

# Über den Einfluss des Phenacetin, des Salipyrin und des Migränin auf die Circulationsorgane.\*

Vom Assistenten DR. SIGMUND JAKABHÁZY.

## 1. Versuche am isolirten Herz des Frosches.

Die ausgebreitete Anwendung der in neuerer Zeit an Zahl fort zunehmenden neurotischen Mitteln, sowie die Erfahrung, dass bei Anwendung des einen und des anderen wiederholt Klagen über die depressorische Wirkung desselben auf das Herz laut wurden, veranlassten mich zur Vornahme von Untersuchungen in dieser Richtung. Zur richtigen Beurtheilung des Einflusses der von mir untersuchten Mitteln auf die Circulationsorgane, mussten die Versuche nach verschiedener Richtung hin angestellt werden, so dass die Untersuchung des Einflusses derselben auf das Herz, und jene auf den Blutdruck und das Gefässsystem als gesonderte Experimente angesehen werden müssen.

Zur Entscheidung dessen in wie weit der Einfluss, der von mir untersuchten Mitteln, namentlich des Phenacetins, des Salipyrins und des Migränins auf das Herz auf Rechnung entfernterer Nerveneinflüsse, und in wie weit auf Rechnung der eigenen muskelbewegenden Centren des Herzes zu setzen ist, mussten die Untersuchungen nach zwei Richtungen hin gepflogen werden; u. zw. theils am herausgenommenen Herz des Frosches, welches also von allen entfernteren Nerveneinflüssen isolirt ist, theils an Herz von Fröschen mit eröffnetem Brustbeine, wo der Einfluss des Nervensystemes nicht gehemmt ist. Gegenwärtig soll nur von ersteren Untersuchungen die Rede sein.

\* Nach einem Vortrage gehalten in der med. Fachsitzung der medicinaturwissenschaftlichen Section des Siebenb. Muz. Vereins am 12. November 1897

Diehiergehörenden Untersuchungen nahm ich mit den WILLIAMS'schen Apparate vor, das bereits von anderer Seite beschrieben wurde.<sup>1</sup> Zur Speisung des Herzes benützte ich die ALBANESSE'sche Lösung, 20 grm. Gummi arab. auf 1 Liter physiologischer Lösung. Bei Beginn meiner Versuche liess ich die normale Nährflüssigkeit 20—25 Minuten hindurch durchströmen und benützte zum Studium des Einflusses des respectiven Mittels nur jene Herzen, die während dieser Zeit normal functionirten. Während dieser Probedauer bestimmte ich den Grad der diastolischen Erweiterung des Herzes und verzeichnete mit Hilfe des am WILLIAMS'schen Apparate angebrachten Quecksilbermanometer die Curven am Papier des Kymographen, schliesslich rechnete ich nach Tropfen und nach Grammen jenes Flüssigkeitsquantum aus, welches das Herz im Verlaufe von einer Minute in den Hälter hinauf treibt.

*Phenacetin.* Zu den Untersuchungen verwendete ich das BAYER'sche Phenacetin, das zu ärztlichen Zwecken von KAST und HINSBERG<sup>2</sup> zuerst empfohlen wurde. Unangenehme Nebenwirkungen beobachteten diese Autoren nicht, ausser die Dosis war eine zu grosse; in diesen Fällen beobachteten sie an den Versuchsthiere eine Beschleunigung der Athmung, Cyanose, eine Verminderung der Reflexe und das Erscheinen von Methaemoglobin im Blute. Einen Einfluss auf die Anzahl der Pulsschläge, sowie eine Veränderung der Pulscurven fanden sie nicht. Auch KOBLER<sup>3</sup> bemerkte von Seite des Herzes beim Phenacetin keinerlei unangenehme Nebenwirkung. Später betonen HEUSNER<sup>4</sup> und HEPPE<sup>5</sup> die rasche und energische antipyretische Wirkung des Phenacetin ohne jede unangenehme Nebenwirkung. BERKOVITS<sup>6</sup> sah bei einen 11 Jahre alten Mädchen nach zweimaliger Verabreichung von 30 centigramm Phenacetin,

<sup>1</sup> DIEBALLA G. Ueber den quantitativen Einfluss einiger Narkotica auf das Herz. Orvosi Hetilap Nr. 25. 1895.

