

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΥ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.— Über die Wirkung hypertonischer Lösungen neutraler Salze auf einige vegetative Reflexe, von Sp. DONTAS und Christos MALTESOS.

In früheren Mitteilungen konnte einer von uns¹ feststellen, dass anisotonische Lösungen von NaCl und NaBr, intravenös in grossen Mengen injiziert, eine ausgesprochene Beeinflussung der Erregbarkeit des ZNS hervorriefen. So wurde die Erregbarkeit der nervösen Zentren durch hypotonische Lösungen gesteigert; hypertonische Lösungen hatten eine entgegengesetzte Wirkung, sie wirkten narkotisch.

Diese Beeinflussung der Funktion durch die Osmose brachte den Gedanken nahe, hypertonische Lösungen therapeutisch bei solchen Erkrankungen des ZNS anzuwenden, bei welchen Erregungssymptome vorherrschen: und in der Tat konnte eine günstige Beeinflussung einer gesteigerten Erregbarkeit durch i. v. Injektionen grosser Mengen von NaCl und NaBr in hypertonischer Lösung in Fällen von Parkinsonismus, Schizophrenie und Epilepsie, festgestellt werden².

Es ergibt sich nun weiter die Frage, ob die erregbarkeitsherabsetzende Wirkung, eine allgemeine ist, oder ob ausser motorischen Regionen auch wichtige vegetative Zentren des Hypothalamus und des verlängerten Markes mitbetroffen werden, und das nicht zuletzt deswegen, weil hypertonische Lösungen auf solche Symptome von nervösen Erkrankungen beeinflussend wirken, deren zentraler Sitz in diesen Teilen des ZNS liegen. In neuerer Zeit sind in unserem Institut Versuche angestellt worden, welche eine starke Veränderung der Struktur und des Chemismus der Zellen der Kreislauf- und Atmungszentren des verl. Markes durch i. v. Injektionen hypertonischer Lösungen neutraler Salze ergaben³. Auch diese Befunde könnten auf eine Veränderung der Kreislauf- und Atmungsreflexe, hinweisen. Es mussten also Versuche angestellt werden, zur Lösung der Frage, ob beim Warmblüter hypertonische Lösungen in solchen Konzentrationen und in entsprechenden Mengen, wie sie in der Klinik zur Anwendung kamen, in irgend einer Weise die Erregbarkeit der vegetativen Zentren beeinflussten.

Wir wählten zur Überprüfung des vegetativen Geschehens die Ent-

* ΣΠ. ΔΟΝΤΑΣ και ΧΡ. ΜΑΛΤΕΖΟΥ. — 'Επίδρασις τῶν ὑπερτονικῶν διαλυμάτων οὐδετέρων ἀλάτων ἐπὶ τινῶν αὐτόνομων ἀντανακλαστικῶν.

lastungsreflexe nach Hess, nicht zuletzt deswegen, weil die Versuche von Rein⁴ in jüngster Zeit die ungeheure Wichtigkeit dieser Regulationen bei der Entstehung des Kreislaufkollapses zeigen konnten. Gleichzeitig überprüften wir in diesen Versuchen die Wirkung hypertotonischer Lösungen auf die, von denselben peripheren Zonen auszulösende, mit dem Kreislauf eng gekoppelte, vegetative Atmungsreflexe.

ANORDNUNG DER VERSUCHE

Die Versuche wurden an Hunden in Chloralose-Morphin-, an Katzen in Chloralose- und an Kaninchen in flacher Urethannarkose angestellt.

Zur Überprüfung der Kreislaufreflexe wählten wir als Test das Verhalten des Blutdrucks, dabei erfolgte die Blutdruckregistrierung mit Membranmanometer und Schreibhebel, bei Flüssigkeitsübertragung unter Anwendung der Gegenstromapparatur von Trendelenburg. Bei Hunden und Katzen wurden die Kanüle in eine A. femoralis eingelegt, bei Kaninchen in eine A. car. comm.

Zur Mitregistrierung der Atmung diente ein Pneumograph mit Frank-schener Kapsel, da uns lediglich quantitative Veränderungen der Atmung interessierten, wir waren uns aber dabei bewusst, dass bei dieser Art der Darstellung der Atembewegungen, lediglich die Frequenz, nicht aber die jeweilige Breite naturgetreu aufgezeichnet wurde.

Endlich wurde eine Kanüle zur Injektion in die Vena femoralis der Tiere eingebunden. Zur Injektion kamen Lösungen von 10% NaBr und 5,8% NaCl. Die Injektionsmengen betragen Maximal: 10 cc pro kg Tier.

ERGEBNISSE

I. DIE WIRKUNG DER INJEKTIONEN AUF DEN BLUTDRUCK UND DIE ATMUNG

Wird die Injektion der hypertotonischen Salzlösung langsam verabfolgt, so steigt während der Darreichung, der Blutdruck allmählich an, um erst nach Beendigung der Injektion ein Plateau zu erreichen. Nach einigen Minuten fängt der Druck wieder zu sinken an, um etwa nach einer $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde auf den Ausgangswert zurückzukommen. Die mitregistrierte Atmung zeigt mit fortschreitender Injektion eine deutliche Zunahme der Frequenz und der Amplitude.

