8		2,2		2,4		3,2		3,9		4,4			
	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D	K	D
1. Ausw.		2		1 5		2 3?		1 1		1 3 2		1 2? 1?				1		1		1		1		1				1		1
2. Ausw.										1				2 1 2										1						2
Summe		2		1 5		2 3?		1 1		1 4 2		1 1? 2? 1?		2 1 2		1		1		1		1		1				1		3

	pH-Diff. 0,1 bis 4,4				
	K	K?	0	D	D?
1. Ausw.	2=6%	1=3%	6=19%	18=56%	5=16%
2. Ausw.	2=20%	1=10%	2=20%	5=50%	-
Summe	4=9%	2=5%	8=19%	23=55%	5=12%

Ringerlösung von sauer zu alkalisch ist die Verteilung der Reaktionen der Vena cephalica auf kleinere und grosse pH-Differenzen folgende:

T a b e l l e 19.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

v. cephalica.	pH-Differ.	Kontrakt.	fragl. Dilatat.	Dilatat.	keine Reakt.
1. Auswaschen	0,1 - 0,8	1 = 4%	5 = 21%	12 = 50%	6 = 25%
	1,0 - 4,4	1+1? = 12+12%	-	6 = 75%	-
2. Auswaschen	0,6 - 0,8	1? = 50%	-	-	1 = 50%
	1,0 - 4,4	2 = 25%	-	5 = 63%	1 = 12%
Summe:		4 + 2?	5	23	8

Die schwache <sup>nKende</sup> Wirkung der mittleren pH-Verschiebungen um eine Differenz von 0,5 bis 0,8, welche sich bei Aciditätssteigerung wie auch bei Herabsetzung bemerkbar macht, ist die Ursache, dass in den obigen Zusammenstellungen die jeweilige Wirkung der kleineren pH-Verschiebungen unsicherer erscheint als diejenige der grossen.

Quantitative Verhältnisse der Kontraktion und Dilatation. Die nach der ersten pH-Erhöhung erfolgten Kontraktionen der Vena cephalica betragen in den einzelnen Fällen 0,1 bis 8,1 mm bzw. 1,4 bis 54,2% der anfänglichen Länge des Gefässringes, im Mittel 2 mm = 17%; die nach dem zweiten und dritten Säurezusatz aufgetretenen Kontraktionen erreichen 0,05 - 4,4 mm = 1 - 55,4% Ausschlag, im Mittel 1,2 mm bzw. 11,7%. Wir sehen, dass die Einzelwerte sich annähernd in den gleichen Grenzen bewegen, während der Mittelwert des Kontraktionsausmasses bei der ersten pH-Steigerung denjenigen der folgenden übertrifft. Von den Einzelwerten ist noch zu beto-

nen, dass in keinem der Versuche die nach vorangegangenen Auswaschen bei erneuter pH-Steigerung aufgetretene Kontraktion quantitativ stärker ausgefallen ist, als die beim ersten Säurezusatz stattgehabte.

Bei Berechnung getrennter Mittelwerte der Kontraktionsstärke für die kleinen und grossen pH-Differenzen von alkalisch zu sauer sowie der zugehörigen mittleren Fehler werden die in Tabelle 20 eingetragenen Resultate erhalten.

T a b e l l e 20.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

V.cephal.	pH-Differ.	Mittelw.d. Kontrakt.- Stärke in mm	m	2m	Mittelw. d.Kontrakt- Stärke in%	m	2m
1. Reakt.	0,1-0,2	1,2	0,4	0,8	11,3	3,7	7,4
	1,0-4,0	3,2	1,0	2,0	25,6	8,2	16,4
2.u. 3.	0,1-0,6	0,4	0,1	0,2	3,9	1,0	2,0
	3,2-5,0	2,2	0,8	1,6	21,5	5,8	11,6

Die Zahlen der Tabelle 20 zeigen, dass der Mittelwert der Kontraktionsstärke bei Anwendung grosser pH-Differenzen den anderen mehr als um das Doppelte übertrifft; wegen der starken Schwankungen sind die Werte jedoch nicht mit Sicherheit als verschieden zu betrachten.

In Kurve a) der Abbildung XXI sind die Mittelwerte der Kontraktionsstärke entsprechend den zugehörigen pH-Differenzen von alkalisch zu sauer eingetragen, unter ausschliesslicher Berücksichtigung der Einzelwerte der ersten Reaktion. Die Kurve beginnt mit einem Gipfel von 13,7% bei der pH-Differenz = 0,1, also bei der resultierenden H<sup>+</sup>-Konzentration der Ringerlösung vom pH = 7,3; bei 0,2

# V. cephalica

Kurve: a

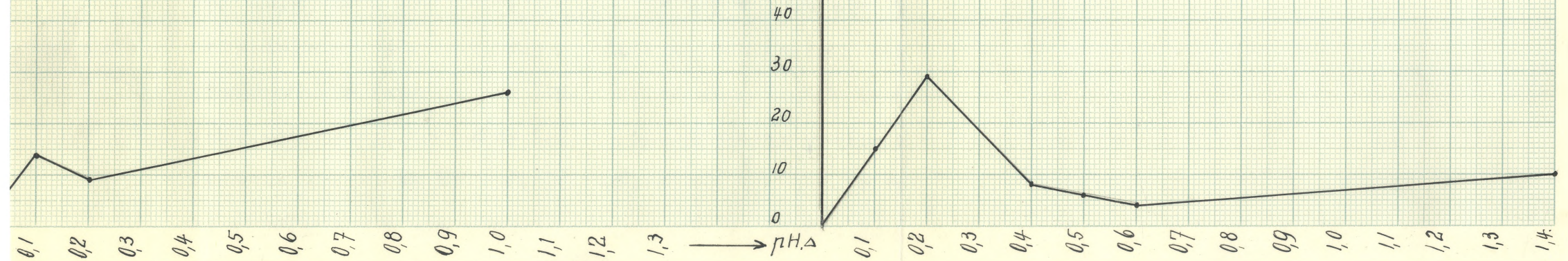
Kurve: b

1. Reaktion nach cH-Steigerung.

1. Reaktion nach cH-Herabsetzung.

Mittlere  
Dilat.-Stärke  
in %

Mittlere  
Dilat.-Stärke  
in %



seiner anfänglichen Länge . Im Moment, wo die Kontraktionsphase ihren Höhepunkt erreicht hat, wird mittels der gleichen Säuredosis die H-Konzentration wiederum um  $\text{pH} = 0,1$  erhöht. Die Vene kontrahiert sich bei dem jetzt bestehenden  $\text{pH} = 7,2$  der Ringerlösung um weitere  $0,4 \text{ mm} = 3,8\%$ .

Abbildung XXIII. Zwei Venenringe sind in Ringerlösung vom  $\text{pH} = 7,6$  eingespannt. Bei  $7,4$  erfolgt Zusatz von  $0,1 \text{ ccm mol/3 HCl}$ -Lösung, welcher sofortige Kontraktion der Venen um  $1,9 \text{ mm} = 19\%$  bzw.  $0,5 \text{ mm} = 4,7\%$  verursacht. Im Moment, wo die Kontraktion zurückzugehen beginnt, wird durch Wiederholung derselben Säuregabe bei  $\text{pH} = 7,2$  der Ringerlösung weitere Kontraktion der Venen um  $1,1 \text{ mm} = 11\%$  bzw. um  $1 \text{ mm} = 9,4\%$  erreicht.

Abbildung XXII a.

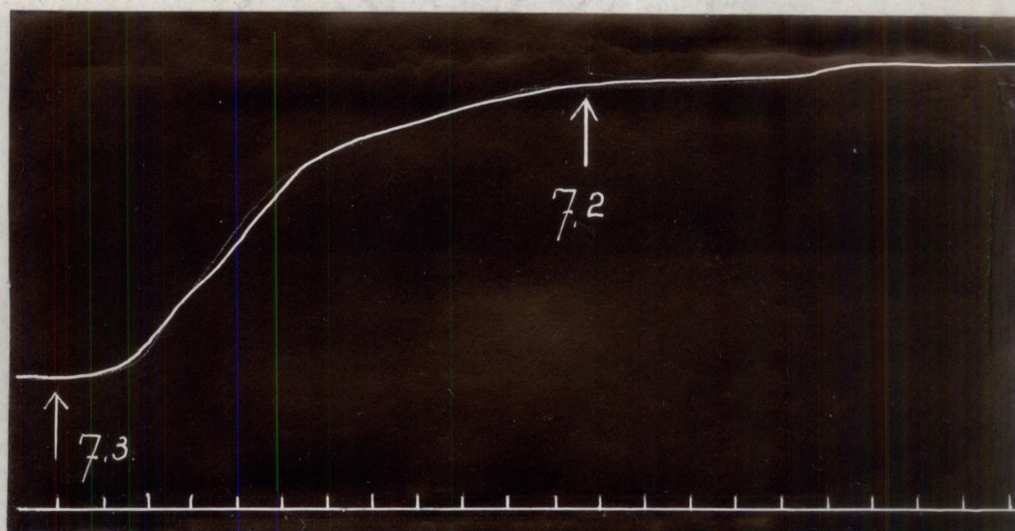
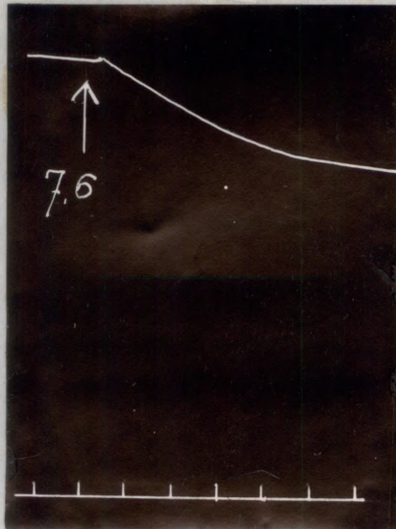


Abb. XXII a. V. cephalica. Beginn mit  $\text{pH} = 7,4$ . Bei  $7,3$  erfolgt Zusatz von  $0,05 \text{ ccm mol/3 HCl}$ -Lösung; bei  $7,2$  Wiederholung derselben Säuredosis. Zeitmarken 5 Minuten, 9-fache Hebelvergrößerung.



Abbild. XXIIb. Fortsetzung der Kurve von XXIIa. Bei 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung. Zeitmarken und Hebelvergrößerung wie in XXII a.

Abbildung XXIII.

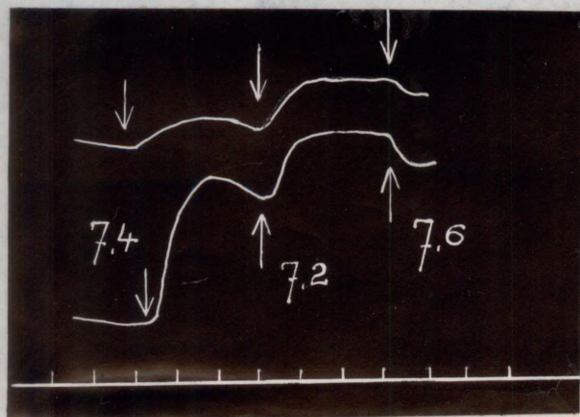


Abb. XXIII. 2 Circularstreifen verschiedener Venae cephalicae. Beginn mit pH = 7,6. Bei 7,4 Zusatz von 0,1 ccm mol/3 HCl-Lösung; bei 7,2 Wiederholung desselben Säurezusatzes. Zeitmarken 5 Min., oben 6-fache, unten 9-fache Hebelvergrößerung. Bei 7,6 - Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung.

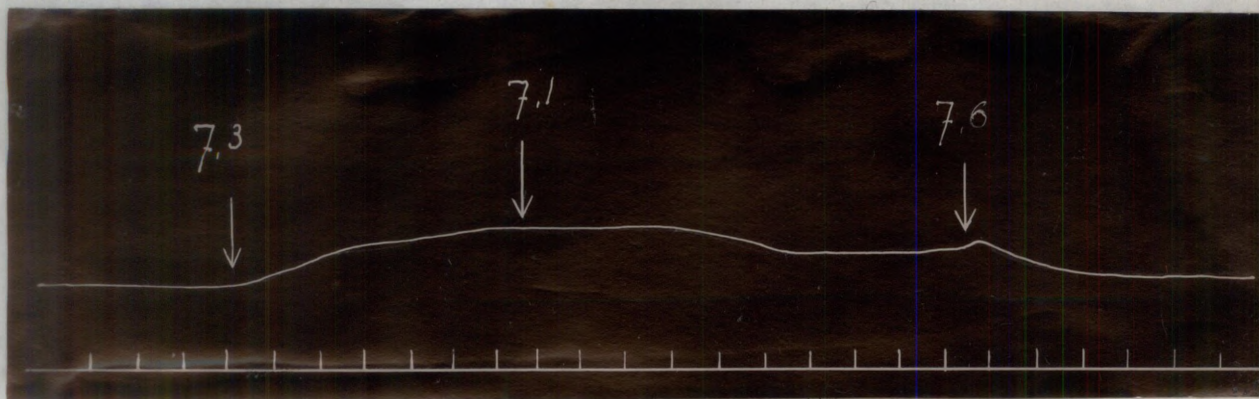


Abb. XXIV. V. cephalica. Beginn mit pH = 7,4. Beim Pfeil 7,3 erfolgt Zusatz von 0,05 ccm Mol/3 HCl-Lösung; bei 7,1 Wiederholung derselben Sauredosis; bei 7,6 Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung-. Zeitmarken 5 Minuten, 6-fache Hebelvergrößerung.