<sup>2</sup> Ueber die Wirkung des Acetphenetidins. Centralblatt f. die med. Wissenschaft 1887 No. 9.

<sup>3</sup> Das Acetphenetidin als Antipyreticum Wiener. med. Wochenschrift. 1887 No. 26—27.

<sup>4</sup> Acetphenetidin Therap. Monatshefte 1883 No. 3.

<sup>5</sup> Berl. Klin. Wochenschrift 1888 No. 23.

<sup>6</sup> Az antifebrin és phenacetin lázellenes hatásáról. Orvosi Hetilap 1889 No. 2—3.

die Zeichen des Collapses. HORVÁTH<sup>1</sup> untersuchte in 37 Fällen den Einfluss des Phenacetin und fand, dass es in keinem der Fälle irgend einen nennenswerthen Einfluss auf das Herz hatte. TAUSZK und VAS<sup>2</sup> fanden bei ihren Untersuchungen mittelst des KRONACKER'schen Herzmanometer, dass das Phenacetin in Lösungen bis zur Grenze der Lösbarkeit des Mittels auf das Herz ohne Einfluss ist; nach ihren Versuchen wirkt es jedoch reizend auf die Hemmungscentren. JAKSCH<sup>3</sup> beobachtete bei einem Kinde nach 20 etgrm. Phenacetin Collaps. Es folgen nummehr tabellarisch zusammengestellt die verschiedenen Experimente aus denen folgendes hervorgeht.

Die ALBANESSE'sche Flüssigkeit mit einem Zusatze von Phenacetin im Verhältnisse von 1 : 10000 ist als Grenzwert zu betrachten, wo das Phenacetin in einer derartigen Verdünnung angewendet wird, dass das Herz noch eine halbe Stunde zu functioniren imstande ist, seine Arbeit jedoch schon bedeutend erschwert erscheint. Die Daten der Tabelle zeigen, dass bei einer Einwirkungsdauer der Phenacetinlösung von 5—8 Minuten die Systole des Herzes schon oberflächlich wird. Der Grad der Zusammenziehung zeigt im Vergleiche zur ursprünglichen schon einen bedeutenden Nachlass, und das Herz wird bedeutend grösser infolge der dauernden grossen Erweiterung. Während der ganzen Einwirkungsdauer des Phenacetins finden wir eine ständige Zunahme der Herzfrequenz.

Bei Einwirkung der Albanesse'schen Lösung mit einem Zusatze von Phenacetin im Verhältnisse von 1 : 1000 kann das Herz nur einige Minuten hindurch arbeiten, im Augenblicke wo die Lösung zum Herz dringt, wird die Systole eine schwächere, die Vorhöfe bleiben in stark diastolischer Erweiterung, die Kammer contrahirt sich zwar noch 1—2 Minuten hindurch, doch werden die Zusammenziehungen sichtlich immer oberflächlicher, nach 4—5 Minuten der Einwirkung zeigt sich nur an der Herzspitze noch ein geringes Zittern, das bald auch aufhört und schliesslich erfolgt in der Diastole vollkommener Stillstand. Den diastolischen Stillstand des Herzes kann man sowohl bei diesem, als bei dem ersten Experimente

<sup>1</sup> Adatok a phenacetin hatásához. Orvosi Hetilap 1889. No. 37.

<sup>2</sup> Kísérleti adatok egyes újabb antipyreticumoknak a szívre gyakorolt hatásához. Orvosi Hetilap 1891. No. 16, 17, 18.

<sup>3</sup> Wiener mediz. Presse 1888. No. 1—2.



beheben, wenn man an Stelle der Phenacetin haltenden Lösung, Normallösung treten lässt. Lässt man jedoch erstere durchschnittlich 20 Minuten hindurch einwirken, so entwickelt sich vollkommene Lähmung des Herzes und dasselbe contrahirt sich dann selbst bei directer Reizung höchstens 1—2-mal und auch da nur unvollkommen.