Im Gegensatz dazu wird bei einer schnelleren Injektion derselben Lösungen eine deutliche Blutdrucksenkung beobachtet, welche von einer Steigerung der Herzfrequenz begleitet wird. Dieses Kreislaufversagen wird

nach einiger Zeit überwunden, auch in diesen Fällen tritt danach eine deutliche Steigerung des Blutdruckes ein. Interessant ist in solchen Fällen das Verhalten der Atmung: Sie wird unregelmässig, es treten sogar in einigen Fällen Atemstillstände während der Blutdrucksenkung ein, welche von einigen gehäuften tiefen Atemzügen unterbrochen werden.

Abb. 1 und Abb. 2 stammen aus einem Versuche, bei welchem einem 5 Kg. schweren Hunde, 10 cc. NaBr, bei Abb. 1 langsam, bei Abb. 2 schnell i. v. injiziert wurden. In Abb. 1 steigt der Blutdruck während der Injektion allmählich an, das Maximum der Steigerung ist vor dem Höhepunkt der maximalen Atmungsbreite erreicht.

In allen Versuchen waren die Veränderungen des Blutdruckes und der Atmung höchstens in einer Stunde rückgängig, der Maximalwert für den Blutdruck wurde dabei einige Minuten nach der Injektion erreicht. Nach den Befunden von Schenk, Biancardi, Mach u. a.⁵, findet im Blute zunächst nach einer hypertonischen Injektion eines Neutralsalzes eine Erhöhung der Konzentration dieses Salzes, wobei das Maximum in einigen Minuten erreicht wird, um danach allmählich abzusinken; der Ausgangswert war in höchstens einer Stunde erreicht. Es scheint also, dass, solange eine Erhöhung der Konzentration des Salzes im Blute vorhanden ist, Wasser aus den Geweben angezogen wird, welches die zirkulierende Blutmenge und entsprechend den Blutdruck erhöht. Dabei wird die Tendenz zur Blutdrucksteigerung durch die gegenregulierende Beeinflussung über die Pressoreceptoren und die unspezifische dilatatorische Wirkung hypertonischer Lösungen gehemmt.

Dass die Blutdrucksteigerung vorwiegend durch das Anziehen von Wasser aus den Geweben beruht, ergaben Kontrollinjektionen von körperwarmen Ringer, welche den Blutdruck nur minimal beeinflussen konnten.

In Abb. 2 werden demselben Hund anschliessend abermals 10cc. NaBr i. v. 10% injiziert, die Injektionszeit ist aber diesmal sehr kurz, sie beträgt nur einige wenige Sekunden. Es resultiert bei dieser Art der Darreichung eine starke Blutdrucksenkung. Während dieses Blutdrucksturzes, vorwiegend aber nach Überschreiten eines Pessimums, erfolgt eine Frequenzsteigerung, während welcher ein fortschreitendes Steigern des Blutdruckes erfolgt. Der Druck überschreitet danach das Ausgangsniveau, und bleibt in diesem Versuche über eine Stunde erhöht. Interessant ist in solchen Fällen das Verhalten der Atmung. In Abb. 2 sieht man, wie unmittelbar

nach der Injektion, nach drei tiefen Atmungen, die Atmung vorübergehend zum Stillstand kommt. Danach werden einige frequente Atmungen mit einer ziemlich grossen Amplitude beobachtet, es erfolgt abermals ein Stillstand, abermals einige tiefe Atemzüge, bis sich schliesslich eine frequentere und breitere Atmung einstellt. Dies alles deutet auf eine Schädigung zentraler Art durch die hypertonen Lösungen, mahnt also zur Vorsicht vor einer zu schnellen Injektion der Lösungen. Aber trotz dieser Befunde sind solche Störungen nur vorübergehend.

Im selben Sinne, (wie die hypertonen Lösungen von NaBr) wirkten auch die hypertonen Lösungen von NaCl. In diesem Falle wurde statt einer 10% Lösung eine 5,8% benutzt.

II. ÜBERPRÜFUNG DER CAROTISSINUS- UND AORTEBOGENREFLEXE

Abb. 3a zeigt das Verhalten des Blutdruckes und der Atmung bei Carotissinuentlastung. Vor jeglicher Injektion werden dem Tiere beide Carotiden abgeklemmt, es resultiert unmittelbar nach der Abklemmung eine typische Blutdrucksteigerung, während zunächst die Atmung normal bleibt. Nach einigen Sekunden tritt auch die Wirkung auf die Atmung ein, die Atmung wird stark verbreitert, die inspiratorischen und expiratorischen Excursionen werden grösser, es resultiert kurz gesagt das typische Bild, welches der O₂-mangel der Sinusreceptoren und die Entleerung des Blutdepots hervorruft (siehe auch Heymanns)⁶.