Abbildung XXIV. Beginn des Versuches mit Ringerlösung vom pH = 7,4. pH-Steigerung um 0,1 pH-Differenz mittels Zusatz von 0,05 ccm mol/3 HCl-Lösung ist von Kontraktion des Venenringes um 1 mm = 13% seiner anfänglichen Länge gefolgt. Anschliessende weitere pH-Erhöhung um pH = 0,2 ergibt bei dem pH = 7,1 der Ringerlösung Kontraktion der Vene um 0,15 mm = 1,9%.

Versuch 5. Auf die erste pH-Steigerung von 7,4 zu 7,0 war nach 50 Minuten Kontraktion des Venenstreifens um 5 mm = 47% eingetreten, während weitere Erhöhung der H-Konzentration zu pH = 6,8 nach 19 Minuten von Kontraktion um 0,5 mm = 4,8% gefolgt ist.

Versuch 6. pH-Verschiebung um 0,1 von pH = 7,4 zu 7,3 ergibt sofortige Kontraktion der Vene um 0,1 mm = 1,4% der Streifenlänge; weitere pH-Steigerung um denselben Betrag zu pH = 7,2 - nach 13 Minuten Kontraktion um 1,9 mm = 27%.

Wir sehen daraus, dass eine gewisse, wenn auch nicht gesetzmässige und mathematisch bestimmtere Beziehung zwischen Kontrak-

tionsstärke und Aciditätsgrad resp. pH-Differenz sicherlich besteht, da selbst während bestehender starker Säure-Kontraktion weitere pH-Steigerung imstande ist, eine weitere Tonuszunahme des Venenringes zu veranlassen (Abb. XXIIa).

Quantitative Verhältnisse der Dilatation. Die Einzelwerte der Dilatationsstärke der Venenringe nach Übergang von saurer Ringerlösung zu einer solchen mit geringerer H-Konzentration, betragen beim ersten Auswaschen 0,07 mm bis 8,0 mm gleich 0,6 bis 88,9% der anfänglichen Länge derselben, im Mittel 1,6 mm = 14,7%; nach dem zweiten Auswaschen wurden Werte von 0,15 - 2,0 mm = 1,4 - 11,8%, im Mittel 0,9 mm = 7,4% verzeichnet. Wir sehen, dass sowohl Einzel- als Mittelwerte der Dilatation nach der ersten pH-Herabsetzung grösser sind, als nach der zweiten. Die Dilatationsmittelwerte der kleineren und grossen pH-Differenzen von sauer zu alkalisch verhalten sich zueinander wie in Tabelle 21 dargestellt :

T a b e l l e 21.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

V.cephal.	pH-Differenz	Mittelw. d. Dilatationsstärke in mm.	m	2 m	Mittelw. d. Dilatationsstärke in %	m	2m
1. Auswasch.	0,1 - 0,6	1,6	0,6	1,2	16,8	6,0	12,0
	1,4 - 4,4	1,4	0,9	1,8	9,6	6,1	12,2
2. "	1,0 - 4,4	0,9	0,3	0,6	7,4	1,8	3,6

Die kleinen Differenzen der drei Mittelwerte fallen in den Fehlerbereich. Ein Vergleich mit den, denselben pH-Bereichen entsprechenden Mittelwerten der Kontraktionsstärke (Tabelle 20) zeigt

dass den grösseren Mittelwerten der Kontraktionsstärke die kleineren der Dilatationsstärke entsprechen. Wir schliessen daraus, dass wie für die Vena saphena die bei hoher H-Konzentration erfolgenden Kontraktionen weniger sicher und vollkommen reversibel sind, als die nach kleinen cH-Steigerungen erfolgten. Beispiele hierfür bieten die Abbildungen I b, <sup>XIV</sup>~~VIII~~ b, XV b.

In Kurve b der Abbildung XXI sind die Mittelwerte der Dilatation entsprechend den einzelnen verschieden grossen pH-Differenzen von sauer zu alkalisch eingetragen. Der Gipfel der Kurve (28,8% fällt auf die pH-Differenz von 0,2. Darauf fällt die Kurve mit zunehmender Grösse der pH-Differenz ab, um im Bereiche der grossen Differenzen von 1,4 bis 4,4 wieder etwas anzusteigen. Demnach gleicht diese Kurve im Anfang ihres Verlaufes der Dilatationskurve der Vena saphena.

Die dilatatorische Wirkung der cH-Herabsetzung tritt bereits bei einer pH-Differenz von 0,1 von sauer zu alkalisch ein. Abb. XXV a zeigt, wie 2 Circulärstreifen verschiedener Venae cephalicae bei der genannten pH-Differenz, nämlich beim Übergang von Ringerlösung mit pH = 7,3 zu solcher vom pH = 7,4 sich rund um 1,4 mm = 14,6% ihrer anfänglichen Länge dilatieren.

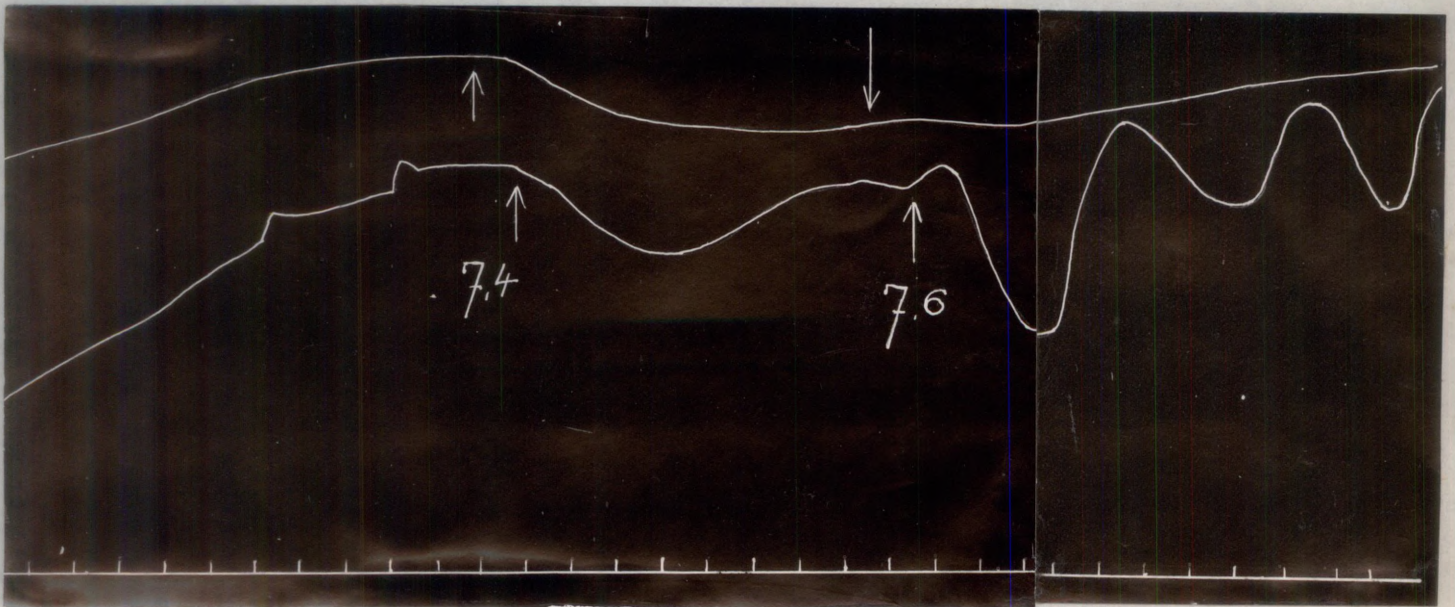


Abb. XXV. 2 Circularstreifen verschiedener Venae cephalicae. Nach dem Übergang vom pH = 7,4 zu 7,3 war der am Anfang der Kurve sichtbare Tonusanstieg erfolgt. Bei den Pfeilen 7,4 und 7,6 wird mit Ringerlösung von dem genannten pH ausgewaschen. Zeitmarken 5 Minuten; oben 6-fache, unten 9-fache Hebelvergrößerung.

Demnach ist die Vena cephalica sowohl Steigerung als auch Herabsetzung der H'-Konzentration gegenüber gleich empfindlich.

Latenzzeit. Wie bei der Vena saphena wurden auch hier nur diejenigen Reaktionen als positiv angenommen, welche nicht später als 10 Minuten nach  $\text{OH}$ -Steigerung resp. Herabsetzung auftraten; diejenigen Reaktionen, welche eine längere Latenzzeit aufweisen, werden als fragliche bezeichnet, weil sie eventuell spontane Änderungen des Venentonus darstellen. Der Mittelwert aus den Latenzzeiten sämtlicher nach Säurezusatz erfolgter Kontraktionen beträgt für die erste  $\text{OH}$ -Steigerung 3,4 Minuten, für die zweite - 4,5 Min.; der Mittelwert der Latenzzeiten aller Dilatationen infolge Herabsetzung der H'-Konzentration für das erste Auswaschen 2,6 Minuten, für das zweite - 2 Minuten. Eine gesetzmässige Abhängigkeit der

Latenzdauer von der Grösse der verwendeten pH-Differenz ist nicht zu konstatieren; nur bei Herabsetzung des Aciditätsgrades um pH-Differenzen von 2,2 bis 4,4 beträgt die Dauer der Latenz weniger als 1 Minute.

Vergleicht man die den verschiedenen pH-Differenzen entsprechenden Mittelwerte der Latenzzeit, so findet man für die Kontraktion auf  $\text{OH}^-$ -Erhöhung den kleinsten Wert von rund 2 Minuten der pH-Differenz von 0,2 entsprechend.

Die Differenz zwischen der mittleren Latenzzeit der Kontraktionen nach kleinen und grossen  $\text{OH}^-$ -Steigerungen ist unbedeutend beim ersten Säurezusatz; bei der zweiten und dritten  $\text{OH}^-$ -Erhöhung beträgt die Latenzdauer für die Kontraktionen nach kleinen pH-Differenzen im Mittel das Doppelte der bei grösseren pH-Differenzen beobachteten mittleren Latenzzeit. Zur Illustration des Gesagten dient Tabelle 22.

T a b e l l e 22.

<i>V. cephalica.</i>	pH-Differenz von alkalisch zu sauer.	mittlere Latenzzeit der Kontraktion.
1. Reaktion:	0,1 - 0,2 1,0 - 2,4, 4,0	2,9 Minuten 3,2 "
2. u. 3.	0,1 - 0,6 3,2 - 5,0	5,6 " 2,5 "

Das Minimum der mittleren Latenzzeit der Dilatation nach Herabsetzung der  $\text{H}^+$ -Konzentration liegt sowohl für die erste, als zweite pH-Verschiebung von sauer zu alkalisch bei den grossen pH-Differenzen von 2,2 bis 4,4 und beträgt weniger als 1 Minute. Dabei verhalten sich die mittleren Latenzzeiten der verschiedenen grossen pH-Differenzen zueinander folgendermassen :

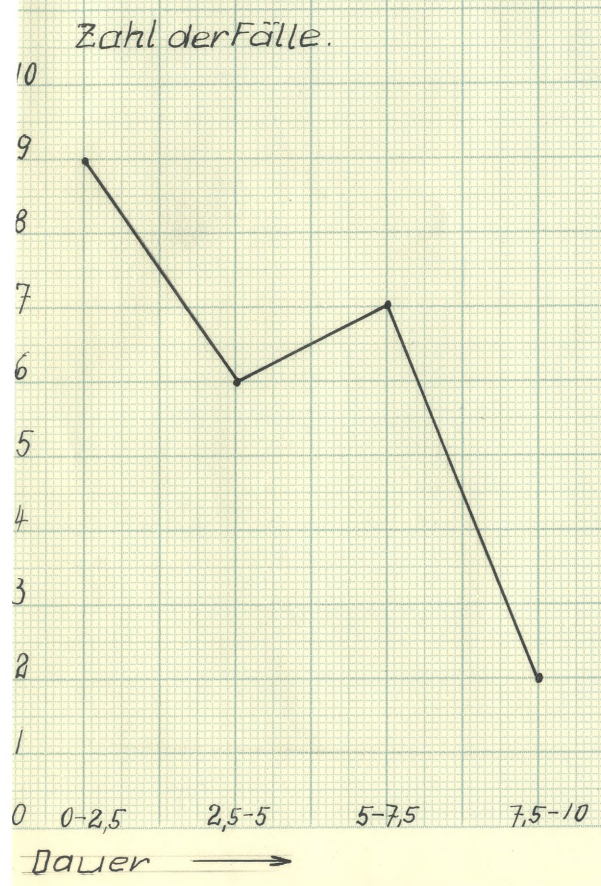
<i>V. cephalica</i>	pH-Differenz von sauer zu alkalisch.	mittlere Latenzzeit der Dilatation.
1. Auswaschen.	0,1 - 0,6 1,4 - 4,4	3 Minuten 1,8 "
2. Auswaschen	1,0 - 4,4	2 "

Aus Abb. XXVI ist ersichtlich, dass die Mehrzahl der Kontraktionen nach Aciditätssteigerung und auch der Dilatationen nach H-Verminde- rung eine Latenzzeit von 0, bis 5 Minuten besitzt. Ferner ist aus dieser Abbildung ersichtlich, dass auf die Latenzzeit von 7,5 bis 10 Minuten nur 2 Kontraktionen bzw. Dilatationen entfallen. Dies berechtigt zu der Schlussfolgerung, dass Reaktionen mit über 10 Minuten dauernder Latenzzeit als spontane Tonusschwankungen der Venen zu bewerten sind.

