

Aus der Physiologischen Abteilung des Gollwitzer-Meier-Institutes des Staatsbades
Oeynhausen an der Universität Münster in Bad Oeynhausen

Über neurohumorale Überträgermechanismen bei der Vermittlung und Auslösung von venomotorischen Reaktionen am Menschen

Von

M. SCHLEPPER und E. WITZLEB

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Juni 1963)

Die Existenz neural vermittelter venomotorischer Reaktionen beim Menschen ist durch zahlreiche Untersuchungen erwiesen^{3,4,8,12}. Die meisten, teilweise recht unterschiedlichen Reize, wie z.B. Atemmanöver, psychische Alterationen oder Kaltreize, lösen venoconstrictorische Reaktionen aus^{3,7,8}. Seltener treten dagegen venodilatatorische Reaktionen auf, wie z.B. bei größerer psychischer Entspannung, im Schlaf und bei Warmreizen^{3,4,6}. Noradrenalininjektionen in den allgemeinen Kreislauf lösen an einem isolierten Venensegment des Unterarmes teilweise constrictorische, teilweise dilatatorische Venenreaktionen aus¹¹. Bei direkter Noradrenalininjektion in ein vom übrigen Kreislauf isoliertes Venensegment treten dagegen nur constrictorische Reaktionen auf^{8,11}.

Systematische Untersuchungen über die Bedeutung möglicher noradrenergischer Mechanismen beim Auftreten venoconstrictorischer Reaktionen liegen bisher nicht vor. Ebenso ist der Einfluß der bei Noradrenalinapplikation in den Gesamtkreislauf auftretenden gegenregulatorischen Umstellungen für die constrictorischen venomotorischen Reaktionen bisher nicht weiter untersucht. Darüber hinaus werfen die dilatatorischen Reaktionen bei Warmreizen die Frage nach der Existenz von venodilatatorischen Fasern auf.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde versucht, die damit verbundenen Fragen weiter zu klären.

Methodik

Die Versuche wurden an gesunden männlichen und weiblichen Personen im Alter von 22—38 Jahren unter Ruhebedingungen durchgeführt. Venomotorische Reaktionen wurden mit der „Verschlußtonographie“ an Unterarmvenen gemessen¹⁵. Bei dieser Methode können i.v. Druckänderungen als Ausdruck von Veränderungen des Tonus der glatten Venenmuskulatur auf Grund der Volumenkonstanz des Gefäßgebietes angesehen werden, die an einem durch plötzlichen Manschettenüberdruck von 280—300 mm Hg für jeweils 20 min vollständig aus der Zirkulation ausgeschalteten Unterarm erzielt wird. Unter diesen Bedingungen können veno-

motorische Reaktionen nur neural ausgelöst werden, eine Vermittlung auf dem Blutwege ist dagegen ausgeschlossen. Die i.v. Druckmessung erfolgte mit einem Statham-Element und Atlas-Druckverstärker.

Nach jedem Versuchsdurchgang wurde die Durchblutung für 20 min freigegeben.

Am kontralateralen Arm wurde über ein 2. Statham-Element und Druckverstärker der periphere Venendruck aufgezeichnet.

Venentonus, Venendruck, eine EKG-Ableitung zur Ermittlung der Herzfrequenz sowie die Atmung wurden fortlaufend mit einer Filmgeschwindigkeit von 1 mm/sec geschrieben. Zur Hemmung der Blutgerinnung wurden jeweils 10000 E Heparin i.v. gegeben.

Die Versuche wurden in drei Gruppen durchgeführt:

A. Zehn Versuchspersonen wurden 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht i.v. injiziert. Im Abklingen der Noradrenalinreaktionen wurde von den Vpn. ein kurzer Valsalvascher Preßdruckversuch ausgeführt.

In der anschließenden Versuchspause wurde bei ungedrosseltem Arm 10 mg Regitin i.v. injiziert. Im 2. Versuchsdurchgang wurden erneut i.v. Injektionen von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht und eine Valsalvasche Preßdruckprobe durchgeführt.

B. Sieben Versuchspersonen wurden in insgesamt 13 Versuchsdurchgängen 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht i.v. injiziert. In der anschließenden Versuchspause wurde bei ungedrosseltem Arm 1 mg Atropin. sulph. i.v. gegeben. Nach eingetretener Atropinwirkung (Pupillenerweiterung, Tachykardie, Trockenheit im Munde) wurden im zweiten Versuchsdurchgang erneut 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht injiziert.

Sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B erfolgten die Injektionen von Noradrenalin durch die Kanüle, über die der periphere Venendruck gemessen wurde. Für die Dauer der Injektion wurde die Registrierung des peripheren Venendruckes unterbrochen.

C. Bei zehn Versuchspersonen wurden die Reaktionen von Venentonus, Venendruck, Herz- und Atemfrequenz auf begrenzte Warmreize in Teilbädern untersucht. In fünf Versuchen wurden lokale Warmreize an dem Arm appliziert, an dem die Venentonusmessung erfolgte. In fünf Versuchen wurden dagegen beide Unterschenkel Warmreizen ausgesetzt, so daß am Arm konsensuelle Venentonusreaktionen gemessen wurden. Bei Ausgangswerten zwischen 25 und 30°C wurde die Wassertemperatur auf 41–42,5°C erhöht.