Derselbe Reflex wird nun 10 Min. nach einer Injektion von 30 cc NaBr in 10% Lösung geprüft. Das Verhalten des Blutdruckes bleibt dasselbe, es tritt abermals eine starke Steigerung ein, trotzdem jetzt der Ausgangswert stark erhöht ist. Die schon sehr starke Atmung wird in diesem Stadium kaum beeinflusst. In Abb. 3c endlich, welche 1 Stunde nach der Injektion aufgenommen wurde, in einem Stadium also, bei welchem die Atmung wieder eine normale Höhe erreicht hat, kann man abermals ein identisches Verhalten auf den Blutdruck und die Atmung feststellen, wie vor der Injektion.

Weitere Überprüfungen an anderen Tieren und in späteren Stadien zeigten immer dasselbe Verhalten.

EINWIRKUNG HYPERTONISCHER LÖSUNGEN AUF DEN HERINGSCHEN REFLEX

In diesem Teile der Versuche wurde endlich der zentrale Vagosympathicusstumpf bei Hunden und Katzen, und der Cyonsche Nerv bei Kanin-

chen vor und nach intravenöser Zufuhr hypertotonischer NaCl und NaBr-Lösungen gereizt. Auch in diesen Versuchen trat keine sichtbare Veränderung des durch eine Induktionsreizung erzielten Effektes ein. Das Verhalten bei Reizung des Vagosympathicus illustriert Abb. 4 a. und Abb. 4 b. und entspricht den Befunden, welche bei einem Hunde erhoben wurden.

Es muss also aus diesen Versuchen geschlossen werden, dass die vom Carotissinus- und Aortenbogen ausgelösten Reflexe durch hypertotonische Injektionen grosser Mengen von NaCl und NaBr, in keiner Weise gestört werden, dass *also die vegetativen Zentren dieser Regulationen durch die Injektionen in ihrer Funktion mindestens keineswegs beeinflusst werden.*

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Hunden, Katzen und Kaninchen wurden zunächst Untersuchungen über die Wirkung grosser Mengen hypertotonischer NaCl- und NaBr-Lösungen auf den Blutdruck und die Atmung angestellt.

Es ergab sich, dass vorübergehend eine mässige Blutdrucksteigerung nach der Injektion eintritt, welche höchstens eine Stunde andauerte. Gleichzeitig wurde die Atmung frequenter und breiter.

Im Gegensatz zu diesem Verhalten, welches beobachtet werden konnte, wenn die Injektion langsam geschah, trat bei einer schnellen Darreichung zunächst eine vorübergehende starke Blutdrucksenkung mit Erhöhung der Herzfrequenz ein, auch hier gefolgt von einem weiteren Blutdruckanstieg über die Norm. Die gleichzeitig mitregistrierte Atmung erwies sich als unregelmässig mit z. T. periodischem Charakter bei vergrösserten Amplitude.

Die Überprüfung der Carotissinus- und Aortenbogenreflexe ergab, dass die Salze keinen Einfluss auf diese vegetativen Regulationen ausüben, dass sie also auf die vegetativen untersuchten Zentren in keiner Weise funktionsstörend einwirken.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Εἰς προηγούμενα πειράματα ἑνὸς ἐξ ἡμῶν (καθηγητῆς Σπ. Δοντάς) εἶχεν εὐρεθῆ, ὅτι αἱ ἔνδοφλεβιακὰ ἑνέσεις ὑπερτονικῶν διαλυμάτων οὐδετέρων ἀλάτων προκαλοῦσι νάρκωσιν τοῦ κεντρικοῦ νευρικοῦ συστήματος, ἥδη δὲ ἔχει χρησιμοποιηθῆ θεραπευτικῶς ἡ ἰδιότης αὕτη μετ' ἐπιτυχίας εἰς ἀσθενεῖς μὲ διεγερτικὰ φαινόμενα ἐπὶ τοῦ νευρικοῦ συστήματος.

Ἐν τῇ παρουσίᾳ ἐργασίας ἐξετάζεται ἡ ἐπίδρασις τῶν ὑπερτονικῶν διαλυμάτων τῶν οὐδετέρων ἀλάτων ἐπὶ τῆς διεγερσιμότητος νευρικῶν κέντρων τοῦ αὐτονόμου συστήματος ἐν τῷ προμήκει. Ὡς δοκιμαστικὸν μέσον (test) μετεχειρίσθημεν τὴν ἐπίδρασιν τῶν καρωτιδικῶν καὶ ἀορτικῶν ἀντανακλαστικῶν ἐπὶ τὴν ἀναπνοὴν καὶ κυκλο-