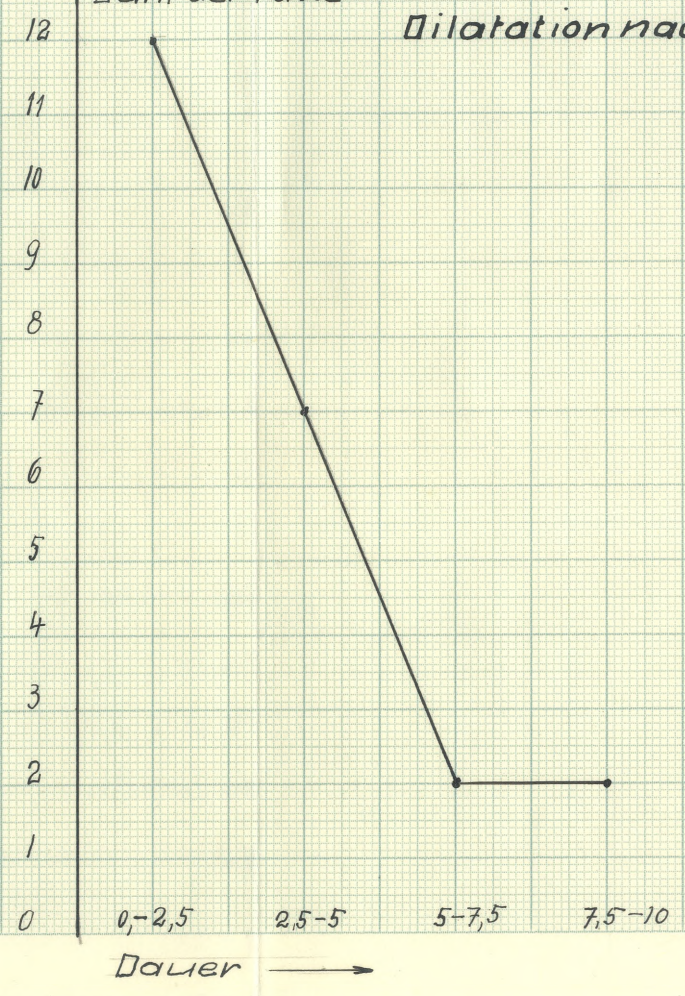
Dauer der Kontraktionsphase und Dilatationsphase. Vom Beginn der Kontraktion nach Saurezusatz bis zur Erreichung der jeweiligen maximalen Kontraktionshöhe sind in den einzelnen an der Vena cephalica ausgeführten Versuchen bei der ersten pH-Steigerung 2 bis 78 Minuten verstrichen, im Mittel 23 Minuten; nach dem zweiten und dritten Saurezusatz - 4 bis 37 Minuten, im Mittel 15 Minuten. Während dieser Zeit ist der Anstieg der Kurve in den ersten ca 10 Minuten steiler als im späteren Verlauf. Die geringste mittlere Kontraktionsdauer = 9 Min. kommt denjenigen Kontraktionen zu, welche bei Steigerung der H-Konzentration um  $\text{pH} = 0,2$  eintreten; dieselben besitzen auch, wie erwähnt, die kürzeste mittlere Latenzzeit. Bei der zweiten pH-Steigerung entspricht die geringste mittlere Kontraktionsdauer der pH-Differenz = 0,6 .

# V. cephalica - Latenzzeit.

Kontraktion nach cH-Steigerung.



Zahl der Fälle. Dilatation nach cH-Herabsetzung.



Aus den Mittelwerten der Dauer der Kontraktionsphase geht hervor, dass diese nach der ersten  $\text{OH}$ -Steigerung länger anhält, als nach den folgenden, was ihrer grösseren quantitativen Intensität entsprechen dürfte.

Vom Beginn der Dilatation nach Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung bis zum Sistieren der Erschlaffung des Venenringes sind in den einzelnen Versuchen verstrichen : nach dem ersten Auswaschen - 15 bis 66 Minuten, im Mittel 35 Minuten; nach dem zweiten Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung - 6 bis 87 Minuten, im Mittel 64 Minuten. Dabei ist der Abfall der Kurve anfänglich ein steilerer als gegen Ende der Reaktion. Das Minimum = 24 Min. der mittleren Dilatationsdauer fällt auf die  $\text{pH}$ -Differenz 0,1, es entspricht also dem Minimum der mittleren Latenzzeit der Dilatation.

Aus den Mittelwerten der Dauer der Dilatationsphase ist ersichtlich, dass nach dem zweiten Auswaschen die Dilatation langsamer verläuft, als nach dem ersten; desgleichen dauert die Dilatationsphase länger beim Übergang von hohen Aciditätsgraden zu alkalischer Ringerlösung, als nach dem Auswaschen geringerer  $\text{H}$ -Konzentrationen. Letzteres liefert einen weiteren Beweis dafür, dass die infolge hoher  $\text{H}$ -Konzentrationen auftretenden Kontraktionen der Venen weniger leicht reversibel sind, als die nach geringer  $\text{OH}$ -Erhöhung erfolgen.

Wirkung von sekundärem Natriumphosphat. In 2 Versuchen wurde nach Einstellung des Venenringes in Ringerlösung von  $\text{pH} = 7,4$  mit Verschiebung der  $\text{H}$ -Konzentration nach der alkalischen Seite begonnen. Es zeigte sich, dass Übergang zu Ringerlösung von  $\text{pH} = 7,5 ; 7,6 ; 8,0$  Dilatation der Venenstreifen veranlasst; für das

Zustandekommen der dilatatorischen Wirkung der  $\text{OH}$ -Herabsetzung ist jedoch ein gewisser mittlerer Tonus der Venenringe erforderlich, da am gedehnten Präparat Lösungen von gleichem resp. stärkeren Alkalitätsgrade, als sonst zu Dilatationsauslösung erforderlich, wirkungslos bleibt.

Regelmässige <sup>h</sup>rhythmische Kontraktionen der Vena cephalica wurden nur in einem Falle verzeichnet (Abb. XXV). Sie treten hier bei  $\text{pH} = 7,6$  auf, haben  $0,7 - 3,1$  mm Höhe und eine Frequenz von einer Kontraktion in 12 - 21 Minuten. Adr

Adrenalin Reisschwelle. Die Reisschwelle der Kontraktions-erregenden Wirkung des Adrenalins wurde für die Vena cephalica bei einer Konzentration von 1 : 80 Millionen gefunden. Bei dieser Konzentration erfolgte nach einer Minute eine Kontraktion um  $0,6$  mm =  $6,4\%$  der anfänglichen Länge des Venenstreifens. Bei Wiederholung des gleichen Adrenalinzusatzes nach abgeklungener erster Adrenalin-Kontraktion und Auswaschen mit Adrenalin-freier Ringerlösung, beträgt das Ausmass der zweiten Kontraktion  $1,8$  mm =  $18,1\%$ ; auf die vorher unwirksame schwächere Adrenalin-Kontraktion von 1 : 90 Mil-<sup>zentra</sup>lionen erfolgt jetzt noch eine Kontraktion um  $0,7$  mm =  $7,4\%$ . Es könnte sich hier um Sensibilisierung der Venen für Adrenalin durch vorausgegangene Adrenalingaben handeln.

### V e n a i l i a c a .

Es wurden 17 circulare Streifen aus der Vena iliaca un-  
tersucht. Davon waren 9 frischen Gefässen entnommen, 1 Gefäss war 18 Stunden im Eisschrank aufbewahrt worden, 7 Präparate entstammten Venen, welche 19 - 21 Stunden bei niedriger Zimmertemperatur in  $\text{O}_2$ -

gesättigter Ringerlösung gestanden hatten.

Von den 8 alten Gefässen haben 2 auf Veränderung der  $\text{OH}^-$  der Ringerlösung reagiert. In der Art der Reaktion unterscheiden sie sich nicht von den frischen Präparaten.

Von den 7 frischen Gefässen reagierten 4 auf pH-Verschiebungen, die übrigen 3 verhielten sich indifferent. Die Reaktionsfähigen Venenringe reagierten alle mit 1 = bis mehrmaliger Kontraktion auf Erhöhung der  $\text{H}^+$ -Konzentration.

Im ganzen wurden an den 17 untersuchten Gefässringen bei Verschiebung des pH- der Ringerlösung von 7,4 resp. 7,6 zu sauer folgende Reaktionen erhalten.

T a b e l l e 24.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer .

V. iliaca.	Kontraktion	fragliche Kontraktion	Dilatat.	keine Reaktion.
frisch	3 = 47%	1 = 6%	1 = 6%	7 = 41%
alt	8 = 44,5%	-	2 = 11%	8 = 44,5%

Es reagierten demnach sowohl die frischen als auch die alten Venen in 47 bzw. 44% der Fälle mit Kontraktion. Lässt man diejenigen Venen, welche überhaupt nicht reagierten, fort und trennt die Resultate der ersten  $\text{OH}^-$ -Steigerung von den folgenden, so ergibt sich untenstehende Verteilung der Resultate nach pH-Erhöhung;

Tabelle 25.

pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

V. iliaca.	Kontraktion	fragl. Kontr.	Dilatation	keine Reaktion.
1. Reakt. frisch:	3	1	-	-
alt:	4	-	-	-
2. Reakt. frisch:	3	-	1	-
alt:	-	-	2	-
3. Reakt. frisch:	2	-	-	2
alt:	4	-	-	2
Summe:	16 = 67%	1 = 4%	3 = 12%	4 = 17%

Wir schliessen daraus, dass wenn die Vena iliaca auf Steigerung der H-Konzentration reagiert, diese Reaktion in Kontraktion der Girkulärstreifen besteht.

Auf Herabsetzung der H-Konzentration durch Auswaschen mit Ringerlösung von pH = 7,6 resp. 7,4 reagierten von denjenigen 6 Venen, welche sich nach Säureszusatz kontrahiert hatten, 5 Venenringe mit ein = bis mehrmaliger Dilatation; von denjenigen Venen, welche pH-Steigerung gegenüber indifferent geblieben waren, reagierten auch keine auf pH-Vermindeung. Insgesamt wurden an allen 17 untersuchten Gefässringen folgende Reaktionen nach Übergang von sauer zu alkalischer Ringerlösung erhalten:

Tabelle 26.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

V. iliaca.	Kontraktion	Dilatation	keine Reaktion.
frisch:	3 = 19%	7 = 44%	6 = 37%
alt:	-	7 = 54%	6 = 46%
Summe:	3 = 19%	14 = 48%	12 = 41%

Die Vena iliaca reagierte folglich in 48% aller Fälle auf Herabsetzung der H-Konzentration mit Erschlaffung. Berücksichtigt man nur die Reaktionen derjenigen Venen, welche auf die vorausgegangene OH-Steigerung mit Kontraktion reagiert hatten, so ergeben sich folgende Resultate:

T a b e l l e 27.  
pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

V.iliaca	Kontraktion.	Dilatation.	keine Reaktion.
I. Auswaschen:			
frisch:	1	3	1
alt:	-	1	1
2. Auswaschen:			
frisch:	-	2	-
alt:	-	2	-
3. Auswaschen:			
frisch:	2	2	-
alt:	-	4	-
Summe:	3 = 16%	14 = 74%	2 = 10%

Daraus ist ersichtlich, dass in den Fällen, wo OH-Steigerung von Kontraktion der Venenringe begleitet ist, der auf den Säuresatz folgende Übergang zu alkalischer Ringerlösung in 74% der Fälle Erschlaffung derselben Venen verursacht.

Latenzzeit. Die Latenzzeit der beobachteten Kontraktionen nach OH-Erhöhung sowie der Dilatationen bei Herabsetzung derselben betrug in allen Fällen, ausser einem, bis 8 Minuten. Die einzige Kontraktion, welche später als 10 Minuten nach dem Säuresatz auftrat, ist als fragliche bezeichnet. Der Mittelwert der Latenzzeit nach OH-Steigerung beträgt für die erste Reaktion 3 Minuten, für die zweite und dritte OH-Steigerung 6 Minuten. Eine Abhängigkeit der Latenzdauer von der Grösse der pH-Differenzen wurde nicht be-

obachtet.