Im zweiten Versuchsdurchgang wurden in insgesamt 13 Reaktionen die gleichen Maßnahmen nach vorausgegangener i.v. Applikation von 1 mg Atropin. sulph. in der Versuchspause durchgeführt (6 lokale und 7 konsensuelle Reaktionen).

Ergebnisse

A. Der *Venentonus* stieg in allen Reaktionen nach Noradrenalininjektion an. Innerhalb von 50–120 sec wurden die Maximalwerte erreicht (siehe dazu Tab. 1). Im weiteren Verlauf nahm der Venentonus wieder ab. Die Rückkehr auf die Ausgangswerte konnte in dieser Versuchsreihe nicht genau bestimmt werden, da der Abfall durch die erneute Zunahme infolge der Valsalvaschen Preßdruckprobe unterbrochen wurde (siehe Abb. 1a).

In 9 Reaktionen, in denen der *Venendruck* gemessen wurde, traten regelmäßig Zunahmen auf. Nach 70–140 sec wurden die Maximalwerte

erreicht. Auch hier konnte die Rückkehr auf die Ausgangswerte nicht sicher beurteilt werden, da es infolge des Valsalvaschen Preßdruckversuches zu erneuten Venendruckanstiegen kam (siehe Tab. 1).

Die Herzfrequenz zeigte Ausgangswerte zwischen 54 und 74/min. In einer Reaktion nahm die Herzfrequenz um 12/min zu, in einem Fall

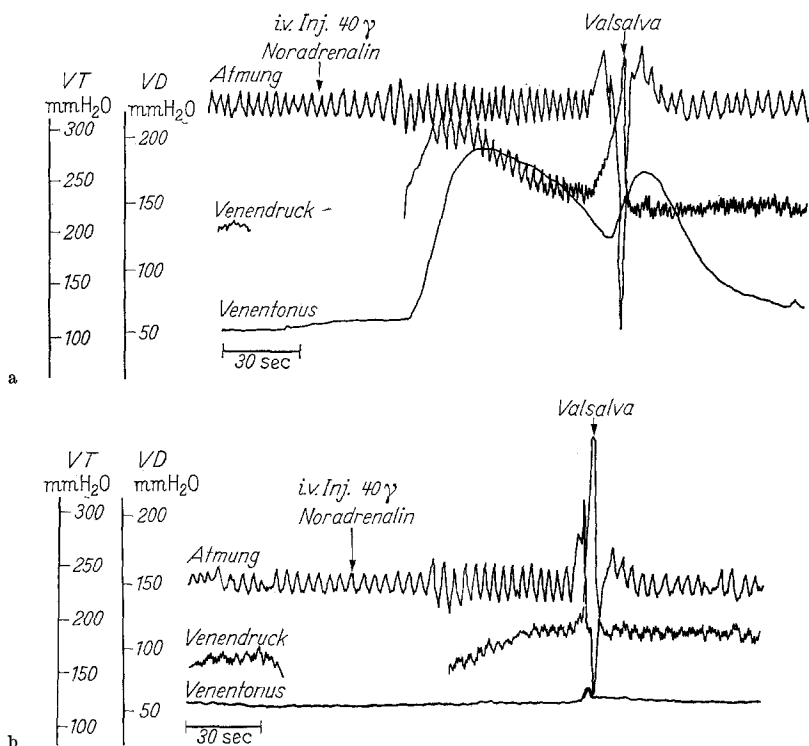


Abb. 1a und b. Umzeichnung der Originalkurve einer 32jährigen ♂ Vp. a Reaktionen von Atmung, peripherem Venendruck und Venentonus (in der Reihenfolge) auf i.v. Injektionen von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht mit anschließender Valsalvascher Preßdruckprobe. Die Unterbrechung in der Venendruckkurve ist methodisch durch die Injektion bedingt. b Nach zwischenzeitlicher i.v. Injektion von 10 mg Regitin bleiben die Venentonussteigerungen auf Noradrenalininjektion und Valsalvasche Preßdruckprobe aus. Der periphere Venendruck steigt geringfügig an. Die Vergrößerung des Atemzugvolumens bleibt dagegen unverändert erhalten

blieb sie unverändert. In 8 Reaktionen nahm die Herzfrequenz zwischen 6 und 36/min ab (Tab. 1).

Nach der Valsalvaschen Preßdruckprobe traten in allen 10 Reaktionen Steigerungen des Venentonus auf (siehe Abb. 1a), die vollständig den bereits früher beschriebenen Veränderungen bei der Valsalvaschen Preßdruckprobe entsprachen¹³⁻¹⁵.

Der Venendruck wies während des Atemmanövers erhebliche Steigerungen auf, die 10 sec nach Beendigung des Preßdrucks wieder ab-

Tabelle 1. Gruppe A₁. Reaktionen auf i. v. Injektion von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht und anschließender Valsalvascher Preßdruckprobe

Nr.	Vp.	Venentonus			Venendruck			Herzfrequenz				
		Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	<i>t</i> _{AW-MW} sec	Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	<i>t</i> _{AW-MW} sec	Ausg. Wert	Wertl. Max. /min	Differenz
1	Kr. ♂	120	238	+118	60	125	220	+95	75	54	66	+12
2	Kn. ♂	100	130	+30	50	165	250	+85	130	72	66	-6
3	Kn. ♂	180	280	+100	53	120	260	+140	88	72	42	-30
4	Sch. ♂	95	230	+135	60	125	190	+65	140	66	48	-18
5	Wi. ♂	115	250	+135	52	110	140	+30	70	72	36	-36
6	Kr. ♀	155	205	+50	67			+		74	66	-8
7	Mc. ♀	75	190	+115	120	75	210	+135	130	60	64	-6
8	Pö. ♀	140	400	+260	65	160	265	+195		72	60	-12
9	v. H. ♀	85	300	+215	100	170	250	+80	85	66	54	-12
10	Eh. ♂	140	430	+290	85	95	125	+30	90	66	66	± 0
Mittelwert		120	265			127	217					

*t*_{AW-MW} = Zeit vom Ausgangswert bis zum Maximalwert.

