Ueber die adrenergische Funktionen am Herz und an Gefässen

Autor(en): **Rothlin, E.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **1 (1944-1945)**

Heft 3

PDF erstellt am: **23.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-306733

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D.K. 615.71:612.448.01

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel

Ueber die adrenergischen Funktionen am Herz und an Gefäßen

Von **E. Rothlin**, Basel

Das Prinzip der antagonistischen Regulation Sympathikus-Parasympathikus kommt außer am Pupillenspiel bei keinem Organ in so prägnanter Weise zum Ausdruck wie am Herzen. Je nach Tierart und Organ finden sich an den übrigen Organen qualitative und quantitative Modalitäten bzw. Abweichungen vom strengen Antagonismus. So reagieren Muskulatur der Milz, der Samenblase und auch des Uterus gewisser Tierarten sowohl auf Adrenalin wie auf Acetylcholin im fördernden Sinne. Der nicht schwangere Uterus der Katze wird durch Adrenalin erschlafft, jener des Kaninchens kontrahiert. Gewisse Gefäße werden je nach der Dosis Adrenalin erweitert bzw. verengt usw. Vorliegende Mitteilung beschränkt sich auf den adrenergischen Mechanismus des Herzens, untersucht am Herz-Lungen-Präparat der Katze und des Hundes, und auf den Vergleich mit den Verhältnissen an Arterien. Als Reiz dient das Adrenalin. Da in der Wirkungsweise zwischen Sympathin, dem chemischen Überträger der Reizung sympathischer Nervenfasern, und dem Adrenalin bisher kein prinzipieller Unterschied bekannt ist, ist der Adrenalin-Reiz mit der Sympathikusreizung als physiologisch adäquat zu betrachten. Dabei erscheint der Vergleich der Reaktionsweise des Herzens und der Arterien auf den adrenergischen Reiz vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt interessant, bietet er doch Einblick in die physiologische Differenzierung von zwei Organen mit engster funktioneller Zusammenarbeit und identischer Herkunft.

Es gibt Gefäße, die *unmittelbar* auf Adrenalin mit Gefäßerweiterung reagieren. Das sicherste Beispiel sind die Herzkranzgefäße, das in vivo (*Anrep* [1]) und in vitro (*Rothlin* [2]) regelmäßig nachzuweisen ist. *Cavazzani* (3) hat an der natürlich durchbluteten Lunge bei Reizung des Hals-

sympathikus Gefäßerweiterung beobachtet, wir selbst fanden bei der künstlich durchbluteten Froschlunge eine amphotere Adrenalin-Reaktion; je nach der angewandten Adrenalin-Dosis tritt Erweiterung – nach schwachen Dosen – oder Verengerung – nach stärkeren Dosen – auf. Auch isolierte Gefäßstreifen der Art. pulmonalis und ausnahmsweise auch der Nieren ließen eine analoge Reaktionsweise beobachten (zusammenfassende Literatur siehe bei *W. R. Heß* [4]). Tatsächlich folgt aus diesen Befunden, daß an gewissen Gefäßen sowohl vasokonstriktorische wie vasodilatatorische Effekte durch dieselbe Reizqualität, Sympathikusreizung oder Adrenalin, ausgelöst werden. Bei der künstlichen sympathischen Reizung, elektrisch oder chemisch, besteht somit immer die Schwierigkeit, daß kontraktorische und dilatatorische Mechanismen gleichzeitig erregt werden und der Endeffekt das Resultat der zwei zueinander im Wettstreit stehenden Mechanismen ist. Man spricht physiologisch von *sympathischen* Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren, wofür allerdings eine anatomische Basis fehlt. Wir schreiben mit Absicht vasokonstriktorische und vasodilatatorische Rezeptoren bzw. Mechanismen und vermeiden die Bezeichnungen vasokonstriktorische und vasodilatatorische Nerven. Die Begründung dieser Auffassung ist folgende. Die von uns mit Adrenalin erzielten Effekte stimmen prinzipiell überein mit jenen der Autoren, die durch Reizung sympathischer Nerven erzielt wurden (4). Seit den Untersuchungen von *Loewi* u. a. nehmen wir allgemein an, daß die Reizung postganglionärer vegetativer Nerven zur Befreiung von Sympathin (Adrenalin) resp. Acetylcholin führt. Diese Wirkstoffe sind sogenannte Ueberträgersubstanzen, das chemische Produkt der künstlichen oder natürlichen Nervenreizung, und diese haben, was wesentlich ist, ihren Angriffspunkt direkt am oder im Erfolgsorgan. Somit ist Reizung durch vegetative Nerven und durch Adrenalin bzw. Acetylcholin letzten Endes identisch. Nachdem Adrenalin teils Gefäßerweiterung, teils Gefäßverengerung bewirkt oder je nach der Dosis analog zum nervösen Reiz beide Funktionen auslösen kann, also amphoter wirkt, ist es mindestens fraglich, ob die Annahme von zweierlei sympathischen Nerven, Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren, notwendig bzw. berechtigt ist. Sicher hingegen sind die zwei peripheren Gefäßmechanismen Vasokonstriktion und Vasodilatation, die ihren Sitz im Erfolgsorgan selbst haben. Mit der Beschränkung der Bezeichnung vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch auf die peripheren Gefäßmechanismen und nicht auf die Nerven stehen wir mit dem heutigen Stande unserer Kenntnisse im Einklang. Zur funktionellen Differenzierung dieser zwei entgegengesetzten *sympathischen* Mechanismen greift man zu verschiedenen Hilfsmitteln.

Abb. 1a und b. Versuch an der Katze in Urethan-Narkose. Registriert wird von oben nach unten: art. Blutdruck, Volumen einer Dünndarmschlinge, einer Niere, das Atemvolumen, Injektionssignal und Zeitmarkierung in 6 Sekunden.