Beim ersten Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung ist die mittlere Latenzdauer gleich 1,5 Min., beim zweiten und dritten 1 Min. Dabei wurde beobachtet, dass bei pH-Verschiebung um 0,2 bis 0,4 von sauer zu alkalisch die Latenzzeit weniger als 1 Minute beträgt.

Aus der Kurve der Latenzzeit ist ersichtlich dass die Mehrzahl der Säurekontraktionen nach einer Latenz von 2,5 bis 7,5 Minuten erfolgt, die Mehrzahl der Dilatationen infolge  $\text{OH}^-$  Herabsetzung eine Latenzzeit von 0,5 bis 2,5 Minuten besitzt. (Abb.27)

Grösse der pH-Differenzen. Die Grösse der pH-Differenz nach Säurezusatz beträgt in den einzelnen Versuchen 0,1 - 1,2; die Endkonzentration der Ringerlösung entsprach nach den genannten Aciditätssteigerungen  $\text{pH} = 7,3$  bis 6,2. Die einzelnen pH-Differenzen beim Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung haben Werte von 0,2 - 1,0. Bei der geringen Zahl der Venen, welche überhaupt reagierten, ist eine Beziehung zwischen Grösse der pH-Änderung und Konstanz resp. Intensität der Reaktion nicht feststellbar.

Quantitative Verhältnisse. Die an der Vena iliaca nach der  $\text{OH}^-$ -Steigerung beobachteten Kontraktionswerte liegen zwischen 0,13 - 3,1 mm gleich 0,9 - 20,5% der anfänglichen Länge der Circulärstreifen. Der Mittelwert sämtlicher Kontraktionswerte  $\pm$  sein mittlerer Fehler ist  $0,95 \text{ mm} \pm 0,18 = 6,4\% \pm 1,2$ . Zwischen der Intensität der Kontraktionen nach der ersten und den folgenden Säureapplikationen besteht eine unbedeutende Differenz, welche in den Fehlerbereich fällt, wie aus den Zahlen der Tabelle 28 ersichtlich.

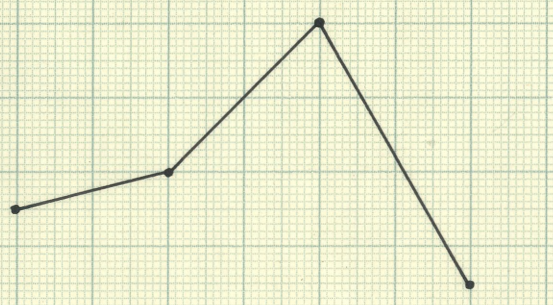
# V. iliaca-Latenzzeit

## Kontraktion nach cH-Steigerung

Zahl der Fälle

10  
8  
6  
4  
2  
0

0-2,5'    2,5-5'    5-7,5'    7,5-10'



## Dilatation. nach cH-Herabsetzung.

Zahl der Fälle

12  
10  
8  
6  
4  
2  
0

0-2,5'    2,5-5'    5-7,5'    7,5-10'



pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

V. Iliaca	Mittelwert d. Kontrakt. Stärke in mm	m	2m	Mittelw. d. Kontr.- Stärke in %	m	2m
1. Reakt.	1,1	0,3	0,6	7,5	2,1	4,2
2.+3. "	0,8	0,1	0,2	5,5	1,0	2,0

Wie bereits erwähnt, ist die Zahl der positiv ausgefallenen Versuche zu gering um daraus auf eventuelle Beeinflussung der Intensität der Kontraktionen durch die Grösse der pH-Differenz zu schliessen.

Die nach Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung beobachteten Dilatationswerte betragen 0,14 - 1,7 mm resp. 0,9 - 11,5% der anfänglichen Länge der Venenringe, der Mittelwert sämtlicher Dilatationswerte  $\pm$  sein mittlerer Fehler 0,6 mm  $\pm$  0,13 = 3,9%  $\pm$  0,9. Zwischen den Mittelwerten der Dilatationsstärke nach dem ersten und wiederholten Auswaschen mit alkalischer Ringerlösung besteht ebenfalls nur eine ganz geringe in den Fehlerbereich fallende Differenz.

Schwellenwert. Die geringste pH-Differenz, welche eine Tonuszunahme auszulösen vermag, ist eine solche von 0,1 bei pH-Verschiebung von sauer zu alkalisch; zwei Venenringe zeigten prompte Tonuszunahme bei Änderung des pH- der Ringerlösung von 7,4 zu 7,3. Mit weiterer pH-Steigerung um den gleichen Betrag nahm auch der Tonus dieser beiden Venae iliacae weiter zu.

Bei der Rückkehr von saurer zu alkalischer Ringerlösung vom pH = 7,4 betrug die kleinste geprüfte pH-Differenz 0,2; die genannte pH-Differenz von sauer zu alkalisch wirkte auf zwei Circulär-

streifen verschiedener Venae iliacae erschlaffend.

Bei stufenweiser Erhöhung der H-Konzentration finden wir dieselbe Reaktionsweise wieder, wie bei den früher beschriebenen Venen. Dieses Verhalten der Venen - stufenweise Zunahme der Kontraktion entsprechend dem wachsenden Aciditätsgrade der Ringerlösung - deutet darauf hin, dass zwischen H-Konzentration und Intensität der Venenkontraktion gewisse Relationen bestehen müssen. Die Venen reagieren nicht auf jede  $\text{OH}$ -Steigerung mit maximalem Tonusanstieg. Dasselbe gilt auch von der successiven Herabsetzung der H-Konzentration nach vorausgegangener Säurekonstriktion. Auch dabei kommt es mitunter zu staffelförmigem Verlauf der Dilatationsphase.

Dauer der Kontraktionsphase. Vom Beginn der Kontraktion infolge  $\text{OH}$ -Steigerung bis zu dem Moment, wo keine weitere Tonuszunahme mehr registriert wurde, sind in den einzelnen Versuchen 10 - 50 Minuten verstrichen. Die mittlere Kontraktionsdauer beträgt nach dem ersten Säurezusatz 29 Min., nach dem zweiten und dritten ~~22,5~~ 22,5 Min., für sämtliche Kontraktionen im Mittel 25 Minuten.

Vom Beginn der Dilatation nach  $\text{OH}$ -Verminderung bis zu dem Zeitpunkt von dem ab keine weitere Tonusabnahme feststellbar war, sind in den einzelnen Fällen 7 - 52 Min. verstrichen. Im Mittel nach dem ersten Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung 28 Min., nach dem zweiten und dritten 16 Minuten. Die mittlere Dilatationsdauer, aus sämtlichen Versuchen berechnet, beträgt 21 Minuten.

Eine der Säurekontraktion vorausgehende kurzdauernde Dilatation sowie rhythmische Kontraktionen wurden an der Vena iliaca ~~nicht~~

nicht beobachtet.

Die geringste Adrenalin-Konzentration, welche Kontraktion der Vena iliaca auszulösen vermag ist eine solche von 1 : 90 Millionen. Bei dieser Konzentration erfolgte Kontraktion um 0,2 mm = 3% der anfänglichen Länge des Venenringes. Mitunter bleiben jedoch auch höhere Adrenalin-Konzentrationen bis zu 1 : 1 Million wirkungslos. Von den 11 Venen welche sich den Veränderungen der H-Konzentration gegenüber indifferent verhielten, wurden 8 betreffend ihre Ansprechbarkeit auf Adrenalin geprüft. Nur 2 von diesen Gefäßringen reagierten auf Adrenalin in Konzentration von 1 : 1 Million mit Kontraktion um 1,2 mm = 8,0%. resp. 1,3 mm = 7,2%. 4 Venen blieben von Adrenalin 1 : 1 Million unbeeinflusst und weitere 2 von der Adrenalin-Konzentration 1 : 5 Millionen. Auch nach dem Adrenalinzusatz blieb Steigerung der H-Konzentration unwirksam.

#### Vena jugularis.

Es wurden 11 circuläre Streifen aus der Vena jugularis untersucht, davon kamen 5 frisch zum Versuch, 3 waren 16 bis 44 Stunden im Eisschrank und weitere 3 Venen 20 - 24 Stunden bei niedriger Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Alle diese Gefäßringe verhielten sich einer Steigerung resp. Herabsetzung der H-Konzentration gegenüber vollkommen indifferent. Selbst Ringerlösung vom pH = 6,6 und 5,8 waren unwirksam, und eine H-Konzentration von pH = 3,8 verursachte einen kaum merklichen Anstieg der von der Vene verzeichneten Kurve um 0,05 mm = 0,3% der Länge des Venenringes. Ebenso erfolgte bei Rückkehr zu Ringerlösung vom pH = 7,4 resp. 7,6 und 7,8 kein mal eine Reaktion.

Dieser Indifferenz der Vena jugularis gegenüber Verän-  
derungen der H-Konzentration steht eine relativ hohe Unempfindlich-  
keit derselben Vene für Adrenalin zur Seite . Die Circulärstreifen  
der Vena jugularis kontrahierten sich erst bei einer Adrenalin kon-  
zentration von 1 : 10 Millionen um 0,1 mm = 0,6% der anfänglichen  
Länge des Streifens. Auf die 3 frischen Gefäßringe, welche auf An-  
derung der H-Konzentration nicht reagiert hatten übte auch Adrenalin  
in Konzentration von 1 : 1 Million keinerlei Wirkung aus.

#### V e n a   m e s e n t e r i c a .

Es wurden im ganzen 49 Circulärstreifen aus der Vena mesen-  
terica untersucht. Davon gelangten 25 Präparate direkt vom Schlacht-  
hof zur Untersuchung, 17 Venen waren 16 - 43 Stunden im Eisschrank  
in O<sub>2</sub>-gesättigter Ringerlösung aufbewahrt worden und 7 in der glei-  
chen Lösung ca. 19 - 20 Stunden bei niedriger Zimmertemperatur.

Von den 7 letztgenannten Venen hat nur eine auf Änderung  
der pH der Ringerlösung reagiert. Von den 17 im Eisschrank aufbewahr-  
ten reagierten 6 (= 35%), von den 25 frischen 11 (= 44%) . Abgesehen  
von der geringen Reaktionsfähigkeit der nicht ganz frischen Venen  
fällt noch auf , dass auch in der Reaktionsweise der frischen und al-  
ten Präparate eine Differenz besteht.

Es reagierten nämlich auf pH-Steigerung von den 11 beein-  
flussbaren frischen Präparaten 7 mit Dilatation und 4 mit Kontrak-  
tion, während von den 6 im Eisschrank aufbewahrten Venen 2 mit Dila-  
tation und 3 mit Kontraktion auf pH-Steigerung antworteten, und die  
6. vom Säurezusatz unbeeinflusst blieb, nach Herabsetzung der H-Kon-  
zentration der Ringerlösung jedoch erschlaffte. Dasjenige von den bei

Zimmertemperatur aufbewahrten Präparaten, welches seinen Tonus nach pH-Steigerung veränderte, zeigte Erschlaffung.

Insgesamt wurden an den 49 Mesenterialvenen bei pH-Steigerung folgende Reaktion erhalten:

Tabelle 29.

## pH-Änderung von alkalisch zu sauer.

	V.mesenterica.	Kontrakt.	fragl. Kontr.	keine Reakt.	Dilatat.	fragl. Dilatat.
1. Reakt.	frische Venen	1	1	24	6	1
2. "		2. ) =4%	1 ) =3%	20 ) =77%	1 ) =13%	1 ) =3%
3. "		-	-	11	2	-
1. "	Eisschr. Venen	2 =5%	-	11	4	-
2. "		-	-	14 ) =76%	2 ) =16%	-
3. "		-	1 =3%	4	-	-
	Alte Venen	-	-	9 =90%	1 =10%	-
Summe :		5 =4%	3 =3%	93 =78%	16 =13%	2 =2%

Aus obiger Zusammenstellung ist ersichtlich, dass die frischen Venen in 4% der Fälle mit Kontraktion reagierten, in 13% mit Dilatation, während sie ~~von~~ <sup>in</sup> 77% der pH-Erhöhungen unbeeinflusst blieben. ~~Von den~~ <sup>Die</sup> im Eisschrank aufbewahrten Präparaten verhielten sich ebenfalls 76% der Säureapplikationen gegenüber indifferent, während in 5% der Fälle Kontraktion und in 16% Erschlaffung erfolgte. Die bei Zimmertemperatur gehaltenen Mesenterialvenen reagierten nur mit Dilatation und zeigten bei 90% der Aciditätssteigerungen keinerlei Reaktion.

Wir schliessen daraus, dass, wenn überhaupt der Zunahme der H-Konzentration eine Wirkung auf die Vena mesenterica zukommt, dieselbe <sup>meistens</sup> eine dilatatorische ist.

Auf Herabsetzung der H-Konzentration durch Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,4 resp. 7,6 reagierten;

- 1) von den frischen Venen ~~bis~~ 5 mit Dilatation, 1 mit Kontraktion ;
- 2) von den im Bisschrank aufbewahrten ~~bis~~ 3 mit Dilatation, 1 mit Kontraktion;
- 3) von denen bei Zimmertemperatur gehaltenen - 1 mit Kontraktion.