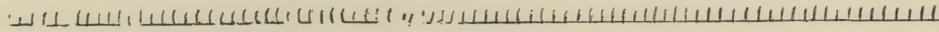
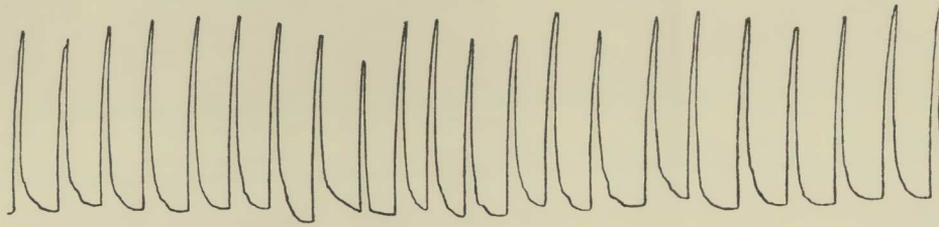
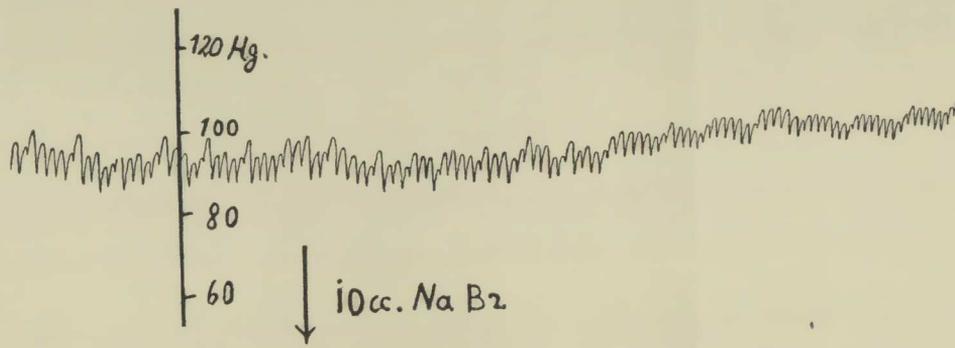


Abb. 1.—Beeinflussung von Blutdruck und Atmung durch eine langsame

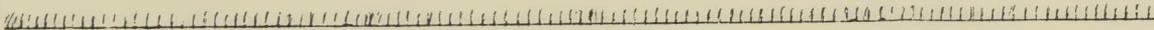
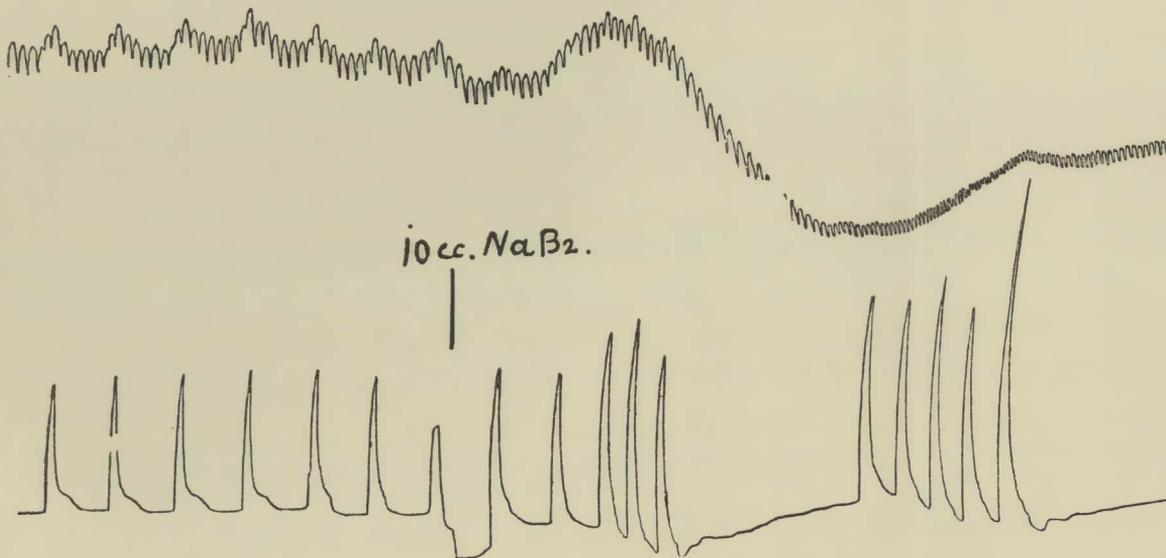