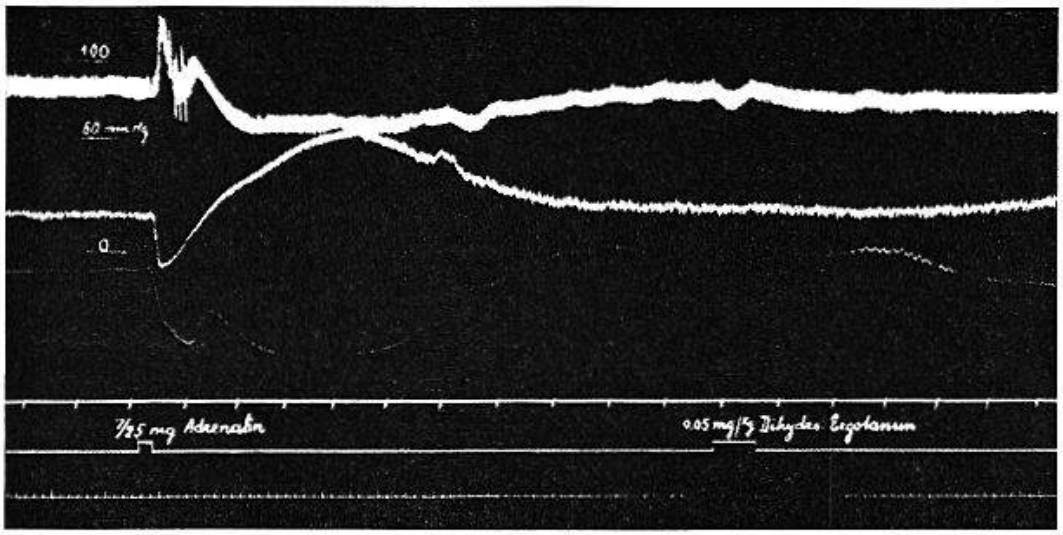

Abb. 1a: auf $^1/_{25}$ *mg Adrenalin* i. v. folgt primär Blutdruckanstieg, sekundär Abfall und Erholung; primär Abnahme, sekundär Zunahme des Darmvolumens; primär Abnahme des Nierenvolumens und sekundär passives Folgen den Blutdruckschwankungen. Das Atemvolumen ist in der Phase der Blutdrucksenkung deutlich vermehrt. Auf *0,05 mg/kg Dihydro-Ergotamin* i. v.: Blutdruck bleibt unverändert, ebenso Darm-, Nieren- und Atemvolumen.

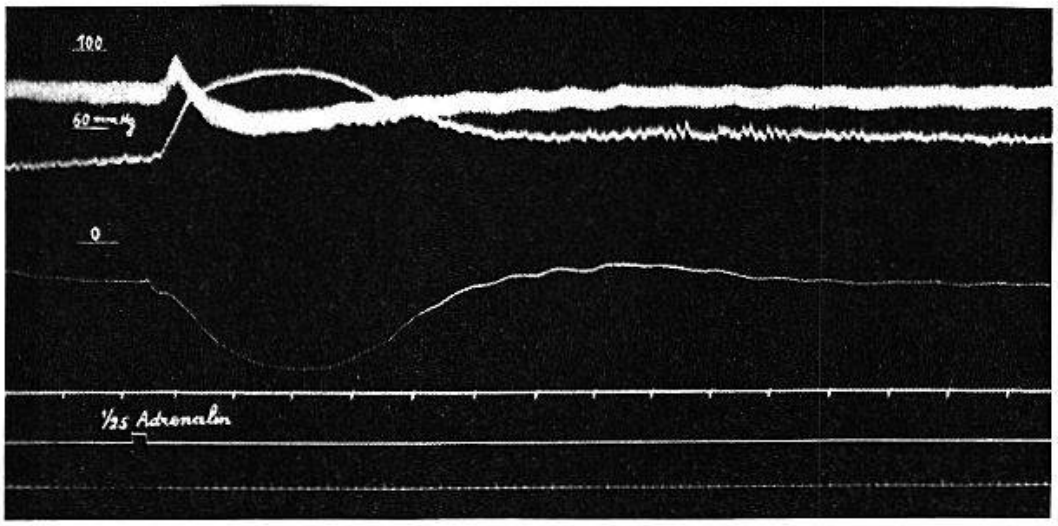

Abb. 1b: Auf $^1/_{25}$ *mg Adrenalin* i. v.: nur schwacher Blutdruckanstieg, Fehlen des reflektorischen Vagus-Effektes; Darmvolumen ausschließlich Erweiterung; Nierenvolumen primär schwache aktive Abnahme, sekundär passives Folgen den Blutdruckschwankungen; Atemvolumen unverändert.

Die Physiologen verwenden den in Intensität und Rhythmus abgestuften elektrischen Reiz oder die abgestufte Adrenalin-Dosierung. Tatsächlich erfolgt durch schwache Ströme und langsamen Rhythmus oder schwache Adrenalin-Dosen erst die Vasodilatation, durch starke Ströme und raschen Rhythmus bzw. starke Adrenalin-Dosen Vasokonstriktion.

Die Pharmakologen verwenden chemische Hilfsmittel. So hat *Dale* (5) als erster die Umkehr der Adrenalin-Wirkung am Blutdruck durch Mutterkornalkaloide beschrieben. Wird eine dezerebrierte Katze mit Mutterkornalkaloid vorbehandelt, so gelingt es, eine Adrenalin-Hemmung oder selbst -Umkehr am Blutdruck zu erzielen. *Dale* erklärt diese Adrenalin-Hemmung oder -Umkehr am Blutdruck durch Mutterkornalkaloide mit der Lähmung der Vasokonstriktoren, während die Vasodilatatoren unbeeinflußt bleiben und jetzt ihre Reaktion auf Adrenalin frei zum Ausdruck kommt. Die Versuche von *Dale* wurden wegen der Giftigkeit der von ihm angewandten teils unreinen, teils uneinheitlichen Mutterkornalkaloide auf das Atmungs- und Kreislaufzentrum an dezerebrierten Katzen mit künstlicher Atmung durchgeführt. Führt man den Versuch am Ganztier in Narkose durch, und dies ist infolge des weniger giftigen Ergotamins auf das Atem- und Vasomotorenzentrum ohne weiteres möglich (6), und registriert das Verhalten des Pulses, des Blutdrucks, das Volumen verschiedener Organe, so ergeben sich folgende Verhältnisse: Die Adrenalin-Wirkung auf den Puls ist vor und nach Ergotamin praktisch identisch, am Blutdruck hingegen nach Ergotamin entweder schwächer, aufgehoben oder umgekehrt. Diese Wirkung ist, wie das Verhalten des Pulses zeigt, und wie wir noch eingehender beweisen werden, nicht durch eine Beeinträchtigung der Herztätigkeit bedingt, sondern auf die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zurückzuführen. In dieser Hinsicht wurde besonders das Verhalten der Nieren und der Darmgefäße verfolgt.