Die bei sämmtlichen, mit dem Phenacetin vorgenommenen Experimenten sichtbare, bedeutende diastolische Erweiterung des Herzes, lässt sich entweder auf eine Lähmung der Nervenganglien oder auf eine Reizung des Hemmungsapparates zurückführen. Zur Entscheidung dieser Frage wurden mehrere Versuche durchgeführt und fand sich, dass an dem vorher atropinisirten Herz, der Stillstand in der Diastole nicht zustande kommt, so dass eine Phenacetinlösung, die bei nicht atropinisirten Herz binnen 10—15 Minuten vollkommenen Stillstand hervorrief entweder vollkommen einflusslos blieb, oder das Herz doch noch über eine halbe Stunde arbeiten konnte. Lösungen bis zur Grenze der Lösbarkeit des Mittels, riefen am atropinisirten Herz keinerlei nennenswerthen Veränderungen hervor.

Hieraus darf geschlossen werden, dass der Stillstand des Herzes in der Diastole infolge des Phenacetin, auf Reizung des Hemmungs-Apparates zurückgeführt werden kann. Dieser Reiz der Vagusendigungen entwickelt sich jedoch nicht auf einmal, sondern nur bei längeren Einwirkung der Phenacetinlösung und zwar umso rascher, je gesättigter die Lösung war. Diese meine Befunde decken sich daher mit jenen TAUSZK's und VAS's.

*Salipyrin.* Das Salipyrin wurde zuerst von LÜTTKE und SCHOLVIEN<sup>1</sup> dargestellt, seine Wirkung durch sie untersucht und am X. internationalen Congress zu Berlin vorgestellt. Das Mittel ist eine Zusammensetzung von 42·3% Salicylsäure und 57·7% Antipyrin. HENNIG<sup>2</sup> hebt in seinem über das Salipyrin als specifisches Mittel gegen Influenza publicirten Artikel den Vortheil desselben dem früher angewandten Antipyrin und Antifebrin gegenüber hervor; während nämlich bei diesen häufig schwere Intoxicationserscheinungen beobachtet wurden, werden solche bei Anwendung des Salipyrins in

<sup>1</sup> Pharm. Zeitung 1890. No. 51.

<sup>2</sup> Ueber die Wirkung des Salipyrin bei der Influenza. Allg. med. Centr. Zeitung 1891. No. 93.

Medicinal Dosen nie hervorgerufen, und diese Eigenschaft des Mittels sei besonders wichtig bei einer Erkrankung, welche an und für sich zu Herzschwäche disponirt, weshalb er die Verabreichung des Antipyrin und Antifebrin als Herzgifte für gefährlich hält. MOSENGEIL<sup>1</sup> theilt die Ansicht HENNIGS, während HITSCHMANN<sup>2</sup> über zahlreiche unangenehme Nebenwirkungen des Salipyrins klagt. ORTHMANN<sup>3</sup> erhielt beim Salipyrin nie dergleichen unangenehme Nebenwirkungen. KAYSER<sup>4</sup> der mit ORTHMANN zusammen die Wirkung des Mittels bei Gebärmutterblutungen studierte, äussert sich ebenfalls lobend über dasselbe als ein derartiges Mittel, bei welchen schädliche Nebenwirkungen nie auftreten.

Im Allgemeinen stimmen also die Beobachter darin überein, dass nach Verabreichung von Salipyrin von Seite des Herzes sich keine Unannehmlichkeiten einstellen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind die folgenden: Bei Anwendung einer Salipyrinlösung von 1:5000 lässt sich in den ersten 15 Minuten der Einwirkungsdauer ein nur ganz geringes Sinken der Energie des Herzes nachweisen, ein nennenswerther Unterschied stellt sich erst nach 20—22 Minuten ein, die Zusammenziehungen des Herzes werden oberflächlich, es giebt den Gehalt an Flüssigkeit nicht mehr vollkommen ab, sondern es bleiben bei jeder Systole 0.2—0.5 kbm. Flüssigkeit in demselben zurück. 22—25 Minuten nach Beginn der Einwirkung nehmen die Ventrikeln an den Zusammenziehungen nicht mehr Theil, sondern verbleiben in ständiger Diastole, die jedoch nicht jenen Grad der Erweiterung erreicht, wie sie beim Phenacetin beobachtet werden kann. Nach halbstündiger Durchströmung der Salipyrinlösung erreicht das Herz unter der Wirkung der Normallösung in 10—15 Minuten wieder nahezu den ursprünglichen Grad seiner Leistungsfähigkeit. Die Zahl der Herzcontracturen erfährt während der ganzen Dauer des Versuches keine Veränderung. Eine Lösung des Salipyrins im Verhältnisse von 1:1000, hält das Herz nicht nur eine halbe Stunde hin-

<sup>1</sup> Salipyrin »Riedel« als Specificum gegen Influenza. Allg. med. Centr. Zeitung 1891. No. 95.