Tabelle 2. Gruppe A₁. Reaktionen auf i. v. Injektion von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht nach vorheriger Regitgingabe und anschließender Valsalvascher Preßdruckprobe

Nr.	Vp.	Venentonus				Venendruck				Herzfrequenz			
		Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t _{AW-MW} sec	Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t _{AW-MW} sec	Ausg. Wert	Wertl. Max. /min	Differenz	
1	Kr. ♂	123	123	± 0	0	90	110	+20	120	60	84	+24	
2	Kn. ♂	160	180	+20	55	165	250	+85	100	66	78	+12	
3	Kn. ♀	170	225	+55	52	160	240	+80	90	72	72	± 0	
4	Sch. ♂	110	115	+ 5	50	140	165	+25	130	60	48	-12	
5	Wi. ♂	115	115	± 0	0	85	180	+95	80	72	54	-18	
6	Kr. ♀	175	190	+15	50					90	90	± 0	
7	Me. ♀	90	120	+30	85	80	90	+10	70	72	72	± 0	
8	Pö. ♀	95	160	+65	60	150	160	+10		72	90	+18	
9	v. H. ♀	110	160	+50	80	200	225	+25	115	72	90	-18	
10	Eh. ♂	170	170	± 0	0	80	175	+95	190	72	72	± 0	
Mittelwert		131	154			128	177						

Symbole wie in Tab. 1.

geklungen sind. Die Herzfrequenz zeigt in der Mehrzahl leichte Zunahmen (durchschnittlich um 5/min) teilweise jedoch auch geringe Abnahmen (durchschnittlich um 3/min).

Nach zwischenzeitlicher *Regitinapplikation* lösten erneute Noradrenalininjektionen ($0,5 \gamma/\text{kg}$ Körpergewicht) in 7 von 10 Reaktionen Steigerungen des *Venentonus* aus, dreimal traten keine Veränderungen auf (siehe Abb.1b). Die Maximalwerte wurden innerhalb von 50–85 sec

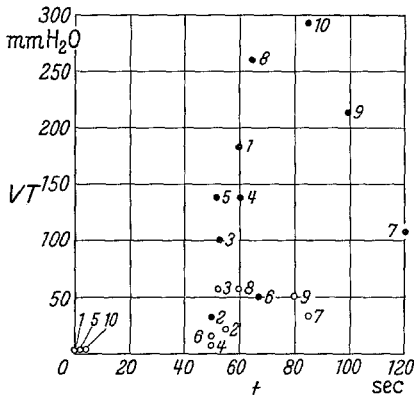


Abb. 2. Gegenüberstellung der maximalen Venentonussteigerungen auf i.v. Injektion von $0,5 \gamma$ Noradrenalin/kg Körpergewicht vor (●) und nach (○) zwischenzeitlicher i.v. Injektion von 10 mg Regitin in korrespondierenden Versuchen

erreicht (Tab. 2). Die Differenzen für die jeweiligen Versuche ergeben sich aus Abb. 2.

In 9 Reaktionen, in denen der *Venendruck* gemessen wurde, traten regelmäßig Zunahmen auf. Nach 70 bis 200 sec wurden die Maximalwerte erreicht (Tab. 2).

Die Ausgangswerte der *Herzfrequenz* waren auf Grund der Regitinwirkung leicht erhöht und lagen zwischen 60 und 90/min. Nach Noradrenalininjektion traten in 4 Reaktionen Zunahmen der Herzfrequenz von 12–24/min auf, in 4 Reaktionen blieb die Herzfrequenz unverändert, in 2 Reaktionen traten Abnahmen von 12 bzw. 18/min auf (Tab. 2).

Nach Regitin waren die Venentonusveränderungen auf den *Valsalva-schen Preßdruckversuch* in 7 Reaktionen deutlich abgeschwächt und in 3 Fällen vollständig aufgehoben (Abb. 1 b).

Venendruck und Herzfrequenz zeigten keine stärkeren Abweichungen gegenüber dem Verhalten vor Regitin.

B. Der *Venentonus* stieg nach i.v. Injektionen von $0,5 \gamma$ Noradrenalin/kg Körpergewicht in allen 13 Reaktionen an (Tab. 3). Nach 35–90 sec wurden die Maximalwerte erreicht. Die Rückkehr auf die Ausgangswerte erfolgte durchschnittlich nach $2\frac{1}{2}$ min (siehe Abb. 3).

In 10 Reaktionen, in denen der *Venendruck* gemessen wurde, traten regelmäßig Zunahmen auf (Tab. 3). Nach 30–120 sec wurden die Maxima erreicht. Die Rückkehr auf die Ausgangswerte erfolgte in durchschnittlich 7 min.