Das Nierenvolumen nimmt durch jede wirksame Adrenalin-Dosis ab, Adrenalin hat an der Niere keine unmittelbare Gefäßerweiterung zur Folge. Auf die primäre Gefäßverengerung folgt das Nierenvolumen sekundär dem Blutdruck, wie das Abb. 1a und b illustrieren. Nach Ergotamin oder Dihydroergotamin (Abb. 1b) – letzteres hat eine eher stärkere adrenalinhemmende Wirkung als Ergotamin – läßt das Verhalten des Nierenvolumens eine Abnahme in zwei Stufen erkennen, eine erste ca. 10 Sekunden dauernde aktive Gefäßverengerung, entsprechend der kurzen, aber schwachen Blutdrucksteigerung, anschließend eine starke und anhaltende Volumabnahme, die ganz parallel dem Blutdruck verläuft und als passive Reaktion zu beurteilen ist. In der Abb. 2 ist das Wirkungsbild ganz analog. Auf die unmittelbare Adrenalinwirkung (Abb. 2a), d. h. primäre Volumabnahme, folgt das Nierenvolumen passiv den Blutdruckschwankungen, wobei das Nierenvolumen vorübergehend zunimmt. 15 Minuten (Abb. 2b) nach der jejunalen Verabreichung von Ergotamin verlaufen Blutdruck- und Nierenvolumen ganz parallel, die Nierengefäße zeigen noch eine ganz schwache, aktive konstriktorische Wirkung

Abb. 2a—e. Versuch an der Katze in Urethan-Narkose. Registriert werden das Volumen einer Niere und der art. Blutdruck, Injektionssignal, Zeit in 6 Sekunden.

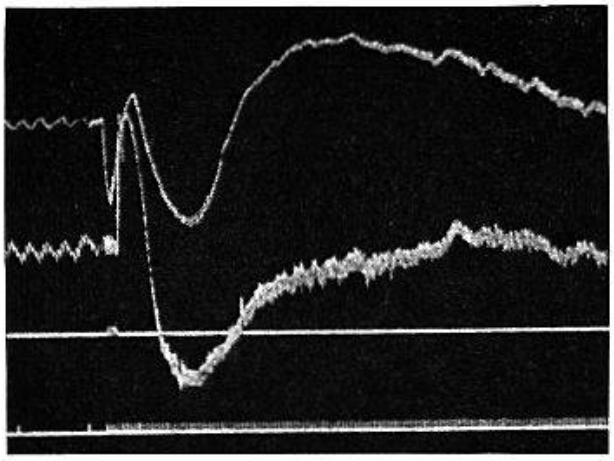

Abb. 2a: Auf $^1/_{20}$ mg Adrenalin i. v. tritt primär eine unmittelbare Volumabnahme ein. Dann folgt das Nierenvolumen passiv den bekannten Blutdruckschwankungen.

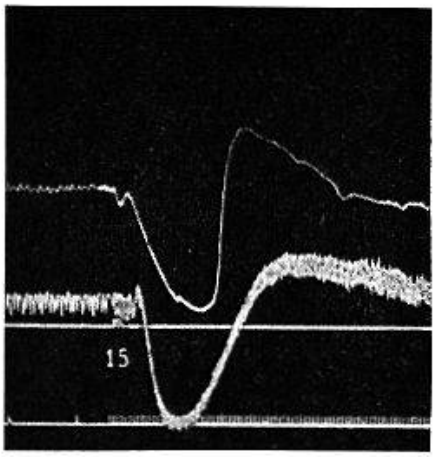

Abb. 2b: 15 Minuten nach enteraler Verabreichung von 0,275 mg/kg Ergotamin bewirkt $^1/_{20}$ mg Adrenalin i. v. eine sehr schwache primäre Abnahme – entsprechend der geringen Blutdruckerhöhung, dann folgt das Nierenvolumen rein passiv der Blutdrucksenkung (Adrenalin-Umkehr).

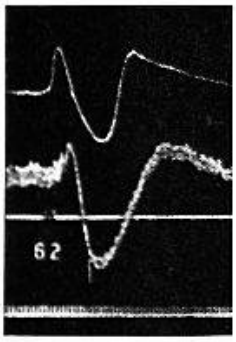

Abb. 2c

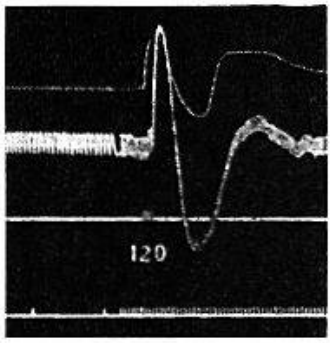

Abb. 2d

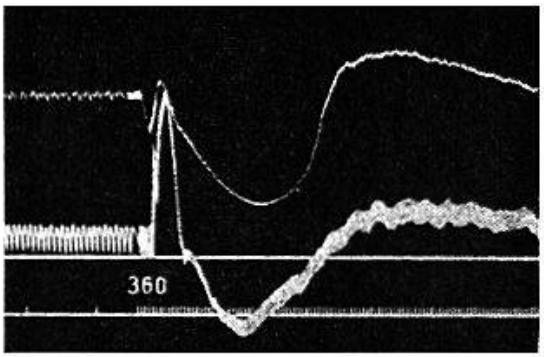

Abb. 2e

Abb. 2c und 2d: 62 Minuten nach Ergotamin macht $^1/_{20}$ mg Adrenalin i. v. eine primär schwache, nach 120 Minuten (Abb. 2d) eine fast normale Blutdruckerhöhung, in beiden Fällen besteht während der Blutdruckerhöhung eine Zunahme des Nierenvolumens; das Nierenvolumen folgt von Anfang passiv den Blutdruckschwankungen.

Abb. 2e: 360 Minuten nach Ergotamin hat $^1/_{20}$ mg Adrenalin wieder eine schwache unmittelbar vasokonstriktorische Wirkung, der Blutdruck ist normal, die Ergotamin-Wirkung ist am Abklingen.

auf Adrenalin, wie das auch am Blutdruck der Fall ist. 62 Minuten nach Ergotamin (Abb. 2c) hat Adrenalin eine leichte Blutdrucksteigerung zur Folge, und das Nierenvolumen wird jetzt nicht kleiner, sondern größer, d. h. der vasokonstriktorische Mechanismus reagiert auf Adrenalin nicht mehr, das Nierenvolumen folgt ganz passiv dem Blutdruck, ebenso nach 120 Minuten (Abb. 2d), trotzdem jetzt der Blutdruck nahezu eine so

Abb. 3a und b. Versuch an der Katze in Urethan-Narkose. Registriert werden von oben nach unten das Volumen einer Dünndarmschlinge, einer Niere, der Karotis-Blutdruck. Injektionssignal und Zeit in 6 Sekunden.

