

no rise in the rate of metabolism could be found before 24 hours elapsed. The apparatus used by us for estimation of O_2 -consumption permits observation of the animal, but does not exclude restricted movements. As restlessness could serve as a simple explanation for increased O_2 -consumption, the animals were observed carefully. In many cases they slept curled up during the whole 20-minutes period during which O_2 -consumption was measured. Increased muscular activity as a possible cause of the observed rise of O_2 -consumption may therefore be excluded.

Another possibility which had to be considered was that the observed rise in the rate of metabolism was founded on an indirect effect exerted by thyroxine on the pituitary in accordance with experiments which led MANSFELD¹ to the postulation of a hypophyseal "heating hormone".

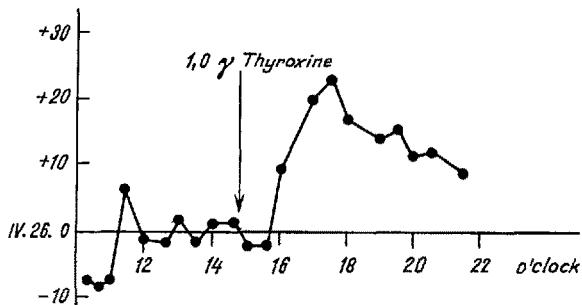


Fig. 3. – Hypophysectomized rat No. 6. 200 g. 1.0 γ of thyroxine at 14.15.

Fig. 3 shows that this is not the case. The same small doses of thyroxine which have been shown to be effective in the thyroidectomized rat are followed by a similar response in the hypophysectomized animal. The complete removal of the pituitary was verified by autopsy. It may be therefore concluded that in the reported experiments the immediate response to thyroxine is not based on a mechanism similar to the one demonstrated by MANSFELD. Immediate response to similar doses of thyroxine were obtained also in normal rats, yet these are less regular and uniform and show seasonal changes, and will therefore have to be dealt with in a separate communication.

The significance of responses obtained by such small doses of thyroxine is evident, for these are well within the range of those stored by the normal thyroid, which therefore may be assumed to pour out thyroxine in the same order of magnitude upon various stimuli without delay.

A detailed account will be published elsewhere.

Sz. DONHOFFER, L. BALOGH, and Gy. MESTYÁN

Institute of Pathophysiology, University of Pécs,
Hungary, May 30, 1949.

Zusammenfassung

In Versuchen, die Mitte September bis Ende April ausgeführt wurden, konnte nachgewiesen werden, daß kleinste Thyroxingaben (0,1–1,0 γ) an der schildrüsenlosen Ratte mit niedrigem Stoffwechsel binnen zweier Stunden eine oft mehrere Stunden anhaltende Steigerung des O_2 -Verbrauchs um 20% verursachen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu der üblichen Auffassung, daß

Thyroxin am intakten Tiere nur nach einer Latenz von etwa 24 Stunden wirkt. Erhöhte Aktivität der Tiere kann zur Deutung ausgeschlossen werden. 1,0 γ Thyroxin bewirkt an der hypophysektomierten Ratte eine ähnliche Stoffwechselsteigerung wie an schildrüsenlosen Tieren. Hieraus muß gefolgt werden, daß die beobachtete rasche Wirkung des Thyroxins nicht auf einem hypophysären Heizhormon (nach MANSFELD) beruht. Die Bedeutung der Versuche liegt darin, daß die angewandten Thyroxindosen den von der normalen Schilddrüse gespeicherten Wirkstoffmengen entsprechen. Es darf daher angenommen werden, daß Thyroxin in gleichen Quantitäten auch von der normalen Drüse auf verschiedene Reize ohne Verzögerung ausgeschüttet werden kann.