<sup>2</sup> Wiener med. Blätter 1892 No. 17.

<sup>3</sup> Salipyrin bei Gebärmutterblutungen Berl. Klinische Wochenschrift 1895. No. 7.

<sup>4</sup> Ueber den Einfluss des Salipyrin bei Gebärmutterblutungen. Deutsche med. Wochenschrift 1893. No. 73.

durch aus, sondern es ist eine mehr als 50 Minuten lange Durchströmung erforderlich, dass die Leistungsfähigkeit des Herzes im höheren Grade vermindert werde. Bei Durchleitung einer derartig concentrirten Lösung, stellt sich vom Momente der Einwirkung gerechnet beiläufig nach 12—15 Minuten eine grössere Verminderung in der Zahl der Herzschläge ein, so dass der ursprünglich 26 Schläge betragende Puls auf 19 Schläge sank, was einer Verminderung von 27% entspricht.

Auf die durch das Salipyrin hervorgerufene diastolische Lähmung ist das Atropin einflusslos, gleichgültig ob wir das Herz in vorherein atropinisieren, oder ob wir das Stillstehen desselben zu beheben versuchen.

*Migränin.* Das Migränin wurde zuerst von OVERLACH,<sup>1</sup> als sicher wirkendes Mittel gegen die schwereren Formen der Migräne empfohlen. Derselbe verwendete dasselbe schon seit dem Jahre 1888 nicht nur als neurotisches sondern auch als antipyretisches Mittel. BERNHEIM<sup>2</sup> verordnet es bei verschiedenen Erkrankungen (Influenza, Ischias, Malumcoxae, bei schmerzhaften nächtlichen Errektionen Blenorrhoiker) als schmerzstillendes Mittel und hebt in seiner Arbeit hervor, dass er es für sehr wichtig hält, dass wir mit dem Migränin, nebst dem Antipyrin citronensaures Coffein also ein das Herz stimulierendes und regelndes Mittel verabreichen. TAUSZK<sup>3</sup> hält das Mittel auch für gut, da es jedoch nur als symptomatisches Mittel betrachtet werden kann, bleibt es eine offene Frage, ob seine häufige, oder ununterbrochene Anwendung nicht ebenso wie jene des Antipyrin auf das Herz und die Gefässe eine haemotoxische Wirkung habe. FREUDENBERG<sup>4</sup> theilt zwei Fälle von Intoxication mit. In dem einen traten bei einer 35 Jahre alten, kräftigen Frau nach Einnahme von 1.1 gm. Migränin starker Schwindel, Herzbeklemmungen und Cyanose auf und noch am folgenden Tag war grosse Herzschwäche nachweisbar. Der zweite Fall verlief unter ganz ähnlichen Symptomen. Nach SCHUMANN<sup>5</sup> contraindicieren selbst schwere

<sup>1</sup> Migränin. Ein erprobtes Mittel bei den schwersten Fällen der Migräne. Deutsche med. Wochenschrift 1893. No. 47.

<sup>2</sup> Migränin. Deutsche med. Wochenschrift 1894. No. 22.

<sup>3</sup> Ujabb gyógyszerek. 1894. 2. sz. (Neuere Heilmitteln).

<sup>4</sup> Ueber unangenehme Nebenwirkungen des Migränin. Allg. Med. Centr. Zeitung 1894. pag. 1030.

<sup>5</sup> Zur Wirkung des Migränin Allg. Med. Centr. Zeitung 1896. pag. 74.

Herzleiden die Anwendung des Migränin nicht. KUTHY<sup>1</sup> untersuchte die Wirkung des Migränin bei Neuralgien und beobachtete in einigen Fällen, Schlaflosigkeit, starke Erregtheit und in einen Falle starkes Oppressungsgefühl in der Herzgegend. Wie aus den Obigen ersichtlich, erwähnt die Mehrzahl der Beobachter keinerlei unangenehme Nebenwirkungen von Seite des Herzes gesehen zu haben, andere heben eben wegen des Coffeingehaltes die stimulierende Wirkung des Mittels hervor. Doch fehlt es auch nicht an Beobachtern, die eben die Herzschwäche als Intoxicationsercheinung betonen.