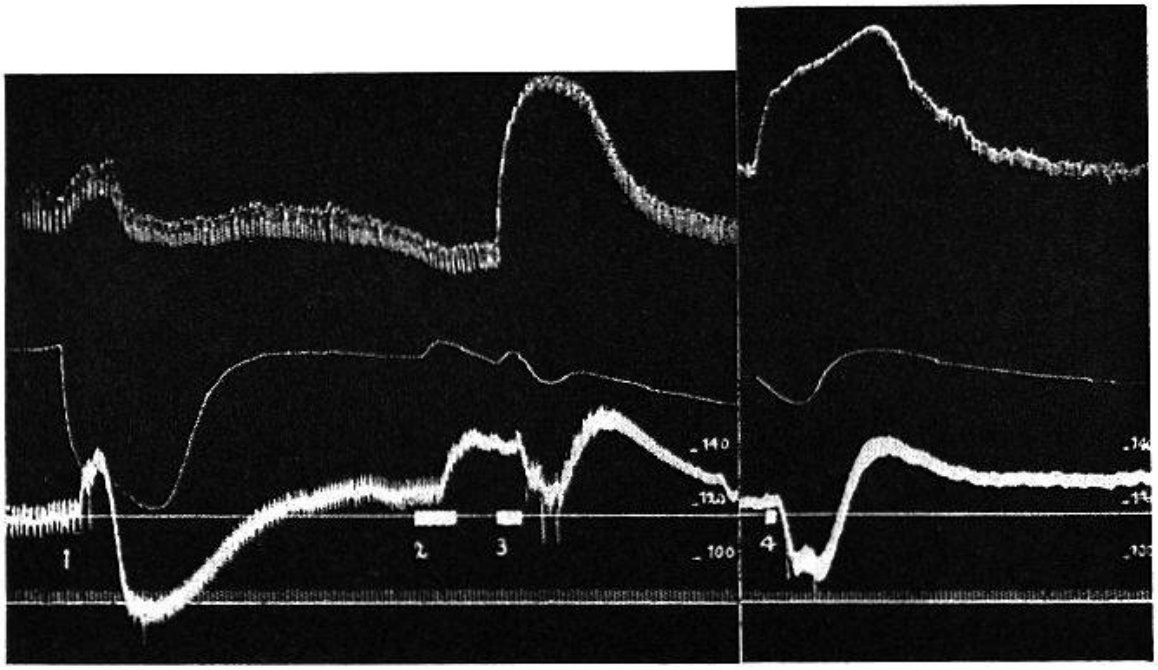

Abb. 3 a Abb. 3 b

Abb. 3a: Bei 1 folgt auf $^1/_{25}$ mg Adrenalin i. v. eine unmittelbare Volumzunahme am Darm (Gefäßerweiterung), eine starke primäre Volumabnahme (aktive Gefäßverengerung), dann sekundär passives Folgen den bekannten Blutdruckschwankungen. Bei 2 wird 0,02 mg/kg Ergotamintartrat i. v. verabreicht. Der Blutdruck nimmt zu, das Nierenvolumen ebenfalls (passiv durch den erhöhten Druck); das Darmvolumen bleibt unverändert. Bei 3 bewirkt $^1/_{25}$ mg Adrenalin i. v. eine sehr starke primäre Volumzunahme, sie ist aktiv, denn der Blutdruck sinkt, das Nierenvolumen folgt passiv den Blutdruckschwankungen.

Abb. 3b: 45 Minuten nach Ergotamin (unter 4) hat $^1/_{25}$ mg Adrenalin eine völlige Umkehr der Blutdruckwirkung zur Folge, das Nierenvolumen geht passiv mit, das Darmvolumen weist wieder starke Erweiterung auf trotz bestehender Blutdrucksenkung.

starke Erhöhung erfährt wie vor Ergotamin. Das bedeutet, daß der vasokonstriktorische Mechanismus der Nierengefäße durch Ergotamin länger gehemmt wird als jener anderer Gefäßgebiete, sonst wäre die Blutdruckwirkung nicht so ausgesprochen. 360 Minuten nach Ergotamin (Abb. 2e) ist das Adrenalin an den Nierengefäßen wieder konstriktorisch wirksam, die Ergotaminhemmung am Abklingen.

Während es nicht gelingt, mittels der chemisch-sympathikolytischen Hilfsmethode an den Nierengefäßen bei der Katze und am Hund einen vasodilatatorischen Adrenalineffekt nachzuweisen, ist das an den Darmgefäßen der Fall. In Abb. 1 hat Adrenalin auf die Darmgefäße zwar eine unmittelbare vasokonstriktorische Wirkung, sie ist gefolgt von einer ausgesprochenen sekundären Gefäßerweiterung (Volumzunahme), um dann wieder zur Norm zurückzukehren. Im Versuch der Abb. 3 hingegen

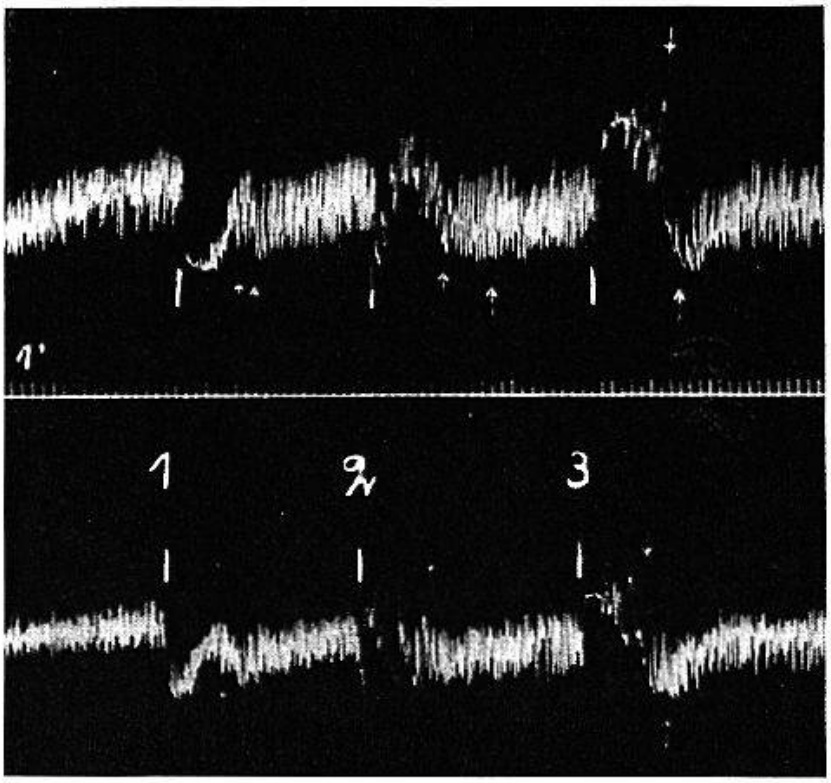

Abb. 4. Versuch am isolierten Uterus des Kaninchens. Am oberen und unteren Uterus-präparat wird dasselbe untersucht. Bei 1 hat Adrenalin 1 : 20,000,000 eine reine Erschlaffung der Muskulatur zur Folge; bei 2 besteht bei Adrenalin 1 : 5,000,000 ein Wettstreit zwischen Erschlaffung und Kontraktion; bei 3 werden beide Präparate durch Adrenalin 1 : 2,500,000 kontrahiert.