Die *Herzfrequenz* (gemessen während des Maximums der Venentonusanstiege) nahm bei Ausgangswerten zwischen 46 und 64/min in 7 Reaktionen zu, in 5 Reaktionen traten Abnahmen auf, einmal blieb sie unverändert (Steigerungen zwischen 2 und 14/min, Abnahmen zwischen 2 und 24/min, siehe Tab. 3). In einzelnen Fällen ging der Bradykardie

eine kurzdauernde Tachykardie voraus, in anderen Reaktionen trat eine kurzdauernde Erhöhung der Schlagzahl nach einer anfänglichen Bradykardie auf. Die stärkste Ausbildung der Bradykardie entsprach zeitlich nicht immer den maximalen Venentonussteigerungen.

Nach zwischenzeitlicher *Atropinapplikation* wurde in allen 13 Reaktionen der *Venentonus* durch Noradrenalininjektionen gesteigert. 25–100 sec nach Injektion wurden die Maximalwerte erreicht, die Rückkehr auf die Ausgangswerte erfolgte in etwa 3 min (Tab. 4).

In 11 Reaktionen, in denen der *Venendruck* gemessen wurde, nahm dieser zu. Die Maxima traten nach 40–100 sec auf, die Rückkehr auf die Ausgangswerte erfolgte in durchschnittlich 6–7 min (siehe Tab. 4).

Die *Herzfrequenz* lag nach Atropin zwischen 56 und 94/min. In 7 Reaktionen traten Abnahmen (10 bis 34/min), in 6 Reaktionen Zunahmen (2 bis 38/min) auf (siehe Tab. 4).

Regelmäßig traten nach Noradrenalininjektionen Vergrößerungen der *Atemzugvolumina* auf (Abb. 1a und 3), die weder durch Regitin in der Gruppe A₂ (Abb. 1b) noch durch Atropin in der Gruppe B₂ beeinflusst wurden. Die Atemfrequenz blieb dagegen teilweise unverändert, teilweise traten geringfügige Zu- oder Abnahmen auf, die nicht

sicher verwertbar waren. Die Veränderungen der Atmung dauerten 1–3 min an. Die Steigerungen des Atemzugvolumens setzten in einigen Reaktionen vor, in anderen dagegen nach Beginn der Venentonussteigerungen ein. Sie klangen durchschnittlich etwas vor den Venentonusreaktionen ab.

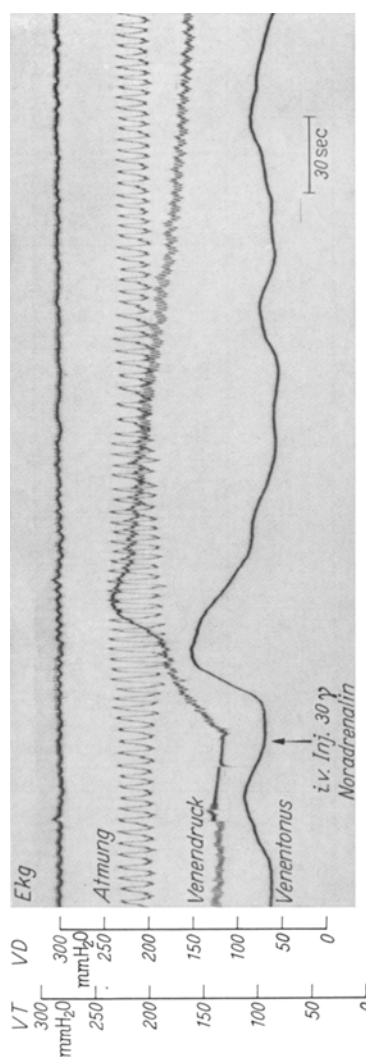


Abb. 3. Originalkurve einer 21-jährigen ♀ Vp. (Versuch Nr. 2 der Tab. 3). Registrierung der Reaktionen auf 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht. Beachte die verschiedene Dauer der Venendruck- und Venentonussteigerungen. Die initiale Venentonussteigerung vor der Injektion dürfte eine „Erwartungsreaktion“ darstellen

Tabelle 3. Gruppe B₁. Reaktionen auf i.v. Injektion von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht

Nr.	Vp.	Venotonus					Venendruck					Herzfrequenz		
		Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t_{AW-MW} sec	t_{MW-AW} sec	Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t_{AW-MW} sec	t_{MW-AW} sec	Ausg. Wert	Wert i. Max. /min	Differenz
1	Sp. ♀	76	145	+ 69	58	118	55	180	+ 125	90	393	62	72	+ 10
2	Sp. ♀	73	145	+ 72	60	116	85	230	+ 145	60	360	64	66	+ 2
3	Ti. ♂	102	190	+ 88	75	115	65	150	+ 85	119	604	55	58	+ 3
4	Ti. ♂	86	128	+ 42	58	90	100	315	+ 215	120	336	58	32	- 26
5	Wi. ♂	128	185	+ 57	43	184	45	97	+ 52	43	297	56	44	- 12
6	Wi. ♂	104	147	+ 43	52	130	50	139	+ 89	68	366	62	38	- 24
7	Lei. ♀	100	210	+ 110	59	142						50	46	- 6
8	Lei. ♀	180	265	+ 85	35	26						46	44	- 2
9	Ev. ♂	182	310	+ 128	76	165						56	62	+ 6
10	Ev. ♂	96	200	+ 104	44	54	90	138	+ 48	57	261	52	56	+ 4
11	Pae. ♂	110	405	+ 295	64	250	200	375	+ 175	67	75	60	60	0
12	Vo. ♂	175	435	+ 260	90	242	155	320	+ 165	40	360	47	55	+ 8
13	Vo. ♂	110	445	+ 335	70	243	160	220	+ 60	30	347	62	76	+ 14
Mittelwert		117	245				100	216				56	54	

t_{AW-MW} = Zeit vom Ausgangswert bis zum Maximalwert; t_{MW-AW} = Zeit vom Maximalwert bis zum Wiedererreichen des Ausgangswertes.