Abb. 2.—Wirkung einer schnellen



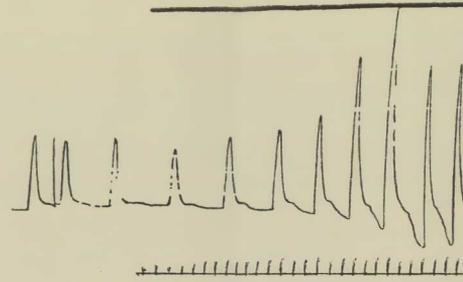
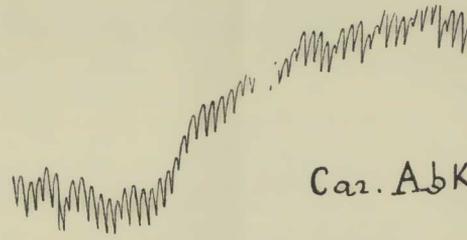
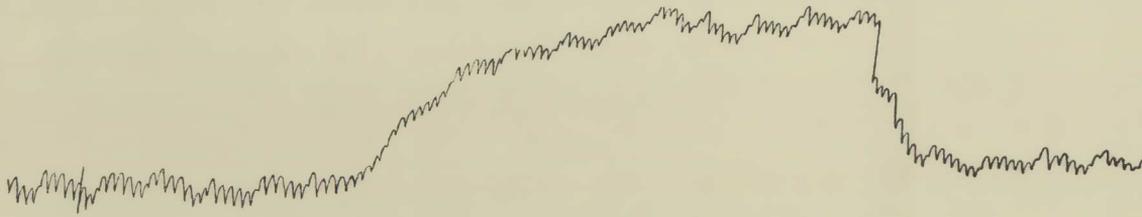


Abb. 3a.—Abklemmung der Carotiden.



Car. Abkl.

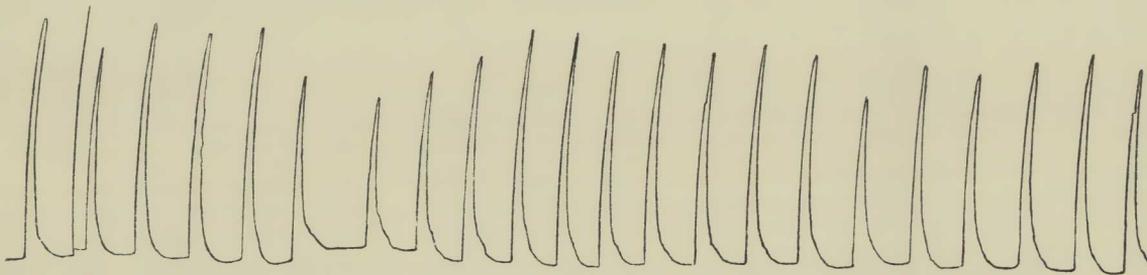
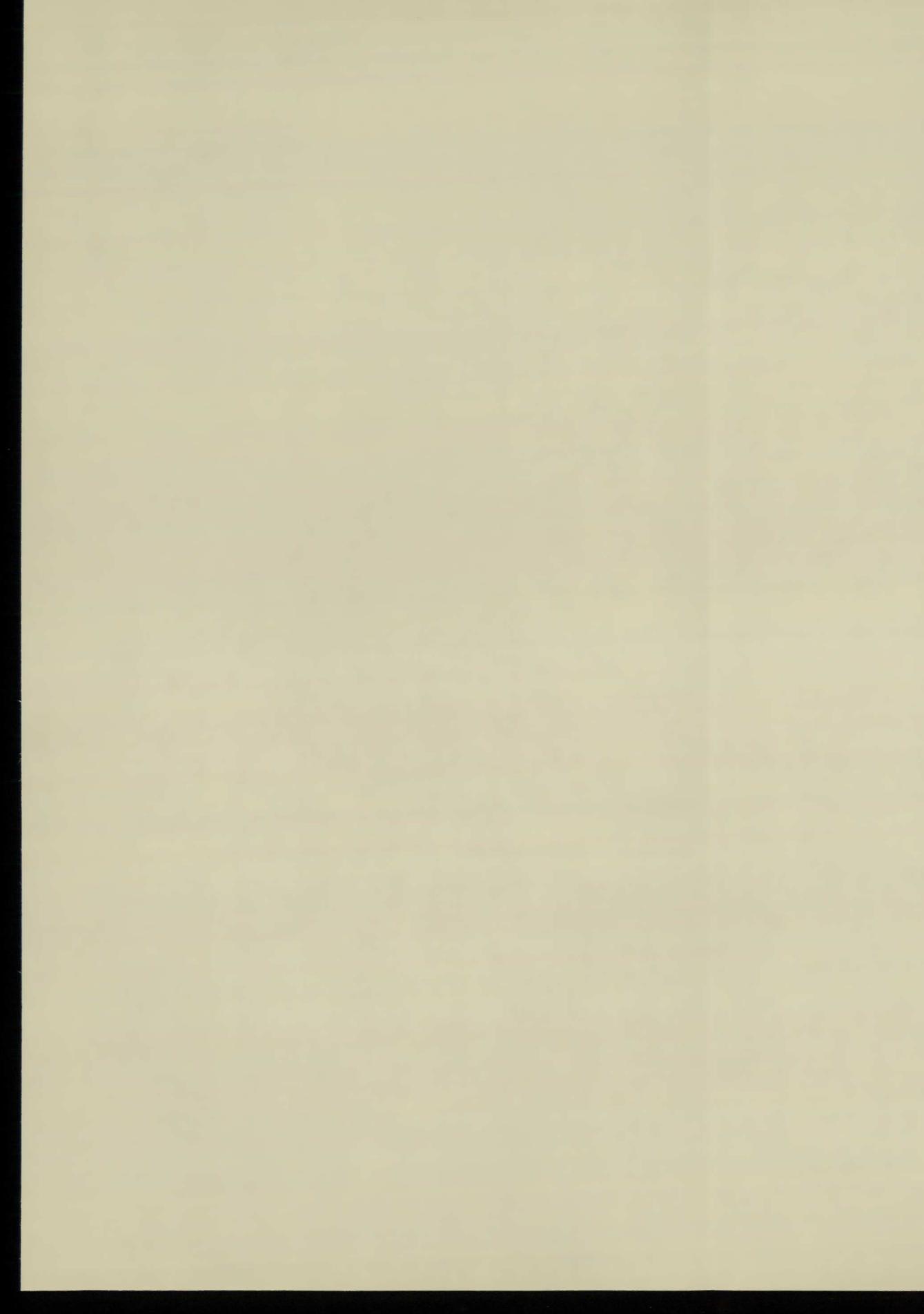