hat Adrenalin bei bestehender Blutdrucksteigerung nur eine primäre Volumzunahme zur Folge. Das Nierenvolumen nimmt auch hier primär stark ab und folgt sekundär passiv dem Blutdruck. Diese unmittelbare vasodilatatorische Wirkung am Darm tritt nur auf schwache überschwellige Adrenalinreize auf und ist nicht regelmäßig zu erzielen; stärkere Adrenalin-Dosen führen meist nur zu Gefäßverengerung, aber diese Wirkung ist auch bei Anwendung sehr starker Adrenalin-Dosen immer weniger ausgesprochen als bei der Niere. Im Gegensatz zur Niere mit ausschließlich vasokonstriktorischem Adrenalin-Effekt ist die Adrenalin-Wirkung am Darm offenbar stets das Resultat der zwei konkurrierenden, vasodilatatorischen und konstriktorischen Komponenten. Dieser Wettstreit ist nicht so einfach zu erfassen, wie das z. B. am isolierten Uterus des Kaninchens der Fall ist (Abb. 4), wo man, allerdings nur zu bestimmten Zeiten des ovariellen Zyklus, mit steigenden Adrenalindosen erst reine Erschlaffung, dann Konkurrenz zwischen Erschlaffung und Kontraktion und schließlich reine Kontraktion erzielen kann.

Aus diesen plethysmographischen Beobachtungen kann zwar nicht geschlossen werden, auf welchen Gefäßabschnitt – Arterien, Kapillaren, Venen – die Adrenalin-Wirkung zu beziehen ist, da wahrscheinlich alle

diese Gefäßabschnitte sympathische und parasympathische Rezeptoren aufweisen. Immerhin besteht die Auffassung, daß gerade die Arteriolen, welche den größten Einfluß auf die Widerstandsveränderungen bzw. auf das Durchflußvolumen haben, auf Adrenalin am empfindlichsten reagieren; sie besitzen auch den bestentwickelten Muskelapparat. Nun könnte man auch annehmen, daß die unmittelbare Gefäßerweiterung durch Adrenalin am Darm nicht aktiv ist, sondern gewissermaßen eine Ausweich-Reaktion darstellt, indem bei erhöhtem Blutdruck das Blut nach dem geringsten Widerstand ausweicht und auf diese Weise eine Gefäßerweiterung vorgetäuscht wird. Dagegen sprechen aber die folgenden Beobachtungen:

Nach Ergotamin oder Dihydroergotamin zeigt sich in allen Versuchen, daß der vasokonstriktorische Adrenalin-Effekt vollständig ausgeschaltet wird. Im Versuch der Abb. 1b tritt am Darm eine unmittelbare Volumzunahme ein, während der Blutdruck noch leicht ansteigt und die Niere noch eine, wenn auch schwache, aktive Volumabnahme erfährt. Im Beispiel der Abb. 3 folgt das Nieren-Volumen den kleinen Blutdruckschwankungen, während der Darm trotz Blutdrucksenkung unmittelbar eine starke Volumzunahme, also eine Gefäßerweiterung aufweist. Der prompte Ablauf – wichtig ist, daß dies auch im absteigenden Schenkel der Fall ist – dieser Volumschwankungen am Darm, die sich in beiden Versuchen im Gegensatz zum Nierenvolumen von den Blutdruckschwankungen unabhängig erweisen, spricht für die Existenz eines adrenalinempfindlichen vasodilatatorischen Gefäßmechanismus der Darmgefäße. Aus dem Verlauf der Kurven an Nieren und Darm läßt sich auch eine bei plethysmographischen Untersuchungen stets zu berücksichtigende venöse Stauung ausschließen. Wir zeigen ferner im folgenden Abschnitt, daß nach Ergotamin-Verabreichung durch Adrenalin auftretende Blutdruckveränderungen nicht durch eine veränderte Herztätigkeit, sondern durch Änderungen der Widerstandsverhältnisse im Gefäßgebiet zustande kommen, d. h. eine Adrenalin-Umkehr, gemessen am Blutdruck, ist die Folge der peripheren Gefäßerweiterung. Aus dieser chemischen Differenzierung des vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen Gefäßmechanismus ergibt sich, daß sich unter diesen experimentellen Bedingungen an der Niere nur vasokonstriktorische, am Darm hingegen je nach der Dosis vasodilatatorische bzw. vasokonstriktorische unmittelbare Adrenalin-Effekte erzielen lassen.

Entwicklungsgeschichtlich haben das Herz und die Gefäße denselben Ursprung. Beide Systeme haben sich allerdings in morphologischer wie physiologischer Hinsicht wesentlich verschieden differenziert. Deshalb erscheint die Frage von Interesse, ob auch am Herzmuskel dieselben