Tabelle 4. Gruppe B₂. Reaktionen auf i.v. Injektion von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht nach vorheriger Injektion von 1 mg Atropin

Nr.	Vp.	Venotonus					Venendruck				Herzfrequenz		
		Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t _{AW-MW} sec	t _{MW-AW} sec	Ausg. Wert	Max. Wert mm H ₂ O	Differenz	t _{AW-MW} sec	t _{MW-AW} sec	Ausg. Wert	Wert i. Max. /min
1	Sp. ♀	95	180	+ 85	35							94	76
2	Sp ♀	91	128	+ 37	25	132						92	78
3	Ti. ♂	52	152	+100	99	265	25	135	+110	74	382	88	64
4	Ti. ♂	63	105	+ 42	50	84	90	210	+120	89	410	90	66
5	Wi. ♂	167	175	+ 8	51	55	35	120	+ 85	54	405	74	40
6	Wi. ♂	153	187	+ 34	69	53	59	175	+116	103		60	44
7	Lei. ♀	125	179	+ 54	28	20	50	175	+125	67	247	70	72
8	Lei. ♀	100	148	+ 48	30	21	40	246	+206	73	261	72	78
9	Ev. ♂	45	215	+170	67	255	50	128	+ 78	72	322	56	58
10	Ev. ♂	48	157	+111	57	76	120	200	+ 80	56	422	72	62
11	Pae. ♂	130	355	+225	50	110	160	345	+185	49	258	54	56
12	Vo. ♂	110	405	+295	70	199	130	320	+190	75	307	64	70
13	Vo. ♂	70	200	+130	80	79	140	625	+485	40	306	62	100
Mittelwert		96	199				82	244				71	65

Symbole wie in Tab.3.

C. Bei direkten und indirekten Warmreizen durch Teilbäder traten in allen Reaktionen Abnahmen des *Venentonus* auf, die grundsätzlich denen in früheren Untersuchungen entsprachen⁶. Die Temperaturänderungen (Tab. 5) wurden im Verlauf von 65—285 sec erreicht. Die Venentonusänderungen stellten sich dabei in einer Zeit von 40—335 sec nach Erreichen der Endtemperatur ein. Bei direkten Warmreizen waren die Venentonusreaktionen deutlicher als bei indirekten Warmreizen.

Der *Venendruck* zeigte in 3 Reaktionen keine Veränderungen, in 3 Reaktionen Zunahmen bis 10 mm H₂O, in 4 Reaktionen Abnahmen zwischen 5 und 20 mm H₂O.

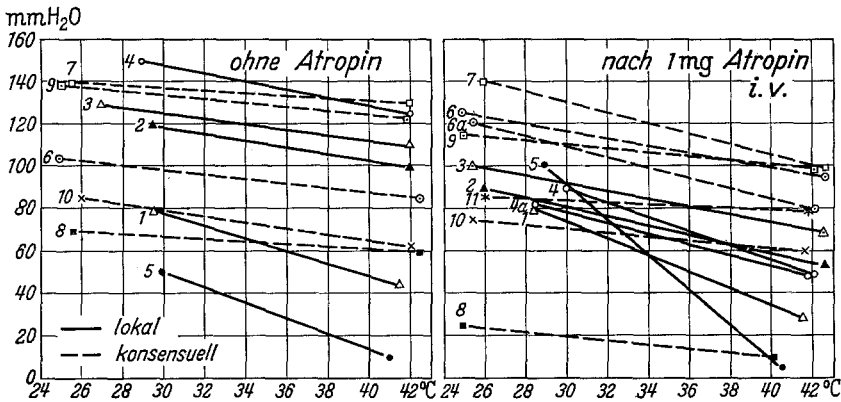


Abb. 4. Lokale und konsensuelle Venentonusreaktionen auf Warmreize vor und nach 1 mg Atropin i.v. Nach Atropininjektionen zeigen die venodilatorischen Reaktionen keine deutlichen Abweichungen gegenüber dem Verhalten vor Atropin

Die *Herzfrequenz* blieb in 4 Reaktionen unverändert, in 4 Reaktionen traten Zunahmen zwischen 6 und 12/min, in 2 Reaktionen Abnahmen von je 6/min auf.

Die *Atemfrequenz* sowie das *Atemzugvolumen* blieben dabei unverändert.

Nach Atropin traten auf direkte und indirekte Warmreize in allen Reaktionen Abnahmen des *Venentonus* auf, die keine größeren Abweichungen zu denen vor Atropin aufwiesen (Abb. 4).

Venendruck, *Herzfrequenz* und *Atmung* zeigten ebenfalls nur geringfügige Veränderungen ohne deutliche Unterschiede zu denen vor Atropin.