Atmungshemmung durch niedrigen Blutdruck

Im Jahre 1945/46 hat BUCHER¹ gezeigt, daß die Tätigkeit des Atmungszentrums deutlich gehemmt ist, wenn der arterielle Druck im Zentralnervensystem (ZNS) nur noch etwa 35 mm Hg beträgt, und daß bei einem Druck von nur etwa 10 mm Hg das Atmungszentrum überhaupt keine inspiratorischen Impulse mehr ausgibt. Daß der daraus resultierende Atmungsstillstand tatsächlich "druckbedingt" ist, und nicht etwa nur Folge der begleitenden Hypoxämie des Zentrums ist, konnte dabei weitgehend gesichert werden.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob eventuell das beschriebene Phänomen unter bestimmten Umständen auch schon in wesentlich höheren Druckbereichen auftreten könnte und demzufolge gegebenenfalls praktisch-klinisch berücksichtigt werden müßte. Dazu haben wir an Kaninchen untersucht, bei welchem arteriellen Druck die spontane Atmungstätigkeit aufhört, wenn a) das Atmungszentrum unter der Einwirkung eines an sich schon depressiv wirkenden Pharmakons, wie beispielsweise des Morphins, steht, und b) umgekehrt das Atmungszentrum unter der Einwirkung eines zentral atmungsanregenden Pharmakons, wie beispielsweise des Coramins, steht.

Methode. Die Kaninchen werden in Urethannarkose präpariert wie in Lit. 1 beschrieben, d.h. – kurz zusammengefaßt – nachdem die beiden Aa. vertebrales okkludiert worden sind, wird der ganze Hals etwa in der Mitte vollkommen fest umschürt mit Ausnahme der vorher frei präparierten linken A. carotis, der beiden Vv. jugulares, der beiden Vagi und der Trachea. Damit ist das ZNS nur noch durch die linke Carotis mit Blut versorgt, was indes zu einer anscheinend normalen Atmungstätigkeit genügt. Die Atmung wird als Pneumogramm, der Druck im ZNS mittels einer in den kopfwärts gelegenen Stumpf der rechten Carotis eingebundenen endständigen Kaniile registriert. Infolge der zwischen der rechten und linken Carotis bestehenden interarteriellen Verbindungen ist dadurch eine zumindest relative Aussage über das Verhalten des Druckes im ZNS möglich.

Der eigentliche Versuchsgang gestaltet sich folgendermaßen: Die linke Carotis wird abgeklemmt (0 in Tabelle). Dadurch sinkt der Druck im ZNS stark ab und von einer gewissen Druckhöhe an steht auch die Atmung still. Nach ca. 20 Sekunden wird durch Entfernen der Klemme das ZNS wieder an den allgemeinen Kreislauf angeschaltet. Um möglichst genaue Werte ermitteln zu können, wird der Versuch in der Regel in je 2-3minütigen Intervallen 2-3mal wiederholt. Anschließend wird entweder 3 mg/kg Morphin oder 60 mg/kg Coramin i.v. injiziert und 5 Minuten später wieder verfahren wie oben beschrieben.

Die Resultate sind in der beigegebenen Tabelle zusammengestellt. Das praktisch wohl wichtigste Ergebnis

¹ G. MANSFELD, *Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen*, p. 151 (Benno Schwabe, Basel 1943).

¹ K. BUCHER, *Helv. physiol. et pharmacol. acta* 3, 469 (1945); 4, 77 (1946).

Bei 0 erfolgt Abklemmen der linken Karotis; nach 20 Sekunden wird die Klemme wieder entfernt

Anzahl Tiere					Atmungsstillstand		Wiedereinsetzen der Atmung
9	normal (Atmungsfrequenz: 57/min)	arterieller Druck im ZNS Zeit	39 mm Hg	0	9 mm Hg	20"	17 mm Hg
	5 Min. nach 3 mg/kg Morphin i. v. (Atmungsfrequenz: 36/min)	arterieller Druck im ZNS Zeit	43 mm Hg	0	11 mm Hg	20"	25 mm Hg
	normal (Atmungsfrequenz: 55/min)	arterieller Druck im ZNS Zeit	29 mm Hg	0	8 mm Hg	20"	17 mm Hg
8	5 Min. nach 60 mg/kg Coramin i. v. (Atmungsfrequenz: 86/min)	arterieller Druck im ZNS Zeit	38 mm Hg	0	8 mm Hg	20"	14 mm Hg
					14,1 Sek.	20"	21,6 Sek.

besteht darin, daß durch Morphin auch in Dosen, die bereits deutliche (vgl. Atmungsfrequenz) zentrale Atmungshemmung machen, der blutdruckbedingte Atmungsstillstand nicht beeinflußt wird (die entsprechenden Werte von 9 bzw. 11 mm Hg sind statistisch voneinander nicht verschieden!), d. h. er tritt deswegen nicht etwa schon bei höheren Drucken auf. Die Versuche mit dem zentral atmungserregenden Pharmakon sind entsprechend ähnlich ausgefallen, d. h. Coramin hat das Auftreten des blutdruckbedingten Atmungsstillstandes nicht hintanhalten können, etwa in dem Sinne, daß dieser jetzt erst bei niedrigeren Drucken aufgetreten wäre.