homologen sympathischen Mechanismen im Sinne des vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Adrenalin-Effektes bestehen. Die Verhältnisse an den Herzkranzgefäßen wurden schon erwähnt. Hier besteht auf Grund zahlreicher Untersuchungen in vivo und in vitro (Lit. *W. R. Heß* [4]) kein Zweifel, daß die unmittelbare Gefäßerweiterung die bevorzugte, wenn nicht ausschließliche Adrenalin-Reaktion darstellt. Am Herzen würde dem vasodilatatorischen Effekt eine Erschlaffung des Herzmuskels bzw. eine Erniedrigung des diastolischen Fußpunktes der Kontraktionskurve oder eine Abnahme der Pulszahl entsprechen. Der vasokonstriktorischen Gefäßwirkung entsprechen am Herzen die bekannten positiven chrono-dromo-bathmo- und *inotropen* Wirkungen des Adrenalin bzw. der Sympathikusreizung. Während am isolierten Froschherzen sowie am künstlich durchströmten, frei schlagenden, aber nicht arbeitenden Kaninchenherzen nach *Langendorff* (*W. R. Heß* [4]) Adrenalin ohne Zweifel außer der chrono- und inotropen Wirkung eine Erniedrigung des diastolischen Herztonus – entsprechend einer Gefäßerweiterung – ausüben kann, ist dies am nicht innervierten, aber normal arbeitenden Herz-Lungen-Präparat (H-L-Präparat) der Katze und des Hundes nicht der Fall. Bemerkenswert ist die außerordentliche Empfindlichkeit des H-L-Präparates des Hundes und vor allem der Katze auf Adrenalin. Der Schwellenwert bewegt sich innerhalb Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-9}. Jede überschwellige Adrenalindosis senkt den venösen Blutdruck je nach dem Stand des Ausgangsdrucks und der Steigerung der Leistung; die Schlagfrequenz wird erhöht und die Kontraktionskraft gesteigert, das Min.-Volumen entsprechend erhöht; der arterielle Druck bleibt praktisch unverändert (Abb. 5). In keinem Falle wurde eine Pulsverlangsamung noch Erniedrigung des diastolischen Fußpunktes beobachtet, im Gegensatz zum isolierten, frei schlagenden Herzen des Frosches und des Kaninchens. Dies mag seine Ursache in der Reaktionsweise der verschiedenen Tierarten haben, wahrscheinlicher aber ist sie in den verschiedenen experimentellen Versuchsbedingungen zu suchen. Beim isolierten Herzen liegen unnatürliche (Ringer, keine Arbeitsleistung), beim H-L-Präparat hingegen möglichst natürliche Ernährungs- und Arbeitsbedingungen (Blut und normales Min.-Volumen) vor. Nur ausnahmsweise wurde gleich im Anschluß an die Adrenalin-Verabreichung eine nur ganz schwache (ca. 5%) und nur Sekunden dauernde Abnahme des Min.-Volumens registriert. Das kann aber unseres Erachtens nicht als Hemmungseffekt betrachtet werden.

Es stellt sich nun die Frage, ob auch am H-L-Präparat, analog wie an den Gefäßen, durch chemische, sympathikolytische Hilfsmittel ein evtl. latent vorhandener Hemmungseffekt durch Ausschaltung des adrenalin-

Abb. 5a–c. Versuch am Herz-Lungen-Präparat des Hundes von 9 kg. Registriert werden von oben nach unten: der venöse Druck (venos. p.) mit H_2O-Manometer, die Herztätigkeit, Schlagfrequenz, Amplitude und art. Druck (art. p.) mit dem Plattenmanometer von Broemser; das Minuten-Volumen; die Frequenz der künstlichen Atmung (Palmer Pumpe); Injektions- und Zeitsignal. Die Kurven 5a–c sind von rechts nach links zu lesen.

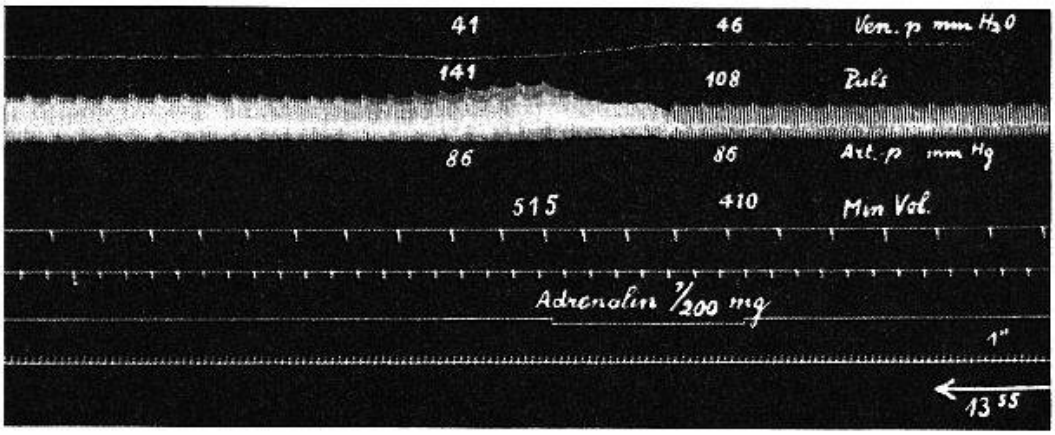

Abb. 5a: gibt den Einfluß von $^1/_{200}$ mg Adrenalin (Konzentration 4mal 10^{-7}) auf die erwähnten Kriterien wieder. Der venöse Druck sinkt schwach, Frequenz und Amplitude und Minuten-Volumen nehmen zu, keine Senkung des diastolischen Fußpunktes.

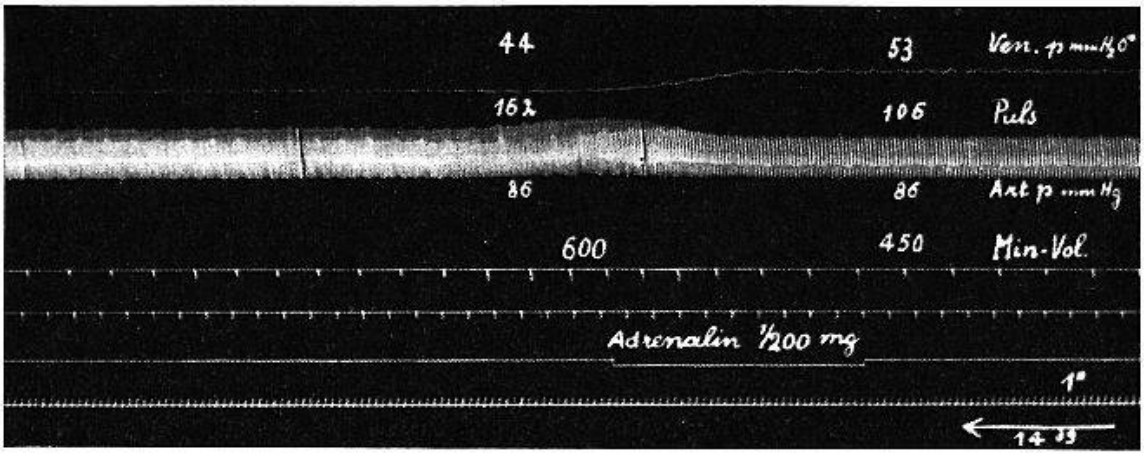

Abb. 5b: zeigt dieselben Wirkungen von $^1/_{200}$ mg Adrenalin, nachdem zwischen Abb. 5a und 5b 10 mg Piperodimethylbenzodioxan verabreicht worden waren.