Die Veränderungen von Venentonus, Venendruck und Herzfrequenz unter dem Einfluß von direkten und indirekten Warmreizen sind in Tab. 5 und 6 zusammengefaßt.

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß i.v. Injektionen von Noradrenalin — ähnlich wie Atemmanöver (tiefer Atemzug, Hecheln, Valsalvasche Preßdruckprobe^{4,7,8,13}) bzw. psychische Alterationen⁵ — Steigerungen

des Venentonus bewirken. Frühere Untersuchungen⁸ ergaben bei den verschiedenen Atemmanövern relativ gleichmäßige und gut reproduzierbare venomotorische Reaktionen, so daß die bei der Valsalvaschen Preßdruckprobe in diesen Versuchen auftretenden Veränderungen des Venentonus auch für die bei den übrigen Atemmanövern zu erwartenden Umstellungen des Venentonus als Beispiel gelten dürften.

Auf Grund unseres methodischen Verfahrens werden durch die Regitininjektion in der Versuchspause auch die venomotorischen Endplatten der zur Tonusmessung verwendeten Gefäßabschnitte beeinflußt. Dagegen kann das in den allgemeinen Kreislauf injizierte Noradrenalin an den zum Zeitpunkt der Injektion zirkulatorisch ausgeschalteten Gefäßen keine direkten Wirkungen mehr ausüben. Aus dem Verhalten des Venentonus vor und nach Regitin ist zu folgern, daß die venomotorischen Reaktionen im zirkulatorisch ausgeschalteten Arm bei i.v.

Tabelle 5. Gruppe C₁. Reaktionen auf lokale und konsensuelle Warmreize

Nr.	Vp.	Temperatur				Venentonus				Venendruck		Herzfrequenz	
		lok. = l	Ausg. T.	End-T.	t_{AT-ET}	Ausg. Wert	Endwert	Differenz	t_{ET-EW}	Ausg. Wert	Endwert	Ausg. Wert	Endwert
		kon. = k	°C	°C	sec	mm H ₂ O	mm H ₂ O		sec	mm H ₂ O	mm H ₂ O	/min	/min
1	To. ♂	1	29,5	41,5	95	80	45	-35	120	100	110	72	66
2	Ge. ♂	1	29,5	42	65	120	100	-20	180	115	115	50	60
3	Kr. 1	1	27	42	120	130	110	-20	85	160	145	66	72
4	Ke. ♂	1	29	42	132	150	125	-25	130	155	135	72	72
5	Sch. ♂	1	30	41	206	50	10	-40	45	145	155	60	60
6	Wi. ♂	k	25	42,5	214	105	85	-20	188	60	50	60	60
7	v. H. ♀	k	25,5	42	253	140	130	-10	40	80	75	60	66
8	Geg. ♂	k	25,5	42,5	168	70	60	-10	164	95	95	66	72
9	Ke. ♂	k	25	42	274	140	125	-15	335	90	105	78	72
10	Sp. ♀	k	26	42	170	85	60	-15	195	80	80	56	64
	Mittelwert					107	85			108	106		

t_{AT-ET} = Zeit von der Ausgangstemperatur bis zur Endtemperatur; t_{ET-EW} = Zeit vom Erreichen der Endtemperatur bis zum Endwert des Venentonus.

Tabelle 6. Gruppe C₂. Reaktionen auf lokale und konsensuelle Warmreize nach vorheriger Injektion von 1 mg Atropin

Nr.	Vp.	Temperatur				Venentonus			Venendruck		Herzfrequenz	
		lok. = l kon. = k	Ausg.T. °C	End.T. °C	t_{AT-ET} sec	Ausg.Wert mm H ₂ O	Endwert mm H ₂ O	Differenz	t_{ET-FW} sec	Ausg.Wert mm H ₂ O	Endwert /min	
1	To. ♂	l	28,5	41,5	183	80	30	-50	100	80	96	90
2	Ge. ♂	l	26	42,5	90	90	55	-45	125	80	90	90
3	Kr. ♀	l	25,5	42,5	80	100	70	-30	170	140	84	90
4	Ke. ♂	l	30	42	74	90	50	-40	265	170	84	84
4a	Ke. ♂	l	28,5	42	97	80	50	-30	202	140	78	78
5	Seh. ♂	l	29	40,5	117	100	5	-95	180		78	78
6	Wi. ♂	k	25	42,5	68	125	95	-30	135	50	78	78
6a	Wi. ♂	k	25,5	42	136	120	80	-40	78	100	66	66
7	v. H. ♀	k	26	42,5	206	140	100	-40	112	95	78	78
8	Geg. ♂	k	25	42	194	25	10	-15	130	70	90	96
9	Ke. ♂	k	25	42	188	115	100	-15	173	80	90	90
10	Sp. ♀	k	25,5	41,5	159	75	60	-15	260	75	95	98
11	Seh. ♂	k	26	42	108	85	80	-5	120	145	72	80
Mittelwert						109	60			100		

Symbole wie in Tab. 5.

Noradrenalininjektion ebenso wie die venomotorischen Reaktionen auf einen Valsalvaschen Preßdruckversuch durch neurale, wahrscheinlich noradrenergische Mechanismen vermittelt werden. Bei dem überwiegend peripheren Angriffspunkt von Regitin ist eine Beeinflussung ganglionärer Strukturen in höheren Abschnitten des autonomen Nervensystems unwahrscheinlich.