Abb. 3b.—Dasselbe 10 Min. nach einer i. v. Injektion von 30 cc. NaBr in 10% Lösung. Gewicht des Hundes : 4,3 kg.



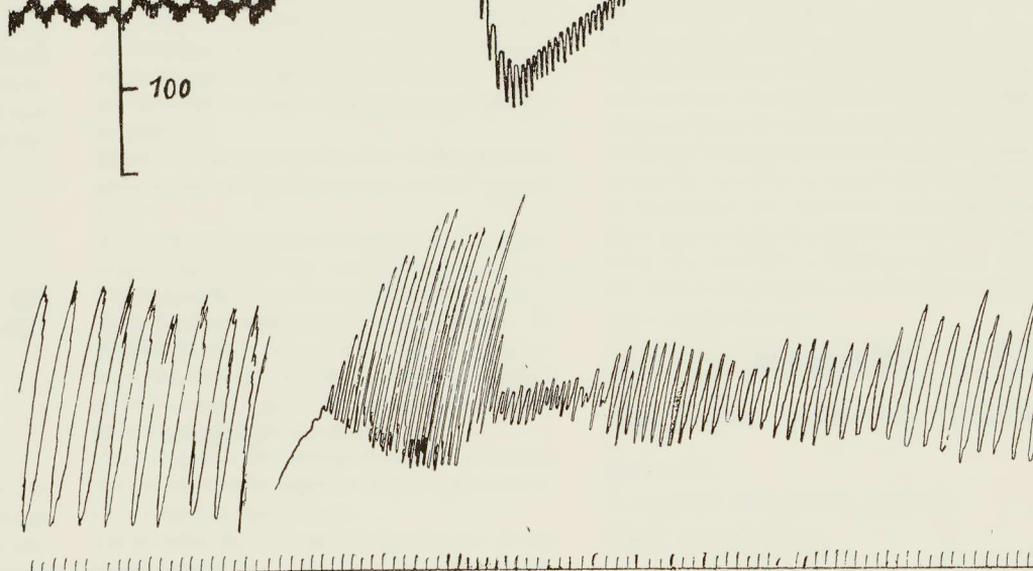


Abb. 4a.—Bei Pfeil wird der zentrale Vagusstumpf 10 Sec. lang mit einem Induktorium gereizt.
Obere Kurve: Blutdruck. Untere Kurve: Atmung. Zeitmarkierung: 1 Sec.