Im Gesamten wurden folgende Reaktionen auf pH-Verschiebung von sauer zu alkalisch verzeichnet:

T a b e l l e 30.

pH-Änderung von sauer zu alkalisch.

	V.Mesenterica.	Kontrakt.	fragl. +) Kontrakt.	keine Reakt.	Dilat.	fragl. +) Dilat.
1.Reakt.	frische Venen	1 = 2%	-	20)	3 )	1 = 2%
2. "		-	-	14 } =82%	3 } =13%	-
3. "		-	-	3)	-	-
1.Reakt.	Bisschr. Venen	2 = 6%	-	17)	2=6%	1 =3%
2.+3. "		-	-	9)	-	-
	alte Venen	1 = 20%	-	4=80%	-	-
Summe:		4 = 5%	-	67=83%	8=10%	2=2%

+)

Kontraktionen resp. Dilatationen welche später als 10 Minuten nach pH-Änderung der Ringerlösung eintraten, sind als fragliche bezeichnet.

Aus diesem Material geht hervor, dass die Mesenterialvenen in 80 bis 84% der Fälle von Verminderung der H-Konzentration nicht beeinflusst wurden; die mitunter konstatierten Reaktionen der frischen Präparate bestanden in 2% der Fälle in Kontraktion, in 13% - in Dilatation; die Reaktionen der im Eisschrank aufbewahrten Venen waren zur Hälfte Kontraktionen, zur anderen Hälfte Dilatationen, während an den bei Zimmertemperatur verwahrten Venen nur eine Kontraktion nach  $\text{OH}$ -Verminderung registriert wurde. Wir schliessen daraus, dass die Mesenterialvenen auch einer Abnahme der H-Konzentration gegenüber sich relativ indifferent verhalten; erfolgt eine Reaktion, so besteht dieselbe öfter in Erschlaffung der isolierten Circulärstreifen, als in einer Konstriktion der selben.

Latenzzeit. Die Latenzzeit der dilatatorischen Säurewirkung beträgt bis zu 4 Minuten, im Mittel 1,5 Minuten, diejenige der konstriktorischen Säurewirkung bis zu 9 Minuten, im Mittel 5 Minuten. Die Mehrzahl der Dilatationen fällt auf den Zeitraum von 0 bis 2 Minuten nach erfolgter Aciditätssteigerung, von den wenigen Kontraktionen kommt jeder einzelnen eine andere Latenzzeit zu.

Der dilatatorische Effekt der  $\text{OH}$ -Verminderung kam in den einzelnen Versuchen nach 1 bis 9 Minuten Latenz zum Vorschein, im Mittel nach 2,5 Minuten, während die Kontraktionen bis 5 Minuten nach dem Übergang von sauer zu alkalischer Ringerlösung auftraten. Die Mehrzahl der Dilatationen fällt in den Zeitraum von 2-3 Minuten nach erfolgtem Auswaschen, die Kontraktion tritt öfter sofort ein.

Grösse der pH-Differenzen. Die angewandten pH-Differenzen betragen bei pH-Steigerung 0,1 bis 1,0 bei einer Ausgangskonzentration vom pH = 7,4 resp. 7,6; beim Übergang von saurer zu alkalischer Ringerlösung kamen pH-Differenzen von 0,1 bis 0,6 zur Verwendung. Eine Beziehung zwischen Grösse der pH-Differenz und Reaktion der Mesenterialvenen in qualitativer bzw. quantitativer Hinsicht ist nicht feststellbar.

Quantitative Verhältnisse der Kontraktion und Dilatation. Die Einzel- und Mittelwerte der Kontraktions- und Dilatationsstärke sind in Tabelle 31 eingetragen.

T a b e l l e 31.

V. mesenterica.

Art d. Reaktion	E i n z e l w e r t e		M i t t e l w e r t e	
	in mm	in %	in mm $\pm$ 2m	in% $\pm$ 2m
Dilat. auf Säure	0,5 - 2,0	1,4 - 19	0,7 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 2,4
Kontrakt. " "	0,2 - 1,5	2,1 - 9,9	0,6 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 2,0
Dilat. n. Auswaschen.	0,3 - 1,3	1,9 - 13,3	0,7 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 2,4
Kontr. " "	0,1 - 1,7	1,1 - 11,5	0,7 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 4,4

In der Stärke der Dilatation und Kontraktion bestehen nur sehr geringe Differenzen zugunsten der Dilatation, welche sowohl nach pH-Steigerung als nach Herabsetzung derselben, die grösseren Einzel- und Mittelwerte sowie die geringeren Fehlerbereiche aufweist. Von Interesse ist ferner, dass Mittelwert und mittlerer Fehler der Dilatation in beiden genannten Fällen fast resp. genau gleiche Grösse besitzen.

Dauer der Kontraktions- bzw. Dilatationsphase. Über den Zeitraum, welcher vom Beginn der Dilatationen resp. Kontraktionen der Mesenterialvenen bis zum Sistieren der Reaktionen in den einzelnen Versuchen und im Mittel verstrichen ist, gibt Tabelle 32 Aufklärung.

T a b e l l e 32.  
V. mesenterica.

pH-Verschiebung	Reaktion	Dauer in einzelnen Versuchen	Dauer im Mittel.
alkalisch-sauer	Dilatation	11 - 42 Minuten	20 Minuten
	Kontraktion	2 - 39 "	20,5 "
sauer-alkalisch	Dilatation	13 - 59 "	28,5 "
	Kontraktion	8 - 25 "	18,5 "

Demnach besteht zwischen Dilatations- und Kontraktionsphase nach pH-Erhöhung resp. - Herabsetzung - in der Dauer keine Differenz.

Die isolierten Circulärstreifen der Mesenterialvenen zeigten öfters während der Versuche rhythmische Kontraktionen, welche jedoch ganz unabhängig von der H-Konzentration der umgebenden Ringerlösung waren. Die Rhythmik war meist unregelmässig und kleinschlägig, nur in einem Versuch wurden grossschlägige, wenig frequente rhythmische Kontraktionen verzeichnet.

Der Schwellenwert der auf die Mesenterialvenen kontrahierend wirkenden Adrenalinkonzentration ist bei 1 : 90 Millionen gefunden worden. Bei dieser Konzentration erfolgte Kontraktion um 0,2 mm = 1,8% der anfänglichen Länge des Venenringes. Auch an den Mesenterialvenen scheint es zu Sensibilisierung für Adrenalin

durch vorausgegangene Adrenalingaben zu kommen; wirkt nämlich dieselbe Adrenalin-Konzentration nach völligem Abklingen der ersten Reaktion und Auswaschen mit Adrenalin-freier Ringerlösung ein zweites Mal auf dasselbe Venenpräparat ein, so fällt die zweite Adrenalin -Kontraktion desselben stärker aus, als die erste - (in obigem Beispiel betrug die zweite Kontraktion 0,3 mm = 2,5% der Streifenlänge).

### Diskussion der Resultate.

Franklin (61) ist der einzige Forscher, welcher bisher den Effekt der Einwirkung von Säuren und Alkalien auf isolierte überlebende Venenringe von Warmblütlern untersucht hat, da die Untersuchungen von Adler (1) und Hooker (89) sich auf die Venen Poikilothermer beschränken, und Brouha (23) mit neutralisierten Aminosäuren arbeitete. Franklin konnte feststellen, dass bei Applikation grosser Säuredosen die Vena mesenterica des Schafes leichte Erschlaffung zeigt, welche von starker Kontraktion gefolgt ist; nach grossen Alkaligaben trat hingegen schwache Kontraktion mit folgender langdauernder Erschlaffung ein. Diese Beobachtung Franklin's fanden wir, wie erwähnt, in einigen Versuchen an den peripheren Venen des Typus bovinus bestätigt. Hauptzweck dieser Arbeit ist jedoch, den Effekt der Einwirkung möglichst geringer physiologischer  $\text{OH}$ -Steigerungen auf die Venen zu konstatieren. Im Laufe der Experimente hat sich nun eine fundamentale Differenz in der Reaktionsweise der Venen verschiedener Körpergebiete auf Änderung der  $\text{H}$ -Konzentration ihrer Umgebung herausgestellt. Während die oberflächlichen Venen der Extremitäten und die Beckenvenen (Vena saphena, cephalica und iliaca) sich auf  $\text{OH}$ -Erhöhung kontrahieren und bei Abnahme der  $\text{H}$ -Konzentration erschlaffen, verhält sich die Vena jugularis Änderungen des  $\text{pH}$  im umgebenden Medium gegenüber vollkommen indifferent, und auf die Mesenterialvenen übt  $\text{OH}$ -Steigerung, wenn überhaupt ein Effekt bemerkbar wird, eher eine dilatatorische Wirkung aus.

Die Ursache dieses differenten Verhaltens könnte liegen

1) in einer Verschiedenheit der anatomischen Struktur der Venen;

2) in einer Verschiedenheit der physiologischen Bedingungen und Verhältnisse.

ad 1). Es ist eine lang bekannte Tatsache, dass zwischen den Venen der verschiedenen Körpergebiete weitgehende Differenzen in der anatomischen Struktur ihrer Wand, speziell in der Ausbildung der elastischen Elemente und der glatten Muskelfasern, bestehen. Diese Tatsache diente Bardeleben als Grundlage für seine Klassifikation der Venen (11). Insonderheit wird von verschiedenen Autoren betont, dass die Vena jugularis fast keine Muskulatur besitze (Fleisch, (53), Hasebroek (77)). Man könnte versucht sein, darin die Erklärung für die Indifferenz der Vena jugularis gegenüber Änderungen des pH der Ringerlösung zu suchen. Das Verhalten der Mesenterialvenen würde jedoch durch diese Hypothese nicht geklärt, da dieselben gut ausgebildete Rings- und Längsmuskelschichten besitzen. Zudem ist es, wie später ausführlicher erörtert wird, nicht ganz sicher, ob die Kontraktion der isolierten Venenringe auf einer direkten Muskelwirkung der H-Ionen beruht.

ad 2). Wir halten uns zu der Hypothese berechtigt, dass diejenigen Venen, deren Funktion in vivo allein im Abtransport des verbrauchten Blutes besteht, die Fähigkeit besitzen, auf Steigerung der H-Konzentration mit Kontraktion zu reagieren. Dies trifft zu für die Extremitäten- und Beckenvenen, welche bei Muskelarbeit das Kohlensäure und andere saure Stoffwechselprodukte enthaltende Blut zum Herzen transportieren, während gleichzeitig auch in ihrer Umgebung die H-Konzentration ansteigt. Hin-

gegen haben die Mesenterialvenen noch die wichtige Aufgabe des Transportes der Resorptionsprodukte des Darmes, deren wechselnder Reaktion wegen eine geringe Ansprechbarkeit dieser Venen auf  $\text{OH}$ -Schwankungen von Vorteil sein könnte. Das Verhalten der Vena jugularis wird allerdings durch diese Hypothese nicht geklärt.

Eine weitere der Aufklärung bedürftige Frage ist, warum nicht alle Präparate der Extremitäten - und Beckenvenen gleichartig reagiert haben. Es wäre möglich, dass es sich um eine physiologische Reaktion mit sehr sensiblem Mechanismus handelt, welcher durch geringe, anatomisch nicht feststellbare Schädigung bereits gestört wird. Solche Schädigungen haben in einer Reihe von Versuchen sicher stattgefunden, infolge längerer Aufbewahrung, unvorsichtiger Präparation und Überdehnung durch die Belastung; auf einer Schädigung durch lange Versuchsdauer beruht jedenfalls auch die Erscheinung, dass Wiederholungen des Säuresatzes qualitativ unsicherer und quantitativ schwächer wirken. Zweitens wird bei eingehender Betrachtung der Resultate die Vermutung nahegelegt, dass einem gewissen Bereich der  $\text{H}^+$ -Konzentration (bei  $\text{pH} = 6,9$  bis  $6,6$ ) ein doppelsinniger Effekt zukomme, und zwar einerseits eine konstriktorische Wirkung, andererseits eine dilatorische. Es wäre möglich, dass in geringerem Grade jeder  $\text{OH}$ -Steigerung die genannte doppelsinnige Wirkung eigen ist. Diese Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man berücksichtigt, dass der Effekt der Säureeinwirkung auf glatte Muskelfasern in Erschlaffung derselben besteht. Aus diesem

Grunde, sowie auf Grund der Feststellung, dass Säurekontraktion nur an ganz frischen, sehr schonend behandelten Venenringen auftritt, könnte man meinen, dass der konstriktorische Effekt von pH-Steigerungen durch Vermittlung nervöser Elemente der Venenwand zustande komme, der mitunter beobachtete dilatatorische hingegen ein Folge direkter Reizung der Venenmuskulatur sei. Einer analogen Annahme bedient sich Fleisch zur Erklärung des doppelsinnigen Effektes der Kohlensäureeinwirkung auf die Gefäße des Frosches, mit dem Unterschiede, dass er als Folge der direkten Muskelwirkung der Säure Kontraktion beobachtete. Es wäre denkbar, dass die Wandungen der Mesenterialvenen und der Jugularis die genannten spezifischen Elemente nicht besitzen; dann muss a priori an den Mesenterialvenen allein die Muskelwirkung der H-Ionen zum Vorschein kommen, während an der Jugularis, infolge der gleichzeitigen mangelhaften Versorgung mit glatten Muskelfasern, beide Wirkungen fehlen, und die in den Versuchen konstatierte Indifferenz derselben gegenüber pH-Schwankungen resultieren muss.