Für die Annahme noradrenergischer Überträgermechanismen bei venoconstrictorischen Reaktionen sprechen weiterhin Tierversuche von GAFFNEY u. Mitarb.⁹, nach denen Guanethidin die reflektorische Venokonstriktion auf Carotisverschluß und zentrale Vagusreizung blockiert.

Als mögliche Ursachen einer Auslösung von Venentonussteigerungen nach Noradrenalin sind neben direkt erregenden zentralen Wirkungen auch indirekte, durch die gegenregulatorischen Umstellungen ausgelöste Effekte zu diskutieren. Darüber hinaus sind im Zusammenhang mit den subjektiven Mißempfindungen stehende psychische Alterationen als mögliche Ursache zu erwägen.

Als Hinweis für direkt erregende Noradrenalinwirkungen auf zentrale Strukturen sind die Effekte von Noradrenalin- und Adrenalininfusionen auf die Atmung beim Menschen anzusehen, die von BARCROFT u. Mitarb.¹ sowie in Tierversuchen von YOUNG¹⁶ näher differenziert wurden. Auch in unseren Versuchen traten Vergrößerungen der Atemzugvolumina bei allen Versuchspersonen vor und nach Regitin bzw. Atropin auf. Es muß daher erwogen werden, daß das in den allgemeinen Kreislauf injizierte Noradrenalin die den Venentonus steuernden zentralnervösen Strukturen direkt oder über eine Irradiation vom Atemzentrum aus erregt. Bei einem derartigen Mechanismus wären ähnliche Vorgänge auch bei den venomotorischen Reaktionen nach verschiedenen Atemmanövern vorstellbar. Eine Differenzierung von direkt zentralen oder reflektorisch — über die regelmäßig auftretenden Veränderungen der Atmung — ausgelösten Venentonussteigerungen ist jedoch unter den gegebenen Bedingungen nicht möglich.

Eine Erregung peripherer autonomer Synapsen ist auf Grund ihrer cholinergischen Struktur wenig wahrscheinlich. Die Abschwächung der venomotorischen Reaktionen auf Atemmanöver durch Hexamethonium⁴ dürfte dagegen auf eine Blockierung derartiger Synapsen zurückzuführen sein.

Auffällige Zusammenhänge zwischen der Bradykardie als einem Indicator für die Intensität der gegenregulatorischen Umstellungen nach Noradrenalininjektion und dem Ausmaß der Venentonussteigerungen ließen sich nicht feststellen. Auch die individuell verschieden starke Abschwächung der Bradykardie nach 1 mg Atropin beeinflusste die Venentonussteigerungen durch Noradrenalin nicht sicher. Es ergeben sich

somit keine Anhaltspunkte, daß die Venentonussteigerungen durch die gegenregulatorischen Umstellungen verursacht werden.

Die relativ starken subjektiven Mißempfindungen nach Noradrenalininjektionen und die damit verbundenen psychischen Alterationen müssen ebenfalls als mögliche Ursache der Venentonussteigerungen angesehen werden, nachdem bereits wesentlich geringere psychische Alterationen wie z. B. Kopfrechenaufgaben⁶ Venentonussteigerungen auslösen. Nach Angaben der Versuchspersonen wurden die noradrenalinbedingten subjektiven Mißempfindungen durch Atropin deutlich abgeschwächt, während die venomotorischen Reaktionen unverändert auftraten, so daß diesen Faktoren keine entscheidende Bedeutung für den Auslösungsvorgang zuzuschreiben ist.

Aus diesen Ergebnissen ist somit zu folgern, daß die peripher durch lokale, wahrscheinlich noradrenergische Vermittlung ausgelösten venoconstrictorischen Reaktionen bei Noradrenalininjektion in den Gesamtkreislauf durch zentral erregende Effekte verursacht werden, zu denen zusätzliche, von individuell verschieden stark ausgeprägten psychischen Alterationen hervorgerufene Faktoren hinzutreten.

Die Steigerungen des peripheren Venendruckes erreichen ihre Maxima später als der Venentonus und dauern wesentlich länger an. Durch Regitin werden auch die Steigerungen des peripheren Venendruckes mehr oder weniger deutlich abgeschwächt. Als Ursache dieser Abschwächung dürfte der Ausfall bzw. die Hemmung der venoconstrictorischen Reaktionen anzusehen sein. Die gegenüber dem Venentonus länger anhaltenden Steigerungen des Venendruckes könnten sowohl auf einem zeitlich unterschiedlichen Ablauf der Venentonusreaktionen in anderen Gefäßgebieten als auch auf einer Diskrepanz zwischen venösem Rückstrom und Herzzeitvolumen beruhen. Die letzte Möglichkeit wird von Bock u. Gross² für die Venendrucksteigerungen nach Noradrenalininjektion an Hunden diskutiert, die sich durch Atropin in höheren Dosen (0,40–0,1 mg/kg) unterdrücken ließen. In unseren Versuchen ließ sich eine Abhängigkeit zwischen Venendrucksteigerungen und Bradykardie allerdings nicht erkennen. Eine weitergehende Beantwortung dieser Frage würde eine gleichzeitige Bestimmung des Herzzeitvolumens voraussetzen.