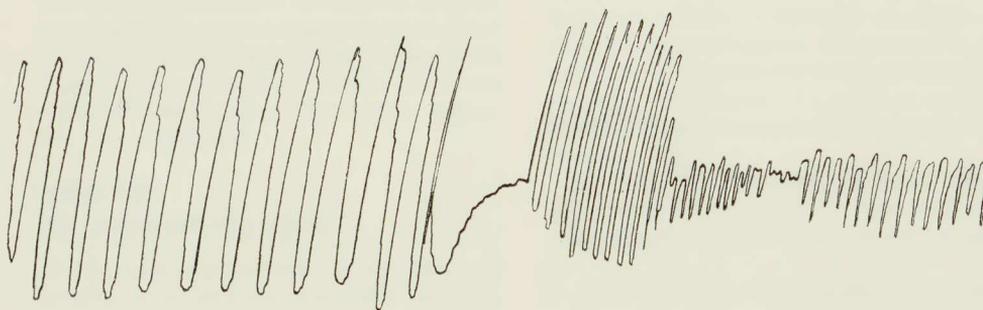
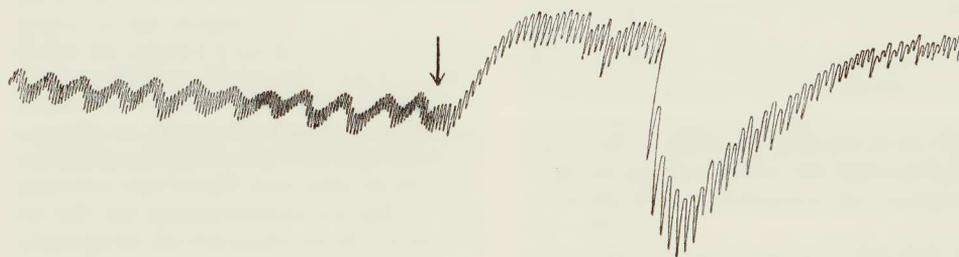
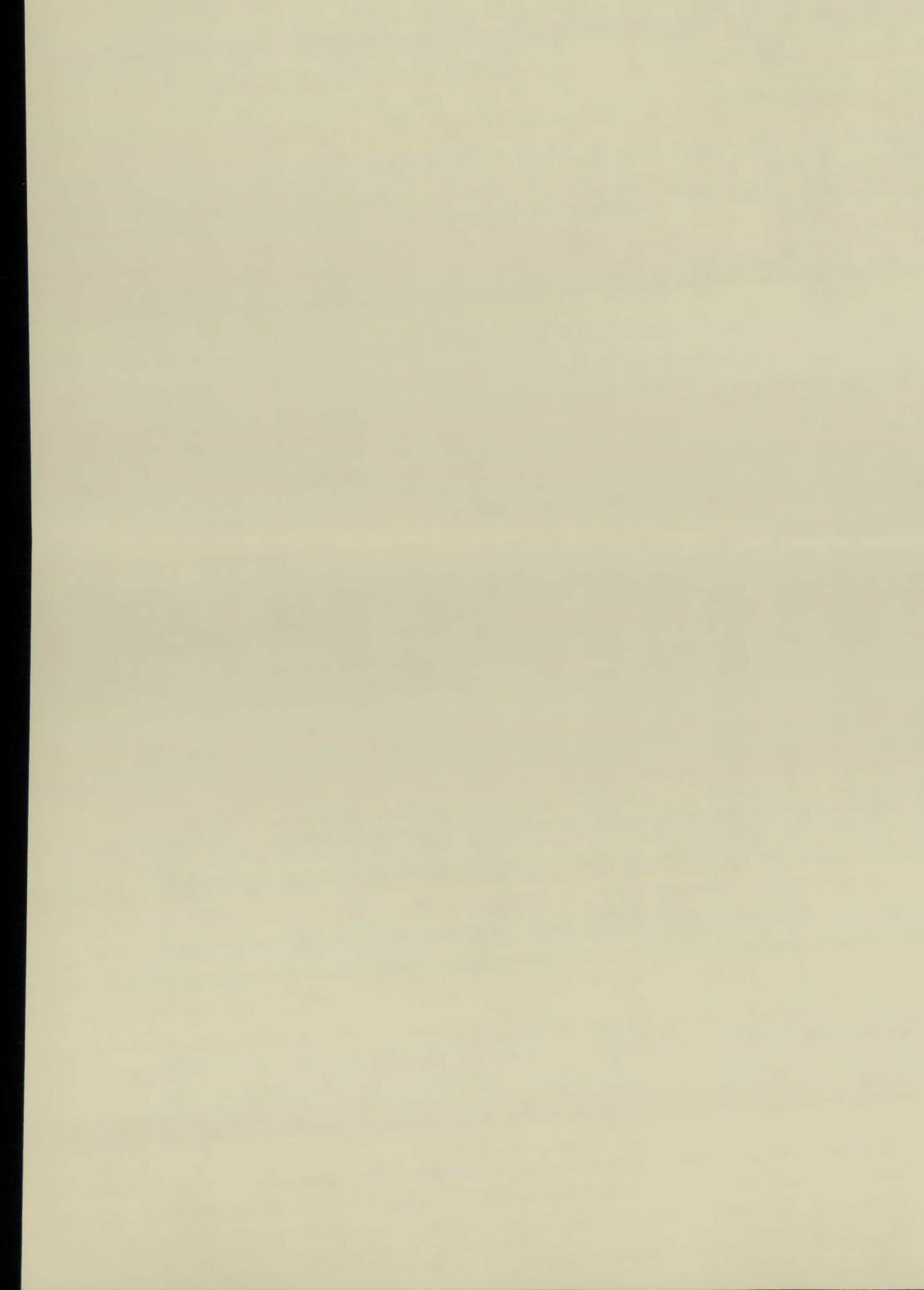


Abb. 4b.—Alles, wie bei 4a. Der Reiz erfolgt 30 Min. nach einer Injektion einer 5,8% Lösung (10 cc) NaCl i.v. Keine Veränderung des Reizerfolges, trotz erhöhten Blutdrucks.