Die in der Tabelle (Kolonne «Wiedereinsetzen der Atmung») angegebenen Werte sollen in erster Linie illustrieren, daß der beurteilte Atmungsstillstand auch wirklich blutdruckbedingt war. Wäre er nämlich durch die infolge der Abklemmung der linken Karotis ebenfalls auftretende Hypoxie des Zentrums bedingt gewesen, so hätte die Atmung trotz des Öffnens der Carotis nicht wieder eingesetzt, denn das in diesem Moment dem Zentrum wieder zugeführte Blut war ja in etwa gleichem Maße hypoxämisch. Wenn man die Druckwerte bei Aufhören und bei Wiedereinsetzen der Atmungstätigkeit miteinander vergleicht – einsteils vor und andernteils nach der Morphininjektion –, so stellt man fest, daß das morphinisierte Atmungszentrum durch die obenerwähnte Hypoxie offenbar etwas mehr Schaden genommen hat als das normale.

In theoretischer Hinsicht eröffnen die Ergebnisse gewisse interessante Ausblicke. Die Tatsache, daß weder atmungshemmende noch atmungserregende Stoffe den Moment des Eintretens des blutdruckbedingten Atmungsstillstandes modifizieren konnten, ist ein weiterer Beleg für die in Lit. 1 und 2 vertretene Auffassung, daß ein gewisser Mindestblutdruck für die rhythmische Atmungstätigkeit von elementarer Bedeutung ist, welche Folgerung dann ihrerseits erklärlich macht, weshalb beim Sterben die normale Kreislaufaktivität nie vor der normalen Atmungstätigkeit sistiert.

J. FISCHLEWITZ

Pharmakologische Anstalt der Universität Basel, den 5. September 1949.

Summary

In rabbits it has been confirmed, that, if the blood pressure falls rapidly, a lower limit will be attained, below which a normal respiration will no longer exist. This minimal arterial tension seems to be an absolutely fixed one, since it was found to be the same, whether the respiratory center was normal or under the influence of either a depressing or a stimulating drug.

Zur Wirkung des Veratrins auf die vagale Atemsteuerung des Kaninchens

Wird Veratrin einem Kaninchen intravenös injiziert, so wird der Blutdruck gesenkt, die Pulszahl verlangsamt und die Atemfrequenz erniedrigt, wobei ein primär peripherer vagaler Angriffspunkt auf Grund zahlreicher Arbeiten angenommen werden darf (Literatur bei DAWES¹ und KRAYER und ACHESON²).

Zur Abklärung der Atmungsänderung untersuchten wir beim spontan atmenden oder künstlich beatmeten tracheotomierten Kaninchen in Urethannarkose (Urethan 1,4 g/kg s.c.) die elektrische Aktivität von einzelnen Fasern des afferenten Lungenvagus mit Hilfe von Kathodenstrahlloszillographen.

Die untersuchten Nervenfasern entsprachen den von ADRIAN³ ausführlich beschriebenen, inspiratorisch aktiven Lungenvolumenfasern, deren Aktivität durch eine Erregung der Dehnungsrezeptoren der Lunge während der Inspiration bedingt ist.

Nach intravenöser Injektion von 50–100 µ/kg Veratrin (Veratrin Siegfried) in eine Vena jugularis, nimmt die Entladungsfrequenz einer einzelnen, während der Inspiration aktiven Lungenvolumenfaser zu (Abb. 1), wo-

¹ G. S. DAWES, J. Pharmacol. 89, 325 (1947).

² O. KRAYER und G. H. ACHESON, Physiol. Rev. 26, 383 (1946).

³ E. D. ADRIAN, J. Physiol. 79, 332 (1933).