Gegen diese Hypothese spricht aber vor allem die lange Dauer der Latenzzeit der Säurekontraktionen; ausserdem fehlt für die Annahme einer Versorgung der Venenwand mit spezifischen nervösen Elementen jegliche histologische Grundlage. Ferner ist dagegen einzuwenden, dass Adler (1) Kontraktionen der Gefäße (Arterien und Venen) infolge Applikation hoher Säurekonzentrationen (über  $\text{pH} = 3$ ) gerade auf eine direkte Muskelwirkung der Säure zurückführt. Auch Fleisch (55) hält den konstriktorischen Effekt stärkerer Säurekonzentrationen auf die Arterien des Frosches für eine Folge direkter Gefäßmuskelerregung. Auch am glatten Muskel

konnte Evans (45) Tonuszunahme oder vorübergehende Kontraktion infolge Säurewirkung beobachten, wenn derselbe sich vorher in stark alkalischer ( $\text{pH} = 8$ ) Ringerlösung befand. Schliesslich ist noch an die von Adler (1) erwähnte Tatsache zu erinnern, dass die glatte Muskulatur verschiedener Organe auf denselben Reiz different reagiert, wobei aus der Art der Reaktion eine Anpassung an die Funktionen des Organes, zu welchem die Muskelfaser gehört, ersichtlich ist. Es wäre also möglich, dass die Venenmuskulatur auf  $\text{OH}$ -Steigerung nicht wie die glatten Muskelfasern anderer Organe mit Dilatation, sondern mit Kontraktion reagiert. Der dilatatorische Effekt der Säureeinwirkung könnte alsdann eventuell auf eine Quellungserscheinung der Venenmuskulatur zurückzuführen sein. Durch die Annahme, dass der mehr oder weniger allen  $\text{pH}$ -Differenzen zukommende doppelsinnige Effekt der  $\text{OH}$ -Steigerung einerseits auf einer konstriktorischen Wirkung der  $\text{H}$ -Ionen auf die Venenmuskulatur, andererseits auf Säurequellung der Muskelfasern beruht, wäre eine Erklärung gefunden, sowohl für die Abweichungen der Extremitäten - und Beckenvenen von dem ihnen eigenen Reaktionstypus, als auch für die Indifferenz der Vena jugularis, welche demnach mit der mangelhaften Versorgung dieser Vene mit Muskulatur in Zusammenhang stehen würde.

Das Verhalten der Mesenterialvenen könnte durch die bereits erwähnte Hypothese, dass eine Ansprechbarkeit dieser Venen auf  $\text{OH}$ -Schwankungen nicht erforderlich sei, erklärt werden.

Einen Beleg für den physiologischen Charakter der Venenkontraktion infolge geringer  $\text{OH}$ -Steigerung liefert ihre Reversi-

bilität. Auf Herabsetzung der H-Konzentration scheint die Venenmuskulatur, ebenfalls zum Unterschiede von der glatten Muskulatur anderer Organe, mit Erschlaffung zu reagieren. Die in 5 bis 10% aller Fälle an den auf Säurereiz mit Kontraktion reagierenden Venen beobachteten Kontraktionen infolge Herabsetzung der Wasserstoffzahl der Ringerlösung sind wahrscheinlich als Folge von Versuchsfehlern zu bewerten. Die Erscheinung, dass die Dilatationen beim Auswaschen geringerer Säuredosen quantitativ scheinbar hinter den vorausgegangenen Kontraktionen zurückstehen, beruht auf Versuchsfehlern; nämlich erstens auf ungenügender Vermeidung des Kältereizes während des Auswaschens (plötzliche Temperaturerniedrigung verursacht nach Evans (45) Kontraktion der glatten Muskelfasern, und die Venen reagieren nach Franklin (61) und Natus(144) ebenfalls mit Kontraktion auf Temperaturherabsetzung); zweitens wurde mitunter erst ausgewaschen, nachdem die Kontraktion begonnen hatte spontan abzuklingen, bei der Ausmessung der Kurven aber der Moment des Auswaschens als Beginn der Dilatationsphase angenommen. Für die annähernd quantitative Reversibilität der Venenkontraktion nach geringen OH-Steigerungen zeugen die Abbildungen IIc, Vb, VIb, XI, XIIa, XIII, XXIV.

Um alle beobachteten Reaktionen mit Sicherheit auf die H-Konzentration zurückführen zu können, wurde Gewicht darauf gelegt, dass während der Versuche die H-Konzentration der einzige variable Faktor war. Temperaturschwankungen wurden vermieden durch Vorwärmung der Zusatzlösung und der Pipette, mit welcher der Zusatz erfolgte, in demselben Wasserbade, in welchem das Gefäß mit den Venenringen eintauchte. Der osmotische Druck der

Ringerlösung wird durch Zusatz von  $1/6$  mol. Lösung primären Natriumphosphates nicht verändert, da beide Lösungen den gleichen osmotischen Druck besitzen; ausserdem sind sowohl die Ringerlösung als auch die genannte Phosphatlösung mit dem Blute isotonisch. Durch Zusatz von Phosphatlösung wird die Phosphatkonzentration der Ringerlösung allerdings erhöht. Mittels der citierten Versuche, in welchen bei gleichbleibendem pH der Ringerlösung nur ihre Phosphatkonzentration gesteigert wird, sowie durch die Feststellung, dass die nach Salzsäurezusatz auftretenden Kontraktionen zum Teil intensiver sind, als die bei gleicher H-Konzentration durch Phosphatzusatz erhaltenen, ist der Beweis erbracht, dass sämtliche beobachtete Reaktionen allein der Wirkung der H-Ionen zuschreiben sind.

Die Feststellung, dass eine pH-Differenz von 0,1 sowohl bei pH-Steigerung als auch bei Abnahme der H-Konzentration bereits deutlich wirksam ist, berechtigt zu der Annahme, dass auch in vivo die Venen auf Anstieg der H-Konzentration mit Kontraktion reagieren und auf Abnahme derselben mit Dilatation. Die Venen stehen demnach an Empfindlichkeit nicht hinter den Arterien zurück, für welche der Schwellenwert der wirksamen pH-Änderung nach Fleisch (54) eine pH-Differenz von ca 0,1 ist, nach Atzler und Lehmann (3) eine solche von 0,21; es ist möglich, dass die Venen noch empfindlicher sind, als die Arterien, da aus versuchs-technischen Gründen kleinere pH-Differenzen als 0,1 nicht verwendet werden konnten. Hervorzuheben ist, dass speziell bei pH-Änderung von 7,4 zu 7,3, welche nach Hasselbalch (78) der pH-Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut entspricht, stets Kontrak-

tion von mittlerer Stärke an den peripheren Venen beobachtet wurde. Es könnte somit der Fall sein, dass bereits die normale H-Konzentration des venösen Blutes imstande ist, die Venen der Peripherie in mittlerem Tonuszustand zu erhalten.

Die relativ lange Latenzzeit für die Venenkontraktion durch Vergrößerung der Wasserstoffzahl, ~~wie auch für die Venendilatation durch Vergrößerung der Wasserstoffzahl, wie auch für die Venendilatation nach Verminderung derselben~~ steht im Einklang mit der Annahme, dass der Angriffspunkt der H-Konzentration in der Venenmuskulatur selbst gelegen ist, da die glatte Muskulatur sich bekanntlich durch Trägheit ihrer Reaktionen auszeichnet. Ausserdem muss man in Betracht ziehen, dass es sich um isolierte Venenringe handelt, welche nicht dieselbe Reaktionsfähigkeit besitzen können, wie in situ befindliche Gefässe.

Ob die Venen in vivo der Einwirkung der H-Konzentration des in ihnen zirkulierenden Blutes oder der umgebenden Gewebe unterworfen sind, kann auf Grund der Experimente nicht mit Bestimmtheit entschieden werden. Der erstere Weg scheint als der näherliegende und zweckmässiger für die Regulierung des Venen-tonus.

Zum Schluss sei noch die Frage erörtert, welche Bedeutung der Kontraktion der peripheren Venen infolge OH-Steigerung des Blutes für die periphere Blutzirkulation zukommen dürfte. Es ist bekannt, dass bei Muskelarbeit saure Stoffwechselprodukte in das Blut übertreten. Gleichzeitig erweitern sich die zuführenden Arterien unter dem Einfluss der vergrösserten Wasserstoffzahl der umgebenden Gewebe (86), (54). So zweckmässig die Arterienerweiterung in diesem Falle ist, da sie zu gesteigerter Blutversorgung

der arbeitenden Organe führt, so unzweckmässig wäre eine gleichzeitige Venendilatation, weil dadurch das in den Venen enthaltene Blutvolumen ebenfalls zunehmen würde. Nimmt nun der Umfang der Venen infolge Saurekontraktion um 25% des anfänglichen Wertes ab, wie es in den Versuchen Öfters beobachtet wurde, (der Mittelwert der Kontraktionsstärke für def Saphena bei der pH-Differenz von 0,2 von alkalisch zu sauer beträgt 26%), so wird ihr Querschnitt um beinahe 50%, also fast auf die Hälfte reduziert, und die Stromgeschwindigkeit steigt annähernd auf das Doppelte des Anfangswertes. Daraus resultiert Steigerung des venösen Füllungsdruckes und venösen Angebotes an das Herz; die weitere Folge des erhöhten Angebotes ist Zunahme des Herzschlagvolumens und Verschiebung des Blutvolumens von der venösen nach der arteriellen Seite.

Setzt man das Verhältnis des Gesamtblutgehaltes der Venen zu demjenigen des arteriellen Systems als 3 : 1 fest, so muss bei der erwähnten Zunahme der Stromgeschwindigkeit eine Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten der Arterien resultieren, nämlich die in den Arterien zirkulierende Blutmenge zweimal grösser werden, wodurch das Verhältnis von Venen- zu Arterieninhalt gleich 2 : 2 wird.

Das Ausmass dieser Volumenverschiebung soll an einem Zahlenbeispiel erläutert werden. Die Verteilung des Blutvolumens einer Extremität ist bei Ruhe folgende :

$$\frac{\text{Arterieninhalt}}{\text{Venieninhalt}} = \frac{1}{3}$$

Wird nun Arbeit geleistet, und die Venen dieser Extremität kontrahieren sich wie oben angegeben um 25 bis 26% ihres anfänglichen Umfanges, so verdrängen sie die Hälfte des in ihnen enthaltenen Blutvolumens nach der arteriellen Seite, und das obige Verteilungs-

verhältnis wandelt sich um zu  $-\frac{\text{Arterieninhalt}}{\text{Veneninhalt}} = -\frac{2,5}{1,5}$

Infolge der Querschnittszunahme der Arterien sinkt der Widerstand in ihnen nach folgender Proportion:  $W = \frac{1}{q^2} = \frac{1}{2,5^2} = \frac{1}{6,2}$ , und das Stromvolumen in den Arterien der arbeitenden Extremität steigt ca auf das 6-fache des Ruhewertes. Dabei fällt auf, dass das Resultat dieser Berechnung mit der experimentell festgestellten Tatsache übereinstimmt, dass bei Muskelarbeit das Stromvolumen der Arterien das 6-fache des Ruhewertes beträgt.

Das physiologisch wichtige Resultat der von uns beobachteten Venenkontraktionen infolge  $\text{OH}$ -Steigerung würde demnach in vivo in Steigerung des venösen Füllungsdruckes, Zunahme des Herzschlagvolumens und dadurch bewirkter Verschiebung des Blutvolumens von der venösen nach der arteriellen Seite bestehen. Wir schließen daraus, dass die Fähigkeit der peripheren Venen sich bei  $\text{OH}$ -Steigerung zu kontrahieren einen peripheren Regulationsmechanismus darstellt, welcher nicht nur in der Peripherie die Blutzirkulation beeinflusst, sondern auch in nicht unbeträchtlichem Grade das Herzschlagvolumen reguliert. Die vollkommene Unabhängigkeit dieser Regulation von nervösen Zentren ist ohne weiteres daraus ersichtlich, dass die Reaktion an gänzlich isolierten überlebenden Venenringen erhalten wird. Wenn somit auch der Wasserstoffionenkonzentration ein nicht unbedeutender Einfluss auf die venöse Füllung des Herzens und sein Schlagvolumen zugesprochen wird, so darf sie dennoch nicht als einziges Agens für die Regulierung des Herzschlagvolumens betrachtet werden.