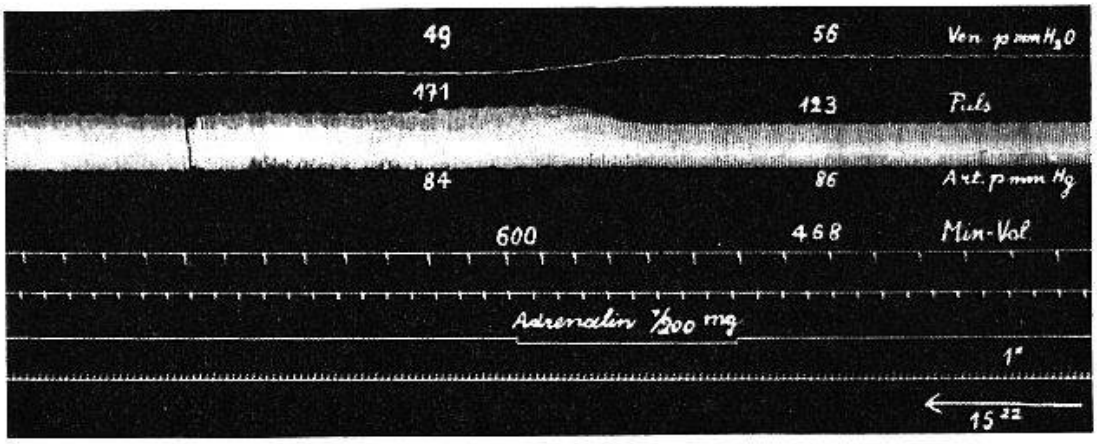

Abb. 5c: zeigt ebenfalls dieselben Wirkungen von $^1/_{200}$ mg Adrenalin wie bei 5a, trotzdem zwischen Abb. 5b und 5c noch 5 mg Dihydroergotamin verabreicht worden waren. Die herzfördernde Adrenalin-Wirkung erweist sich gegenüber Sympathikolytika refraktär.

fördernden Effektes aktuell gestaltet werden kann. Zu diesem Zwecke wurden alle wichtigsten Sympathikolytika, wie Yohimbin, Piperodimethylbenzodioxan (F. 933), die genuinen Mutterkornalkaloide und deren hydrierte Derivate untersucht. Die letzteren Alkaloide dürften in dieser Hinsicht besonderes Interesse verdienen, weil sie im Vergleich zu den genuinen Mutterkorn-Alkaloiden, wie Ergotamin usw., keine Uterus-Wirkung aufweisen, bei Katze und Hund in Narkose intravenös verabreicht keine Blutdruckerhöhung, sondern eine Blutdrucksenkung verursachen, die sympathikolytische Wirkung hingegen in eher ausgesprochenem Maße besitzen (*Rothlin* [7]). *Dale* (5) und *Cushny* (8), *Loewi* (9), *Andrus* und *Martin* (10), *Otto* (11), *Rothlin* (6) haben gezeigt, daß Mutterkornalkaloide die Adrenalin-Wirkung am Herzen des Kaltblüters bei hohen Dosen hemmen können, daß dies aber am Warmblüterherzen nicht zutrifft. Das Ergebnis unserer systematischen Analyse am H-L-Präparat mit den erwähnten Sympathikolytika ist:

1. In keinem Falle konnte ein latenter herzhemmender Adrenalin-Effekt aktualisiert werden.

2. Die Adrenalin-Wirkung ist vor und nach Verabreichung genannter Sympathikolytika identisch, d. h. der fördernde Adrenalin-Effekt auf den Herzmuskel ist im Gegensatz zum konstriktorischen Gefäßmechanismus auf Sympathikolytika refraktär.

Die Berechtigung dieser zweiten Schlußfolgerung ergibt sich aus folgenden Überlegungen. Mit 0,05 mg/kg Dihydroergotamin z. B. (Abb. 1) wird bei der Katze in Narkose die Wirkung von $^1/_{25}$ mg Adrenalin am Blutdruck aufgehoben, ja selbst umgekehrt; der vasokonstriktorische Effekt an Darm- und Nierenvolumen aufgehoben. Nehmen wir an, daß 0,05 mg/kg Alkaloid bei der Katze von 2,5 kg gleichmäßig auf die gesamte zirkulierende Blutmenge von rund 200 ccm verteilt werden, so erreichen wir eine Konzentration von 1 : 1,600,000. Diese Konzentration vermag die Wirkung von $^1/_{25}$ mg Adrenalin entsprechend einer Blutkonzentration bei ebenfalls gleichmäßiger Verteilung von 1 : 5,000,000 umzukehren. Vergleichen wir dabei die Verhältnisse beim Versuch am H-L-Präparat. Die herzfördernde Adrenalin-Konzentration beträgt am H-L-Präparat der Katze $^1/_{200}$–$^1/_{1000}$ mg auf 200 ccm Gesamtblut, was einer Konzentration von 1 : 40–200,000,000 entspricht. Die verabreichten Mengen Mutterkornalkaloid betrugen 1 bis 20 mg auf 200 ccm Blut, d. h. 1 : 200,000 bis 10,000. Das Verhältnis von Adrenalin zu Dihydroergotamin beträgt im Versuch am Ganztier für eine sehr positive Sympathikolyse der konstriktorischen Rezeptoren der Arterien am Darm und den Nieren 1 : 3; am H-L-Präparat hingegen 1 : 1000 bis 8000. Somit vermag auch eine tausendfach stärkere Dosis des Sympathikolytikums