Meine Untersuchungen am isolirten Herz, führten zu nachstehenden Ergebnissen:

Auf das herausgenommene Herz des Frosches wirkt das Migränin bedeutend weniger als das Phenacetin und das Salipyrin, so dass es schon eine ziemlich concentrirte Lösung sein muss, mit welcher das Herz eine halbstündige Arbeit nicht aushalten könnte. Sowohl bei Anwendung einer Lösung im Verhältnisse von 1:1000 als einer 0.5%-igen Migräninlösung, wenn die Neutralisirung nach Lösung der Substanz vorgenommen wird, ist die rythmische Arbeit des Herzes entweder gar nicht, oder nur ganz mässig alterirt. In den ersten 5—10 Minuten der Einwirkung des Migränin erfolgen die Contractionen des Herzes nicht nur mit vollkommener Energie, sondern die diastolische Erweiterung erreicht nicht den normalen Grad. Die Durchtriebskraft des Herzes leidet auch nur geringe Einbusse. Während der ganzen Wirkungs-Dauer des Migränins weisen die Herzschläge eine ständige Zunahme nach. Die Zunahme der Pulschläge unter dem Einflusse des Migränin, scheint mit dem Einflusse, welches das Coffein auf die Muskelsubstanz ausübt im Zusammenhange zu sein. Auf einen reizenden Einfluss des Coffeins auf die Muskelemente des Herzes, weist auch der Umstand hin, dass, wie dies die Versuchstabellen zeigen, die die diastolische Erweiterung anzeigende Scala, während des ersten Stadiums der Einwirkung des Migränins, eine oberflächlichere Herzerschlaffung als normalerweise angiebt. Dass bei der Vermehrung der Pulschläge infolge Migränins, den Vagusendigungen im Herz, keinerlei Rolle zukommt, wurde ebenfalls auf experimentellem Wege nachgewiesen.

<sup>1</sup> Összehasonlító vizsgálatok néhány antineuralgicum hatásáról. (Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger antineuralgischer Mittel) Orvosi Hetilap. 1891. 17., 18. sz.

## II. Versuche an Warmblütern.

Der Einfluss irgend eines Mittels auf die Circulationsorgane von Warmblütern lässt sich nur so feststellen, wenn wir den Einfluss desselben auf das Herz, von jenem auf die Blutgefässe und auf das vasomotorische Centrum so viel als möglich zu trennen bestrebt sind.

*Versuche mit dem Phenacetin.* Meine Untersuchungen mit dem Phenacetin wurden durch die mangelhafte Löslichkeit des Mittels erschwert; ich konnte dasselbe weder in eine Vene, noch unter die Haut spritzen, sondern ich löste die Haut des Thieres in grösserem Umfange durch eine kleine Öffnung hindurch ab und schüttelte in die so gebildete Tasche die nöthige Menge von Phenacetin und gab dann 1—2 cbem. einer 0.6% Kochsalzlösung dazu; dann wurde die Öffnung verbunden und die Untersuchung nach einer halben, längstens einer Stunde begonnen, als das Phenacetin bereits vollkommen verschwunden war. Das Ergebniss ist folgendes: 15—25 cgrm. des Mittels auf 1 Kilo Körpergewicht rufen eine Verminderung des Blutdruckes hervor, die aber 8—10 mm. nicht überschreitet; die Zahl der Pulschläge ändert sich nicht. Die Resorption des Mittels beginnt beiläufig 15—20 Minuten nach erfolgter Application, doch ist die Resorption eine sehr langsame, so dass das Mittel selbst nach 1½ Stunden vom Orte der Application nicht vollkommen verschwunden ist. Die Verminderung des Druckes beginnt entsprechend der Resorption des Mittels nach 15—20 Minuten, und die um diese Zeit sich einstellende Verminderung von 6—7 mm. erfährt dann später auch keine weitere Veränderung.