Hingegen kommen die rhythmischen Kontraktionen der Venen wegen ihrer Inkonstanz, Irregularität und ihres langsamen Verlaufes

fes für eine Förderung des Blutstromes nicht in Frage.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Von der Tatsache ausgehend, dass die Arterien sich bei Zunahme der Wasserstoffzahl dilatieren, und die Capillaren off-Änderungen gegenüber relativ wenig empfindlich sind, wird das Verhalten der Venen bei verschiedenen H-Konzentrationen untersucht. Als Material zu den experimentellen Untersuchungen dienen isolierte überlebende Circularstreifen aus verschiedenen Venen des Typus bovinus, welche sich in O<sub>2</sub>-gesättigter Ringerlösung (nach Fleisch) von 38°C und pH = 7,4 befinden. Die Verkürzungen und Verlängerungen des in der Längsachse des Gefäßes aufgeschnittenen Venenringes werden von einem Hebel, an welchem der Venenring angreift, auf der berussten Papierfläche einer Kymographiontrommel registriert. Zwecks Erhöhung der Wasserstoffzahl der Ringerlösung wird 1/6 mol. primäre Natriumphosphatlösung oder 1/2 mol. Salzsäurelösung zugesetzt; die Herabsetzung der H-Konzentration geschieht durch Auswaschen mit Ringerlösung vom pH = 7,4 bzw. 7,6 oder Zusatz von 1/6 mol sekundärer Natriumphosphatlösung. Die Ermittlung der H-Konzentration der Ringerlösung erfolgt mittels der von Mislowitz angegebenem Indikatorreihen bei Zimmertemperatur.

### Experimentelle Resultate.

1. Die Venen der verschiedenen Körpergebiete zeigen bei Änderung der H-Konzentration der Ringerlösung ein differentes Ver-

halten; die peripheren Venen (Saphena, Cephalica) und die Vena iliaca reagieren mit Kontraktion auf  $\text{OH}$ -Steigerung, mit Dilatation auf  $\text{OH}$ -Abnahme, während die Jugularis und die Mesenterialvenen von Änderungen der  $\text{H}$ -Konzentration unbeeinflusst bleiben.

2. Die reagierenden Venen sind in Bezug auf Veränderung der Wasserstoffzahl sehr empfindlich. Eine Steigerung derselben von  $\text{pH} = 7,4$  zu  $7,3$  bewirkt bereits Kontraktion der Venenringe; demgegenüber tritt bei Rückkehr von  $\text{pH} = 7,3$  zu  $7,4$  Dilatation ein.

3. Da das venöse Blut einen  $\text{pH} = 7,3$  besitzt, so genügt bereits die weniger alkalische Reaktion desselben, um den Tonus der Venen zu steigern.

4. Damit ist auch der Beweis erbracht, dass die venokonstriktorisch wirkenden Lösungen eine physiologische  $\text{H}$ -Konzentration besitzen, und die beobachteten Venenkontraktionen einen physiologischen Prozess darstellen, der auch *in vivo* vorkommt.

5. Damit die Kontraktion durch Vergrößerung der Wasserstoffzahl zustande kommt, ist erforderlich, dass mit frischen, möglichst schonend behandelten Präparaten gearbeitet und die Einstellung derselben in einen mittleren Tonuszustand abgewartet werde.

6. Längere Aufbewahrung der Gefäße, Schädigung bei der Präparation, Überdehnung durch die Hebelbelastung und lange Dauer des Versuches vereiteln den konstriktorischen Effekt.

7. Die Intensität der Venenkontraktion resp. = Dilatation zeigt gewisse Beziehungen zur Größe der  $\text{pH}$ -Änderung.

8. Die Intensität der Kontraktionen der V. saphena nimmt von der  $\text{pH}$ -Differenz  $0,1$  zu  $0,2$  zu, bleibt dann annähernd konstant, um im Bereich der  $\text{pH}$ -Differenzen  $0,5$  bis  $0,8$  incl. relativ stark

abzunehmen, während bei noch grösseren pH-Differenzen (1,0 = 5,0) von alkalisch zu sauer wieder intensive Kontraktionen auftreten. In dem Bereiche der pH-Differenzen von 0,5 - 0,8 sind auch die Versager relativ häufiger. Beides findet eine Erklärung in der Annahme, dass sich in diesem Bereich ein doppelsinniger - einerseits konstriktorischer, andererseits dilatatorischer Effekt der H-Wirkung mit eventuell differentem Angriffsmechanismus geltend macht.

9. Der Mittelwert der Kontraktionsstärke bei der pH-Differenz 0,2 von alkalisch zu sauer beträgt für die Vena saphena z.B. 26% ihres anfänglichen Umfanges.

10. Wird nach erfolgter Säurekontraktion die H-Konzentration der Ringerlösung weiter gesteigert, so tritt meist eine weitere, der ersten superponierte Kontraktion ein.

11. Die Intensität der Dilatationen ist grösser bei annähernd physiologischen pH-Veränderungen von sauer zu alkalisch als bei den grossen pH-Differenzen. Die Säurekontraktion ist demnach nach hohen H-Konzentrationen <sup>g</sup> will unphysiologisch auch weniger leicht und nur unvollkommen reversibel.

12. Die Latenzzeit sowohl für Kontraktion als Dilatation beträgt 0,5 bis 10 Minuten, im Mittel ca 2,5 bis 5 Minuten.

13. Dass sämtliche Reaktionen allein durch die Wasserstoffionen bedingt sind, geht daraus hervor, dass Schwankungen des osmotischen Druckes und der Temperatur der Ringerlösung während der Versuche vermieden wurden und Steigerung der Phosphatkonzentration sich als unwirksam erwies.

14. In Bezug auf den Angriffspunkt der venokonstriktorisch wirkenden  $\text{OH}^-$ -Steigerungen wird angenommen, dass dieselben direkt

auf die glatte Muskulatur der Venenwand einwirken, welche wahrscheinlich auf Säurereiz anders reagiert, als die glatten Muskelfasern andernorts; der mitunter beobachtete dilatatorische Effekt von Aciditätssteigerungen könnte auf Quellungserscheinungen beruhen.

15. Auch der dilatatorische Effekt der  $\text{OH}$ -Herabsetzung kommt wahrscheinlich durch Reizung der Venenmuskulatur zustande, während die relativ seltenen Kontraktionen nach Übergang von sauer zu alkalischer Ringerlösung auf Versuchsfehler zurückzuführen sein dürften.

16. Es wird die Annahme geäußert, dass in vivo die Venen dem Einfluss des pH des Blutes unterstellt seien.

17. Dank der Fähigkeit auf  $\text{OH}$ -Steigerung mit Kontraktion zu reagieren können die Venen während Muskelarbeit via venöser Füllungsdruck und Blutangebot zum Herzen das Schlagvolumen des Herzens steigern und eine Volumverschiebung des Blutes von der venösen nach der arteriellen Seite des Gefäßsystems bewirken. Kontraktion der Venen um 25 bis 26% ihres anfänglichen Umfanges kann zu einer Steigerung des Stromvolumens der Arterien auf das 6-fache führen.

18. Hingegen kommt den rhythmischen Kontraktionen, der Venen, welche von der H-Konzentration unabhängig <sup>scheinen</sup> sind, keinerlei Bedeutung im Sinne einer peripheren Stromförderung zu.

19. Schliesslich wurde die Adrenalinreisschwelle für die verschiedenen Venen bestimmt, wobei zum Teil eine Parallelität zwischen Empfindlichkeit gegenüber  $\text{OH}$ -Steigerung und Adrenalin-Ansprechbarkeit der Venen konstatiert werden konnte.

---

Autorenregister.  
-----

1. Adler - Journ. of Pharm. an Exper. Ther. Bd.8, S.297, 1916.
2. Anitschow - Pflug. Arch. Bd.60II, S.139, 1924.
3. Atzler und Lehmann - Pflug. Arch. Bd.197, S.221, 1922.
4. Apitz - Arch.f.exp.Pathol. und Pharm.Bd.85, S.256, 1920.
5. Babkin - Quart.Journ.Exp.Physiol.Bd.14, S.259, 1924.
6. Baldwin und Harrison - Amer.Journ.Physiol.LIX, S.453, 1922.
7. Bancroft - Amer.Journ.Physiol. Bd.1, S.477, 1898.
8. Barach und Marks - Arch.Int.Med.Bd.11, S.485, 1913.
9. Barcroft und Marschall - Journ.of Physiol.Bd.58, S.145, 1923.
10. Barcroft und Stephens - Journ.of Physiol.LXIV, S.1, 1927.
11. Bardeleben - Amtl.Ber.deutsch.Naturforscher und Aerzte in München,  
S.228, 1877.
12. Derselbe - Jenaische Zeitschr.f.Naturwiss 1873, S.21.
13. Basch - Wien. med. Presse 1904, S. 911.
14. Bayliss - Journ.of Physiol.Bd.26, 1900-01.
15. Bayliss und Starling - Journ.Physiol.Bd.16, S.159, 1894;  
" " " 17, S.120, 1894.
16. Blasius - Verhandl.d.physik.-medic.Gesellsch.zu Würzburg Bd.2,  
S.49.
17. Blumenfeldt - Pflug.Arch.Bd. 162, S. 390, 1915.
18. Bohlmann - Pflug.Arch.Bd.120, S.400, 1907.
19. Bornstein - Zeitschr.f.exp.Pathol.und Therapie Bd.9, S.382, 1911;  
" " " " " " " Bd.14, S.136, 1913.
20. Braune - Ludwig's Festgabe 1874, S.1.

21. Briscoe - Heart Bd.7, S.35, 1918.
22. Derselbe - Heart Bd.7, S.41, 1918-1920.
23. Brouha - Compt.Rend.soc.belge de biol.Bd.XCII, S.202 und 204, 1925.
24. Burton-Opitz - Pflug. Arch.Bd.129, S.189, 1909.
25. Derselbe - Amer.Journ.of physiol.Bd.9, S.198, 1903.
26. Derselbe - " " " " Bd.45, S.67, 1917.
27. Derselbe - Pflug.Arch.Bd.121, S.156, 1908.
28. Derselbe - Quart.Journ.exp.Physiol.Bd.5, 1912 und 7, 1914.
29. Campbell - Quart.Journ.exp.Physiol.Bd.4, S.1, 1911.
30. Cavazzani - citiert von Ebbecke S.439.
31. Cleland und Tait - Quart.Journ.Exp.Physiol.Bd.17, S.179, 1927.
32. Collet und Liljestrand - Skand.Arch.Bd. 45, S.17, 1924.
33. Dieselben - Skand.Arch. Bd. 45, S.29, 1924.
34. Condon - Journ. of Physiol. vol. 46.
35. Connet - Amerc.Journ.Physiol.Bd. LIV, S.96, 1920-21.
36. Crawford und Twombly - New-York Med.Journ.Bd.XCVIII, S.327, 1913.
37. Dresser - Arch.f.exp.Pathol.undPharm.Bd.24, S.221.
38. Ducchessi - Arch.ital.de biol.Bd.37, S.146, 1902.
39. Ebbecke - Ergebn.d.Physiol.Bd.22, S.401, 1923.
40. Ebstein - Ergebn.d.Physiol.Bd.3, S.123, 1904.
41. Edmunds - Journ. Pharm. Exper. Ther. Bd.6, S.588, 1915.
42. Elpers - Inaug. - Dissert. Kiel 1911.
43. Eppinger und Hofbauer - Zeitschr.f.klin.Med.Bd.72, S.154, 1911.
44. Epstein - Virchows Archiv 1887, S.103.
45. Evans - Physiol.Rev. Bd.6, S.358, 1926.
46. Evans und Underhill - Journ.Physiol.Bd.LVIII, S.1, 1923.
47. Eyster - Physiol.Rev.Bd.6, S.281, 1926.

48. Hyster und Middleton - Arch. Int. Med. Bd. 11, S. 485, 1913.
49. Feldberg - Journ. Physiol. Bd. LXIII, S. 215, 1927.
50. Fleisch - Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 7, 2. Teil, S. 1295.
51. Derselbe - " " " " " " " " Bd. 7, 2. Teil, S. 1071.
52. Derselbe - Pflug. Arch. Bd. 180, S. 138.
53. Derselbe - Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 7, 2. Teil, S. 865.
54. Derselbe - Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19, Heft 3/4, S. 270.
55. Derselbe - Pflug. Arch. Bd. 171, S. 86, 1918.
56. Derselbe - Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 94, S. 22, 1922.
57. Florey und Carleton - Proc. Roy. Soc. B, 1926, Bd. C, S. 23.
58. Fraenkel und Morita - Pflug. Arch. Bd. CCVII, S. 165, 1925.
59. Frank - Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, S. 370.
60. Frank und Reh - Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 10, S. 241, 1912.
61. Franklin - Journ. of Pharm. and Exp. Ther. Bd. 26, S. 215, 1925.
62. Franklin - Physiol. Rev. Bd. 8, S. 346, 1928.
63. Fraser - Amer. Journ. Phys. Bd. LXXII, S. 119, 1925.
64. Bredericq - Arch. internat. de Physiol. Bd. 4, S. 55, 1906.
65. Friedmann - Pflug. Arch. Bd. 181, S. 206 u. Bd. 183, S. 271, 1920.
66. Fuchs - Dtsch. Arch. f. klin. Med. CXXXV, S. 68, 1921.
67. Fuchs - Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 2, S. 13, 1903.
68. Full - Zeitschr. f. Biol. Bd. 61, S. 287, 1913.
69. Goltz - Pflug. Arch. Bd. 9, S. 174 u. Bd. 11, S. 52.
70. Grützner - Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89, S. 132, 1906.
71. Gubler - Compt. Rend. soc. de biol. 1850, S. 79.
72. Gunn u. Chavasse - Proc. Roy. Soc. B, 1913, Bd. LXXXVI, S. 192.
73. Gunther - Zeitschr. f. Biol. Bd. 65, S. 401, 1915.
74. Hammett - Amer. Journ. Physiol. Bd. LV, S. 404, 414, 309; 1921.