Die bereits früher beschriebenen venodilatatorischen Reaktionen auf Warmreize⁶ werden auch durch Atropininjektionen nicht beeinflusst, so daß eine Beteiligung von cholinergischen Mechanismen bei diesen Reaktionen unwahrscheinlich ist. Die verwendeten Atropinmengen dürften zwar nicht zu einer vollständigen Blockierung derartiger Mechanismen ausreichen, in Anbetracht der sonst deutlich erkennbaren Atropinwirkungen wären jedoch Abschwächungen der dilatatorischen Venenreaktionen zu erwarten gewesen. Auch in der Literatur finden sich keine

Hinweise für die Existenz von cholinergischen dilatatorischen Fasern an den Hautgefäßen des Unterarms¹⁰. Die dilatatorischen Reaktionen auf Warmreize sind daher zunächst als Ausdruck einer Abschwächung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur zu werten, als deren Ursache sowohl direkte lokale als auch indirekte neurale, entweder segmental oder zentral ausgelöste Mechanismen zu diskutieren sind⁶.

Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen wurden neurohumorale Mechanismen bei der Vermittlung und Auslösung venomotorischer Reaktionen der Unterarmgefäße an Menschen geprüft.

Intravenöse Injektionen von 0,5 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht bewirkten deutliche, bis zu 3 min anhaltende Steigerungen des Venentonus. Der periphere Venendruck stieg ebenfalls an und blieb länger als der Venentonus erhöht. Weiterhin traten regelmäßige Vergrößerungen der Atemzugvolumina auf. Die Herzfrequenz fiel in der Mehrzahl ab.

Die Noradrenalineffekte auf Venentonus und Venendruck wurden ebenso wie die nach Valsalvaschen Preßdruckproben durch i.v. Injektion von 10 mg Regitin abgeschwächt bzw. aufgehoben. 1 mg Atropin i.v. blieb dagegen ohne erkennbaren Einfluß auf die Reaktionen.

Lokale und konsensuelle venodilatatorische Reaktionen wurden durch Warmreize ausgelöst; sie wurden durch 1 mg Atropin i.v. nicht sicher beeinflußt.

Die Abschwächungen bzw. Blockierungen der venomotorischen Reaktionen durch Regitin sprechen für einen peripheren noradrenerischen Mechanismus bei der Vermittlung venoconstrictorischer Reaktionen. Direkte Gefäßwirkungen können dabei auf Grund des methodischen Vorgehens ausgeschlossen werden.

Die möglichen Auslösungsmechanismen der venomotorischen Reaktionen werden diskutiert. Eine wesentliche Rolle scheint einer Erregung zentraler Strukturen durch Noradrenalin zuzukommen.

Aus der fehlenden Beeinflussung der lokalen und konsensuellen venodilatatorischen Reaktionen auf Warmreize wird gefolgert, daß cholinergische venodilatatorische Fasern bei der Vermittlung dieser Reaktionen keine entscheidende Rolle spielen. Wahrscheinlich sind sie auf ein Nachlassen des Constrictorentonus zurückzuführen.

Literatur

- ¹ BARCROFT, H., V. BASNAYAKE, O. CELANDER, A. F. COBOLD, D. J. C. CUNNINGHAM, M. G. M. JUKES and J. M. YOUNG: *J. Physiol. (Lond.)* **137**, 365 (1957).
- ² BOCK, K. D., u. F. GROSS: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **242**, 188 (1961).
- ³ BURCH, G. E.: *Physiol. Rev.* **40**, Suppl. 4, 50 (1960).

- ⁴ BURCH, G. E., and M. MURTADHA: Amer. Heart J. **51**, 807 (1956).
- ⁵ COHEN, S. I., ST. BONDURANT and A. J. SILVERMAN: Psychosom. Med. **22**, 106 (1960).
- ⁶ DELIUS, L., H. FREUND, W. GEHLE, I. v. HATTINSBERG, M. SCHLEPPER u. E. WITZLEB: Klin. Wschr. **40**, 1187 (1962).
- ⁷ DUGGAN, I. I., V. L. LOVE and R. H. LYONS: Circulation **7**, 869 (1953).
- ⁸ FREUND, H., M. SCHLEPPER u. E. WITZLEB: Klin. Wschr. **39**, 1233 (1961).
- ⁹ GAFFNEY, T. E., W. M. BRYANT and E. BRAUNWALD: Circulat. Res. **11**, 889 (1962).
- ¹⁰ GRIGOR'EVA, T. A.: The innervation of blood vessels. New York, Oxford, London, Paris: Pergamon Press 1962.
- ¹¹ MALARET, G., A. QUIROZ and G. E. BURCH: Hum. Biol. **32**, 135 (1960).
- ¹² MARTIN, D. A., K. L. WHITE and C. R. VERNON: Circulat. Res. **7**, 580 (1959).
- ¹³ PAGE, E. B. I. B. HICKAM, H. O. SIEKER, H. D. McINTOSH and W. W. PRYOR: Circulation **11**, 262 (1955).
- ¹⁴ SPRENGER, D.: Inaug.-Dissert. Münster 1962.
- ¹⁵ WITZLEB, E., H. FREUND u. M. SCHLEPPER: Z. Kreisl.-Forsch. **50**, 975 (1961).
- ¹⁶ YOUNG, I. M.: J. Physiol. (Lond.) **137**, 374 (1957).

Doz. Dr. med. E. WITZLEB, Dr. med. M. SCHLEPPER,
497 Bad Oeynhausen, Gollwitzer-Meier-Institut, Herforder Straße