Den Einfluss des Phenacetins auf die Blutgefässe untersuchte ich so, dass ich die tracheotomirte Katze in fortwährender Aethernarcose erhielt oder mit Urethan narcotisierte. Dann eröffnete ich in der Linea alba unter physiologischer Lösung den Bauch und liess die hervordringenden Eingeweide an die Glaswand des Wasserbehälters anschmiegen. Auch diese so durchgeführten Untersuchungen führten zu dem Resultate, dass das Phenacetin bei Katzen, die mit einem sehr empfindlichen Gefässsystem ausgestattet sind, kaum die geringsten Veränderungen hervorruft.

*Versuche mit dem Salipyrin.* Bei den Versuchen mit Salipyrin benützte ich zur Lösung des Mittels 1—2 cbem. Alkohol, da auch



das Salipyrin in Wasser oder in einem sonstigen auf den Organismus unschädlichen Lösungsmittel unlösbar ist. Wie jedoch bekannt, übt der Alkohol selbst einen bedeutenden Einfluss auf die Circulationsorgane aus, und eben deshalb mussten bei jeder Gelegenheit Controllsversuche mit der gleichen Menge Alkohols gemacht werden, als zur Lösung des zum Experimente verwendeten Salipyrins nöthig war. Auf diese Weise konnte ich mich darüber orientiren, wieviel von den Einflüssen dem Alkohol und wie viel dem Salipyrin zukommt. Die Injectionen wurden theils unter die Haut, theils in die Jugularvene gemacht. Meine Controllsversuche überzeugten mich davon, dass 2 cbem. Alkohol auf 1000 grm. Körpergewicht, vom Augenblicke der Einspritzung 15 Minuten hindurch, den Blutdruck erhöhen; derselbe steigt von 100 mm. auf 105—106 mm.; gleichzeitig nimmt die Zahl der Pulsschläge um 6—7 in der Minute zu, nach 15 Minuten, also während der Zeit des wirklichen Einwirkens des Alkohol, sinkt der Blutdruck etwas unter das Normale und fällt von 100 mm. auf 80 mm. herunter. Das Sinken erfolgt ohne eine Verminderung der Pulsschläge und kommt wie bekannt infolge Erweiterung der Blutgefäße zustande.

Wurde nunmehr einem Kaninchen mit einem Körpergewicht von 1500 grm, 15 cgrm. Salipyrin in 2 cbem. Alkohol aufgelöst injicirt, so sank der, unmittelbar nach der Einspritzung steigende Blutdruck, bei unveränderter Anzahl der Pulsschläge nur auf das Normale oder 3—4 mm. unter das Normale herab, hob sich jedoch 20—25 Minuten nach der Injection wieder und erreicht bald den normalen Blutdruck. An den Pulswellen lässt sich während des ganzen Experimentes keine Veränderung wahrnehmen. Wie aus der tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich, beginnt, auf 1 Kilo Körpergewicht 15 cgrm. Salipyrin gerechnet 45 Minuten nach erfolgter Einspritzung eine Erhöhung des Blutdruckes und erreicht dieser nach 45 Minuten 128 mm. gegen 102 mm. des ursprünglichen Blutdruckes; nach einer Stunde steht er auf 130 mm. und innerhalb dieser Grenzen schwankt er während der Dauer des ganzen Experimentes.

Den Einfluss des Salipyrins auf die Blutgefäße untersuchte ich an den Ohren von Kaninchen und fand, das bei 10 etgrm. Salipyrin auf 1 Kilo Körpergewicht gerechnet, an den Ohren des Kaninchens keinerlei Hyperaemie entsteht, während bei den Controllsversuchen der Alkohol eine starke Hyperaemie des Ohres hervorrief.

*Versuche mit dem Migränin.* Bei den Versuchen mit dem Migränin benützte ich als Lösemittel eine 0·6%ige Kochsalzlösung und machte die Injection theils in die Jugularvene, theils unter die Haut. Wegen der leichten Löslichkeit des Mittels musste ich nicht mehr als 1—2 cbem. Flüssigkeit einspritzen, die ich bei Injection in die Jugularvene vorerst auf 37—38° C. erwärmte:

Alle Versuche zeigten einhellig eine Erhöhung des Blutdruckes, welche Wirkung schon nach verhältnissmässig geringen Dosen (2 egrm. auf 1 Kilo Körpergewicht bei Injection in die Vene) eintritt; die Veränderung ist aber weder eine hochgradige, noch eine anhaltende, so dass eine Druckerhöhung von 12—14 mm. nur beiläufig 25—40 Minuten andauert, wonach wieder die normale Höhe zurückkehrt. Die Erhöhung des Blutdruckes bei Einbringung des Mittels in eine Vene, beginnt nach Ablauf von 14—20 Minuten. In der Zahl der Pulsschläge ist keinerlei Veränderung nachweisbar, ja auch in den Pulswellen lässt sich bei derartigen Dosen keinerlei Abweichung constatiren. 5 egrm. auf 1 Kilo Körpergewicht in eine Vene injicirt, hebt den Blutdruck um 25—30 mm.; 10—15 egrm. auf 1 Kilo Körpergewicht heben denselben um 30—35 mm., während der Injection stellt sich durch 10—15 Secunden eine Verminderung des Blutdruckes ein, die jedoch rasch ausgeglichen wird und der Blutdruck dann bedeutend über den normalen hinaus steigt. Steigern wir die Dosis über 20 ctgrm. (zu 1 Kilo Körpergewicht), so kann der Blutdruck nicht mehr erhöht werden, dagegen rufen wir durch die während der Injection auftretenden Veränderungen gefährliche Symptome hervor.

Den vasoconstrictorischen Einfluss des Migränins konnte ich sowohl an den Blutgefässen der Ohren, als an jenen der Gedärme des Kaninehen beobachten.

Die Hauptursache der Erhöhung des Blutdruckes während der Wirkung des Migränins liegt in der Steigerung der Energie des Herzes und in der Verengerung der Blutgefässe. Zur Entscheidung der Frage, ob beim Hervorrufen dieser Veränderungen auch den vasomotorischen Centren irgend welcher Einfluss zukommt, oder nicht, stellte ich weiters derartige Versuche an, wo das Centrum in vorhinein gelähmt wurde. Zu diesem Behufe wandte ich entsprechend den Kampher-Versuchen MAKI's, Chloralhydrat an, unter

dessen Einfluss der Blutdruck auf die Hälfte des ursprünglichen heruntersank. Das allmähliche Sinken des Blutdruckes erfolgt immer gleichmässig mit der Verminderung der Pulschläge.

Injicirt man nunmehr während des Maximums im Sinken des Blutdruckes Migränin in die Jugularvene, so beginnt die Steigerung des Blutdruckes und die Vermehrung der Zahl der Pulschläge also gleich und bereits in der zweiten Minute nach erfolgter Injection, erreicht die Anzahl der Pulschläge schon sehr die normale Zahl. Bei Kaninchen, die mittelst Chloralhydrat tief narcotisirt sind, contractiren sich die Blutgefässe unter dem Einflusse des Migränins ebenfalls, wenn auch lange nicht so ausgesprochener Weise, wie dies bei der Narcoese mit Aether der Fall ist.

Der Einfluss der oben erwähnten Mitteln auf die Circulationsorgane, stellte sich kurz zusammengefasst bei meinen Versuchen, folgend dar:

1. Das Phenacetin ist auf den Blutdruck von kaum nennenswerthem Einfluss, ebensowenig auf das Herz und auf die Blutgefässe. Die geringgradige Verminderung des Blutdruckes, die nach Verwendung des Mittels sich einstellt, ist wahrscheinlicherweise eine Folge der Deprimiation der Medulla oblongata.

2. Das Salipyrin wirkt erhöhend auf den Blutdruck, was es wahrscheinlich durch seine gefässverengernde Wirkung erreicht, und wozu noch eine geringe Vermehrung in der Zahl der Pulschläge hinzukommt.

3. Das Migränin übt entsprechend seines Coffeingehaltes einen bedeutenden Einfluss auf die Circulationsorgane aus. Es verursacht eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes, welche Wirkung es hauptsächlich durch die Steigerung der Energie des Herzes erreicht, entschieden wirkt es überdies noch verengend auf die Blutgefässe. Der Umstand, dass es selbst nach Lähmung der vasomotorischen Centren die Erhöhung des Blutdruckes bedingt, weist darauf hin, dass den vasomotorischen Centren bei Erhöhung des Blutdruckes infolge Migränins, keinerlei Rolle zukommt.