75. Harmer u. Harris - Heart Bd.13, S.381, 1926.
76. Hasebroek - Dtsch.Arch.f.klin.Med.Bd.102, S.567, 1911.
77. Derselbe - Klin.Wochenschr. 1928, N 49, S. 2352.
78. Hasselbalch - Biochem. Zeitschr.Bd.78, S.112, 1916.
79. Heilemann - Arch.f.Anat.1902, S.45.
80. Heimberger - Zeitschr.f.d.ges.exp.Med.Bd.XLVIII, S.179, 1925.
81. Henderson - Amer.Journ.of Physiol.Bd.21, S.143, 1908;  
" " " " Bd.23, S.345, 1908 u. Bd.16, S.367,  
1906.
82. Henderson - Physiol. Rev. Bd.3, S.165, 1923.
83. Henderson u. Haggard - Amer.Journ.of Physiol.Bd.73, S.193, 1925.
84. Henderson u. Prince - Heart Bd. 5, S.217, 1914.
85. Hess - Pflug. Arch. Bd.173, S.159.
86. Derselbe - Pflug. Arch.Bd.168, S.439, 1917.
87. Hill - Lancet Bd.198, S.359, 1920.
88. Hooker - Amer.Journ.of Physiol. Bd. 40, S.43, 1916.
89. Derselbe - " " " " Bd.35, S.73, 1914.
90. Derselbe - " " " " Bd.31, S.47, 1912-13.
91. Derselbe - Physiol.Rev.Bd.1, S.112, 1921.
92. Derselbe - Amer.Journ.Physiol.Bd.LIV, S.30, 1920.
93. Derselbe - " " " " Bd.28, S.361, 1911.
94. Horiuchi - Pflug. Arch.Bd.206, S.473, 1924.
95. Howell u. Donaldson - Philos.trans.1884, S.154.
96. Hürthle - Berl.klin.Wochenschr.1913, S.1590.
97. Derselbe - Pflug.Arch.Bd.200, S.49.
98. Inchley - Journ.Physiol.LXI, S.282, 1926.
99. Karfunkel - Arch.f.(Anat.) u.Physiol.1906, S.538.

100. Kautsky - Pflug. Arch. Bd. 171, S. 386, 1918.
101. Keith - Practitioner 1916, XXVII, S. 584.
102. Kerppola u. Walle - Skand. Arch. Bd. 36, S. 275, 1918.
103. Kiesel - Pflug. Arch. Bd. 189, S. 161, 1923.
104. Kisch - Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 7, 2. Teil, S. 1180.
105. Derselbe - ebenda S. 1205.
106. Knoll - Pflug. Arch. Bd. 72 u. 73.
107. Kochmann u. de Veer - Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 502, 1923.
108. Kozawa - Journ. of Physiol. Bd. 49, S. 231, 1916.
109. Krawkow - Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 27, S. 127.
110. Krogh - Skand. Arch. Bd. 27, S. 126 u. 227 ; 1912.
111. Krogh u. Lindhardt - Skand. Arch. Bd. 27, S. 100, 1912.
112. Kupaloff - Pflug. Arch. Bd. CCIV, S. 42, 356, 483; 1924.
113. Kölliker - Handb. d. Gewebelehre d. Menschen, Leipzig 1867.
114. Köppe - Arch. f. Physiol. 1890, suppl. S. 168.
115. Lampe u. Mehes - Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. CXIX, S. 66, 1926.
116. Liljestrand u. Sandström - Skand. Arch. Bd. 42, S. 82.
117. Lindhardt - Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30, S. 395, 1913.
118. Derselbe - " " " " Bd. 40, S. 145 u. 196; 1920;  
Pflug. Arch. Bd. 161, S. 233, 1915.
119. Lohmann - Pflug. Arch. Bd. 118, S. 260.
120. Luchsinger - Pflug. Arch. Bd. 26, S. 245, 1881.
121. Macdonals - Quart. Journ. Exp. Physiol. Bd. 15, S. 191, 1925.
122. Mac William - Proceed. of the Royal Soc. of London 69, S. 190, 1901.
123. Derselbe - Proc. Roy. Soc. 1902, S. 109.
124. Derselbe - Proc. Roy. Soc. 1884 - 85, Bd. 38, S. 108.
125. Magnus - Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 162, S. 71, 1921.

126. Mall - Arch.f. Physiol. 1892, S.409.
127. Derselbe - citiert von Ebbecke (39) S.439.
128. Mares - Pflug. Archiv Bd.165, S.159,194,337 u. 361; 1916.
129. Marey - La circulation du sang, Paris 1881.
130. Matthes - Dtsch.Arch.f. klin.Med. Bd.89,S.381,1906.
131. Mautner - Wien.Arch.f. inn.Med. 1923, 7,S.251.
132. Meek u. Kyster - Amer. Journ.of Physiol.Bd.61,S.186,1922.
133. Meigs - Amer.Journ.Physiol.Bd.24,S.178,1909;  
" " " Bd.22,S.477,1908.
134. Mettenleiter - Dtsch.Zeitschr.f.Chir.Bd.CLXXXVIII,S.379,1924.
135. Meyer - Zeitschr.f.Biol. Bd.61,S.275, 1913.
136. Michaelis - Handb.d.biochem.Arbeitsmeth.Bd.3,2.Hälfte,S.1337.
137. Michaelis u. Gyemant - Biochem.Zeitschr.Bd.109,S.165,1920.
138. Michaelis u. Kramsztyk - Biochem.Zeitschr.Bd.62,S.180,1914.
139. Mislowitzer - Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration  
von Flüssigkeiten, Berlin, 1928.
140. Morita - Arch.f.exp.Path.u.Pharm.Bd.LXXVIII,S.232,1915.
141. Moritz - Krehl - Marchand's Handb.d.allg.Pathol.Bd.II,2.
142. Moritz u. Tabora - Dtsch.Arch.f.klin.Med.Bd.98,S.475,1909.
143. Mosso - Arch.ital.de biol.Bd.XLV,S.301,1906.
144. Natus - Virch.Arch.f.pathol.Anat.u.Physiol.Bd.199,S.1,1910.
145. Odermatt - Journ.Amer.Med.Assoc.1922, S.1725.
146. Oliver - Journ.Physiol. 1897, XXI, Proc.XXII.
147. Ozanam - Compt. Rend. de l'aced.des sci. 1881, XCIII,S.92.
148. Palmer - Edition of Hunter's work, 1835, III, S.227 - Fussnote.
149. Patterson,Piper u. Starling - Journ.of physiol.Bd.48,S.465,1914.
150. Flumier - Arch.internat. de physiol.Bd.8,S.28.

151. Pöll - *Klin. Wochenschr.* 1923, N 38, Festschrift d.med.Fak.d.  
Hamburgischen Universität.
152. Raciborsky - *Mem.de l'acad.de med.Paris IX*, S.44., 1841.
153. Roden - *The valvular structure of the veins.* Oxford, 1839.
154. Roncato - *Arch.di fisiol.* Bd.20, S.147 u.159, 1922.
155. Reskam - *Arch. internat.de physiol.* 1914-20, XV, S.290.
156. Rothberger - *Pflug. Arch.* Bd.118, S.353, 1907.
157. Rothlin - *Biochem. Zeitschr.* Bd.111, S.219, 1920.
158. Rothmann - *Berl. klin. Wochenschr.* 1912, S.982.
159. Rowntree - *Arch.f.Int.Med.* Bd.16, 1915.
160. Roy - *Journ.of Physiol.* Bd.1, S.452, 1878.
161. Roy u. Adami - *Brit.med.Journ.* 1888, S.1321.
162. Rùthlisberger - *Rev.med. de la Suisse Romande* Bd.41, S.348-351, 1921.
163. Runge - *Arch.f. Gynäk.* Bd.22, S.142, 1924.
164. Schapals - *Zeitschr.f.exp.Pathol.u.Ther.* Bd.10, S.222; 1912.
165. Schiff - *Dictionnaire encycl.d.sci.med.de Fredericq.* Paris 1886.
166. Schmid - *Pflug.Arch.* Bd.126, S.165, 1905.
167. Schram - *De dynamica van het zoogdierenhart bij aortainsufficiëntie*  
Utrecht, 1915, S.13.
168. Severini - *Ricerche sulle innervazione dei vasi sanguigni*, 1878.
169. Sewall - *Journ.Amer.Med.Assoc.*, 1906, Bd.XLVII, S.1279.
170. Secin - *Pflug.Arch.* Bd.160, S.132, 1915.
171. Spallanzani - *Dei fenomeni della circolazione* Modena, Soc.  
tipografica 1773.
172. Stefani - *Memorie della R.Accademia dei Lincei Serie V vol.XI*,  
1916.
173. Stolnikow - *Arch. f. (Anat.) u. Physiol.* 1886, S.1.

174. Straub - Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115, S. 531, 1914.
175. C. Tigerstedt - Skand. Arch. Bd. 20, S. 197, 1908.
176. R. Tigerstedt - Die Physiologie des Kreislaufs, Bd. 3, S. 67.
177. Derselbe - Physiologie des Kreislaufes Bd. 1.
178. Thompson - Arch. f. Physiol. 1893, S. 102.
179. Ujeno - Journ. of Physiol. Bd. 57, S. 203, 1923.
180. Unna u. Mautner - citiert von Ebbecke (39).
181. Usadel - Arch. f. klin. Chir. 1926, S. 423.
182. Villaret - Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 84,  
S. 80, 1921.
183. Weiss - Pflug. Arch. Bd. 181, S. 213, 1920.
184. Weissäcker - Inaug.-Dissert., Heidelberg 1910.
185. Wertheimer - Arch. de physiol. 1895, S. 118.
186. Wiggers - Arch. of internal med. Bd. 6, S. 281, 1910.
187. Wharton Jones - Phil. trans. Roy. Soc. 1852, I, S. 131.
188. White - Amer. Journ. Physiol. Bd. LXIX, S. 411, 1924.
189. White - " " " Bd. LXIX, S. 10, 1924.
190. White and Moore - Amer. Journ. Physiol. LXXIII, S. 636, 1925.
191. Wollard - Heart 1926, Bd. 13, S. 319.
192. Wood Jones - Lancet 1917, Bd. 1, S. 574.
193. Yamada - Skand. Arch. Bd. 36, S. 358, 1918.
194. Zanda - Arch. ital. biol. 1910, Bd. LIII, S. 409.

J u h t l a u s e d .

1. Veenid reguleerivad südamelöögi-voluumenit.
2. Veenitoonust mõjustab in vivo venoosse vere pH.
3. Praegu ainsamaks tuntud tagajärgi-lubavaks glossofarüngeus-neuralgia raviks on processus styloideus'e õõnes olevate glossofarüngeus-harude ekserees.
4. Ductus cysticus ei ole sapipõie väljaviima-juha; sapipõie-sisu re-sorbeerub tagasi v. cystica ja v. portae kaudu.
5. Funktsionaalne kardia on lokaliseerunud hiatus oesophageus diaphrag-matis'es.
6. Sphincter iridis innerveerub kahel; ühesküljest saab ta parasümpaa-tilis-edustavaid, teisestküljest sümpaatilis-pärssivaid impulsse.
7. Eesti rahva toitmine on ebaratsionaalne ja kahjulik valgu ja rasva üleliia-tarvitamise pärast.

T h e s e n .

1. Die Venen regulieren das Herzschlagvolumen.
2. Der Venentonus wird in vivo vom pH des venösen Blutes beeinflusst.
3. Die zur Zeit einzige bekannte erfolgversprechende Therapie der Glossopharyngeusneuralgie ist die Exaerese der Glossopharyngeus-aste in der Höhe des Processus styloideus.
4. Der Ductus cysticus ist kein Ausführungsgang der Gallenblase; der Gallenblaseninhalte wird auf dem Wege der V. cystica und V. portae zurückresorbiert.
5. Die funktionelle Kardia ist im Hiatus oesophageus diaphragmatis lokalisiert.
6. Der Sphinkter iridis wird doppelt innerviert: einerseits erhält er parasymphatisch-fördernde, andererseits sympathisch-hemmende Impulse.
7. Die Ernährung des estnischen Volkes ist unrationell und schädlich wegen der Überkonsumption an Eiweiss und Fett.