die Resistenz der adrenalinempfindlichen Herzrezeptoren nicht zu durchbrechen. Diese erweisen sich am H-L-Präparat der Katze und des Hundes *refraktär*. Diese unveränderte Adrenalin-Wirkung auf die Herztätigkeit nach Behandlung mit Sympathikolytika erklärt die oben erwähnte Erscheinung, daß der Blutdruck als Gesamterscheinung noch mehr oder weniger erhöht werden kann, trotzdem an den Gefäßen eine deutliche sympathikolytische Wirkung besteht. Das ist auch mit der Grund, daß Autoren, welche die Adrenalin-Umkehr schlechtweg nur am Systemblutdruck bestimmen und beurteilen, wegen der Resistenz des Herzens gegenüber den Sympathikolytika das Ziel nicht erreichen. Sowohl das Fehlen einer durch Adrenalin gehemmten Tätigkeit wie das refraktäre Verhalten des auf Adrenalin äußerst empfindlichen Fördermechanismus am Herzen sind einerseits aus entwicklungsgeschichtlichen wie physiologischen Überlegungen unerwartet und bemerkenswert, beweisen aber anderseits, daß parallel mit der strukturellen eine sehr weitgehende funktionelle Differenzierung einhergeht. Wenn auch Herz und Gefäßapparat, ganz allgemein betrachtet, in harmonischem Zusammenspiel im Dienste derselben physiologischen Hauptaufgabe arbeiten, so haben diese beiden Organe je nach Umständen doch Sonderaufgaben zu erfüllen, wobei wohl die Art der Reaktionsweise, nicht aber das Endziel miteinander in Widerspruch stehen können. Die Gefäßreaktionen, Vasodilatation und Vasokonstriktion, sind in erster Linie dem betreffenden Organ oder Organsystem zugeordnet, sie haben den Blutstrom der jeweiligen aktuellen Leistung des zugeordneten Organs oder Organsystems in richtiger Weise zu dosieren. Dabei haben sie sich außerdem den Bedürfnissen der anderen Organe anzupassen, was auf reflektorischem Wege besorgt wird. Das Herz hingegen hat in jedem Falle, also bei Leistungssteigerung irgendeines Organs oder Organsystems, den geforderten Mehrbedarf zu leisten. Jede sympathisch, mit *W. R. Heß* ergotrop bedingte Beanspruchung des Kreislaufs hat das Herz mit einer Mehrleistung zu beantworten. Nur selten, wenn überhaupt, wird dies gleichzeitig für alle Gefäßgebiete (Notfallfunktionen nach *Cannon* [12]) zutreffen, in der Regel erfordern nur gewisse Gefäßgebiete gleichzeitig eine Mehrdurchblutung, während andere eine Einschränkung erfahren. Eine hemmende Wirkung des Adrenalins am Herzen erscheint daher paradox, geradeso wie eine Verengerung der Herzkranzgefäße. Die Entlastung der Herzleistung hingegen besorgt das fein regulierte Reflexsystem des Vagus. Aus diesen Versuchsresultaten ergibt sich die reizvolle Aufgabe, diesem unterschiedlichen Verhalten der zwei entwicklungsgeschichtlich homologen adrenalinempfindlichen Rezeptoren am Herz und an den Gefäßen vom biochemischen Gesichtspunkte nachzugehen.

1. *Anrep, G. V.:* Physiol. Rev. (Am.) *6*, 598 (1926). – 2. *Rothlin, E.:* Biochem. Z. *111*, 219 (1921). – 3. *Cavazzani, E.:* Arch. ital. Biol. *16*, 32 (1891). – 4. *Heß, W. R.:* «Die Regulierung des Blutkreislaufs», G. Thieme, Leipzig 1930. – 5. *Dale, H. H.:* J. Physiol. (Brit.) *34*, 163 (1906); *46*, 291 (1913). – 6. *Rothlin, E.:* Schweiz. med. Wschr. *1922*, 40, 978; Arch. internat. Pharmacodynam. *27*, 459 (1923). – 7. *Rothlin, E.:* Helv. Physiol. Acta *2*, C 48 (1944). – 8. *Cushny:* Textbook of Pharmacology a. Therapeut., Lea & Febiger, Philadelphia, 11. Aufl. 1936. – 9. *Loewi, O.:* Pflügers Arch. *193*, 201 (1922). – 10. *Andrus, E. C.* und *Martin, L. E.:* Amer. J. exper. Med. *45*, 1017 (1927). – 11. *Otto, H. L.:* J. Pharmacol. (Am.) *33*, 285 (1928). – 12. *Cannon, W. B.:* «Notfallfunktionen des sympathiko-adrenalen Systems», Erg. Physiol. *27*, 380 (1928).

Zusammenfassung

An gewissen Gefäßen – Herz, Lunge, Darm – besteht sowohl ein auf Adrenalin ansprechender vasokonstriktorischer wie auch vasodilatatorischer Rezeptorapparat. Während der vasokonstriktorische Adrenalin-Gefäßeffekt durch Sympathikolytika aufgehoben werden kann, trifft dies für den vasodilatatorischen Effekt nicht zu. Am Herz-Lungen-Präparat der Katze und des Hundes läßt sich durch Adrenalin kein Muskel-Effekt erzielen, der einer Gefäßerweiterung entspricht (Abnahme der Schlagfrequenz, Erniedrigung des diastolischen Fußpunktes). Der herzfördernde Adrenalin-Effekt, als homologe Funktion zur Adrenalin-Gefäßkontraktion, erweist sich im Gegensatz zum vasokonstriktorischen Gefäßmechanismus gegenüber den bekannten Sympathikolytika refraktär. Die physiologische Bedeutung dieser Befunde wird besprochen.

Résumé

Il existe au niveau de certains vaisseaux du cœur, des poumons, de l'intestin, un appareil récepteur qui réagit à l'adrénaline, aussi bien par une vasoconstriction que par une vasodilatation. L'effet vasoconstricteur de l'adrénaline peut être inhibé par des sympathicolytiques; ce n'est pas le cas de l'effet vasodilatateur. Sur la préparation cœur-poumons, chez le chien ou le chat, on n'obtient pas d'effet musculaire qui correspond à une vasodilatation (diminution de la fréquence cardiaque, abaissement du minimum diastolique). Bien que l'effet cardiotrope de l'adrénaline soit l'homologue de son effet vasoconstricteur, les sympathicolytiques n'influencent pas l'effet stimulant de l'adrénaline sur le cœur, comme ils influencent le mécanisme vasoconstricteur. Ces constatations sont discutées du point de vue de leur importance physiologique.

Riassunto

Certi vasi – del cuore, dei polmoni e degli intestini – dispongono di un apparato ricettore sia vasocostrittore che vasodilatatore che risponde all'adrenalina. Mentre l'effetto vasocostrittore dell'adrenalina può essere eliminato coi simpaticolitici, ciò non avviene per l'effetto vasodilatatore. Sul preparato cuore-polmone del gatto e del cane non si può ottenere coll'adrenalina un effetto muscolare che corrisponda ad una vasodilatazione (diminuzione della frequenza cardiaca, abbassamento del punto basale diastolico). L'effetto adrenalinico stimolante sul cuore come funzione omologa della vasocostrizione adrenalinica risulta refrattario ai noti simpaticolitici e ciò in contrasto col meccanismo vasocostrittore. Si discute il significato fisiologico di questi reperti.

Summary

Certain vessels of the heart, lungs and intestines, possess a receptor apparatus permitting them to react to adrenaline either by vasoconstriction or vasodilatation. Whereas the vasoconstrictive effect of adrenaline on the vessels can be neutralized by sympathicolytica, this is not the case for vasodilatation. No muscular effect, corresponding to dilatation of the vessels (reduction of cardiac frequency, lowering of the diastolic minimum), can be obtained with adrenaline on heart-lung preparations of the cat and dog. In spite of the stimulating effect of adrenaline on the heart being homologous to its vasoconstrictive effect, sympathicolytica, which influence the vasoconstrictor mechanism, do not influence the stimulating effect of adrenaline on the heart. The physiological importance of this finding is discussed.