φορίαν. Ἡ ἔρευνα αὕτη ἦτο ἀναγκαία, διότι νεωστὶ εὐρέθη ἐν τῷ ἐργαστηρίῳ ἡμῶν, ὅτι τὰ ὑπέρτονα διαλύματα προκαλοῦσι φυσικοχημικὰς καὶ ἀνατομικὰς ἀλλοιώσεις τῶν νευρικῶν κυττάρων τῶν πυρήνων τῶν ἀντανεκλαστικῶν τούτων.

Κατὰ τὰ πειράματα ἡμῶν ταῦτα, τὰ ὁποῖα ἐγένοντο ἐπὶ κυνῶν, γαλῶν καὶ κονί- κλων, ἀνεγράφετο διὰ μανομέτρου ἢ ἀρτηριακῆ πίεσις διὰ μεμβράνης κατὰ Trendelenburg, ἐπίσης δὲ καὶ ἡ ἀναπνοὴ δι' ἐνὸς πνευμονογράφου.

Καὶ πρῶτον μὲν ἐξητάζετο ἡ ἐπίδρασις τῶν ὑπερτονικῶν διαλυμάτων (NaCl 5,8% καὶ NaBr 10%, μεγίστη ἐνεθεῖσα ποσότης 10 κ. ἐκ. κατὰ χλγ. βάρους ζώου) ἐπὶ τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως καὶ τῆς ἀναπνοῆς: οὕτως εὐρέθη ὅτι ἐπέρχεται μετρία αὐξησις τῆς πίεσεως μετὰ βραδείαν εἰσαγωγὴν τοῦ διαλύματος, ἡ αὐξήσις δὲ αὕτη παρήρ- χετο τὸ βραδύτερον μετὰ μίαν ὥραν. Συγχρόνως ἠυξάνετο τὸ εὔρος καὶ ἡ συχνότης τῶν ἀναπνοῶν. Κατὰ τὴν ταχεῖαν εἰσαγωγὴν τοῦ διαλύματος ἐν ἀρχῇ μὲν ἐπήρχετο πτώσις τῆν πίεσεως, εἶτα ὅμως αὕτη ἀνήρχετο πάλιν ὑπὲρ τὸ φυσιολογικόν. Ἡ ἀνο- δος δ' αὕτη ἠκολουθεῖτο ὑπὸ ταχυκαρδίας. Αἱ ἀναπνοαὶ ἀμέσως μετὰ τὴν ἔνεσιν ἐγί- νοντο ἐνίοτε περιοδικαί.

Πρὸς τούτοις ἐξητάσαμεν τὴν ἐπίδρασιν τῶν ἐνδοφλεβίως εἰσαγομένων ὑπερτονι- κῶν διαλυμάτων ἐπὶ τὰ ἀρτηρικὰ καὶ καρωτιδικὰ ἀντανεκλαστικά. Εὐρόμεν δ' ὅτι διὰ τῆς ἐνέσεως τῶν ὑπερτονικῶν τούτων διαλυμάτων οὐδεμία ἐπέρχεται διαταραχὴ τῶν κανονικῶν μεταβολῶν τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως καὶ τῆς ἀναπνοῆς τῶν προκαλουμένων διὰ τῆς προσκαίρου ἀποφράξεως τῶν καρωτιδίων.

Ἐπίσης εὐρέθη, ὅτι τὰ ὑπερτονικὰ διαλύματα οὐδεμίαν φέρουν διαταραχὴν τῶν φαινομένων τοῦ ἐρεθισμοῦ τῶν κεντρομόλων ἰνῶν τοῦ πνευμονογαστρικοῦ.

Ἐκ τῶν παρατηρήσεων τούτων συνάγεται, ὅτι τὰ ὑπερτονικὰ διαλύματα τοῦ NaCl καὶ τοῦ NaBr, εἰς ἅς δόσεις καὶ πυκνότητας ἐχρησιμοποιήθησαν κατὰ τὰ πει- ράματα ἡμῶν, οὐδόλως διαταράττουσι τὴν λειτουργίαν τῶν ἐξετασθέντων νευρικῶν κέντρων.

L I T E R A T U R

1. DONTAS, SP., *Pflügers Arch.* **241**, 612, 1939.
2. DONTAS, SP., *Praktika de l'Akadémie d'Athènes*, **13**, 610, 1938.
3. DONTAS, SP., *Praktika de l'Akadémie d'Athènes*, 1939, 80 ff.
4. REIN, H., *Arch. f. klin. Chir.*, **189**, 302, 1937.
5. SCHENK, *Z. f. exp. Med.*, **2**, 1920, S. 166
BIANCARDI, *Fisiol. e Med.* 1932, p. 225.
MACH et SCICLONOFF, *Presse Médicale*, 1936, I p. 431.
6. HEYMANNS, C., *Erg. Physiol.* **41**, 28, 1939.
HEYMANNS, C., BOUCKBART, J. J. et P. REGNIERS, *Le sinus carotidien et la zone homologue cardioaortique*, G. Doin & Cie, Paris.