

Sonderabdruck

PHLEBOLOGIE UND PROKTOLOGIE

ERGEBNISSE AUS KLINIK UND PRAXIS

ORGAN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE UND PROKTOLOGIE
HERAUSGEGEBEN vom VORSTAND der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT für PHLEBOLOGIE und PROKTOLOGIE

Schriftleitung: Prof. Dr. H. Fischer, 74 Tübingen, Univ.-Hautklinik (federführend); Dr. H. D. Birkner, 6242 Kronberg/Taunus, Bahnhofstraße 15; Dr. C. Böhm, 8 München 22, Prinzregentenstraße 54; Dr. G. G. Hohlbaum, 43 Essen, Bertoldstr. 1-3; Prof. Dr. R. Santler, Wien VIII, II. Univ.-Hautklinik, Langegasse 12 (Österr.)

3. Jahrgang

April 1974

Nummer 1

F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART

Venentonisierung durch Rosskastanienextrakte?*

Pharmakologisches Institut der Universität München

J. REMIEN, S. SILBER und W. FELIX

Venentonisierung durch Roßkastanienextrakte?^{*}

Pharmakologisches Institut der Universität München

J. REMIEN, S. SILBER und W. FELIX

Der Extrakt aus dem Samen der Roßkastanie (*Aesculus hippocastanum*), ein altüberliefertes Phytotherapeutikum (11, 13), wird seit Artault de Vevey (2) bei Erkrankungen der Venen und der Hämorrhoiden therapeutisch angewandt. In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen hat man verschiedene Wirkungen des Roßkastanienextraktes beobachtet: Erhöhung des Venentonus (4, 5, 9, 17, 19, 22), Verminderung der Gerinnung (19), Erhöhung der Kapillarresistenz (3) und eine antiödematöse bzw. antiphlogistische Wirkung, die sich auf den Gehalt an dem Saponin Aescin zurückführen ließ (14).

Nach Ehringer (5) soll die venentonisierende Wirkung einem noch nicht näher definierten Inhaltsstoff der Roßkastanie zuzuschreiben sein. Da in einem Teil der Arzneispezialitäten zur venentonisierenden Therapie ein höherer Gehalt an Aescin deklariert ist, prüften wir auch die Venenwirkung dieser Reinsubstanz. Wir haben vergeblich versucht, einen venentonisierenden Effekt des Extraktes aus Samen und Blättern der Roßkastanie und des Aescins nachzuweisen. Da Handelspräparate, die Roßkastanienextrakte enthalten, zur Venentonisierung weit verbreitet angewandt werden, legen wir im folgenden unsere negativen Ergebnisse vor und vergleichen sie mit den Ergebnissen der zitierten Autoren.

Methodik

Die Versuche wurden an insgesamt 24 Katzen (2,0—3,5 kg) beiderlei Geschlechts in Chloralosenarkose (45 mg/kg, oral) durchgeführt. Zur Hemmung der Blutgerinnung erhielten die Tiere 2000 USP.E. Heparin/kg Körpergewicht.

An einem Hinterlauf wurden die Vasa femoralia proximal am Oberschenkel kanüliert und mit Blut perfundiert. Der Kollateralkreislauf war vollständig unterbunden, die Nervenversorgung blieb intakt. Die Perfusion wurde auf die Stärke der physiologischen Durchblutung eingestellt und konstant gehalten. Die Venen befanden sich unter isotonen Bedingungen, so daß sich Reaktionen der Venen (Änderungen des kontraktilen Tonus) in einer Änderung ihres Volumens äußerten.

Zur Bestimmung des venösen und arteriellen Volumens wurde der transmurale Druck (Differenz zwischen intravasalem und Umgebungsdruck) gesenkt, und zwar entweder durch Erhöhung des Umgebungsdruckes (Kompression der Extremität mit einer preßluftgefüllten Manschette) oder durch Verminderung des intravasalen Druckes, indem ein Überlaufgefäß am Venenausfluß unter das Tierniveau gestellt wurde. Das Blut floß dann in dieses Gefäß und wurde dort mit einem Volumeter gemessen (6).

* Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Um den Einfluß auf die Dehnbarkeit der Venen festzustellen, wurde der Druck am Ende des perfundierten Gebietes (Vena femoralis), im folgenden „venöser Ausflußdruck“ genannt, stufenweise erhöht und nach 3 min das Venenvolumen gemessen. Diese Druck-Volumen-Beziehung wurde vor und nach der Applikation der Pharmaka bestimmt. Zum Vergleich der Druck-Volumen-Beziehung bei verschiedenen Tieren wurde das Venenvolumen bei einem Venendruck von 8 mm Hg jeder einzelnen Katze gleich 100% gesetzt. Die Volumina bei anderen Drucken wurden als prozentuale Abweichung dieses Ausgangsvolumens errechnet. Das intravasale Volumen bei 8 mm Hg Ausflußdruck betrug im Mittel 0,91 ml/100 g Beingewebe (einschließlich des Knochens).

Neben Venendruck und Venenvolumen wurden noch folgende Größen gemessen und fortlaufend registriert: Der arterielle Perfusionsdruck als Maß für Reaktionen der Widerstandsgefäße, die a.v. Strömungsdifferenz, der systematische Blutdruck und der Luftstrom in der Trachea.

Untersucht wurden folgende Zubereitungen aus der Roßkastanie:

a) Extrakt aus dem Samen, der laut Deklaration in 5 ml 150 mg Extrakt (Trockensubstanz) gelöst enthält. Für die Anwendung niedrigerer Dosen wurde die Lösung mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt. Sonst wurde die unverdünnte Ampullenlösung angewandt. Die Angaben der Dosen beziehen sich auf den Trockenextrakt.

b) Extrakt aus den Blättern, der laut Deklaration 80 mg Flavone in 5 ml enthält.

c) β -Aescin als Natriumsalz. Die Substanz wurde in isotoner Kochsalzlösung gelöst.

Ergebnisse

1. Wirkung des Extraktes aus Samen bzw. Blättern der Roßkastanie

Acht Tieren wurde der Roßkastanienextrakt des Samens i.v. (0,42—112 mg/kg) und teilweise auch in die A. femor. (0,84—6,3 mg/kg) infundiert oder injiziert. Bei i.v. Infusion konnten bei keinem Tier Wirkungen auf den arteriellen Systemdruck, Atmung und peripheren Widerstand beobachtet werden. Bei intraarterieller Gabe mit hoher Infusionsstärke ($> 0,5$ mg/kg/min) und i.v. Injektionen wurde der arterielle Perfusionsdruck kurzfristig (ca. 1 min) vermindert. Dieser Effekt konnte auch durch Gabe gleicher Volumina von isotoner Kochsalzlösung bewirkt werden. An acht Tieren wurde der Ausflußdruck in der V. femoralis konstant auf 8 mm Hg über die Versuchsdauer eingestellt. 3,5 mg Roßkastanienextrakt/kg Körpergewicht i.v. änderten das Venenvolumen fast nicht. Es hatte im Mittel um 1,1% des Ausgangswertes zugenommen und blieb damit im Bereich der Streuung der Kontrollwerte ($S_p \pm 5\%$). Auch niedrigere Dosen (bis 0,4 mg/kg) oder höhere Dosen (bis 112 mg/kg) änderten das Venenvolumen nicht signifikant.

An 8 Tieren wurde untersucht, ob Extrakt aus Roßkastanien Samen die Druck-Volumen-Beziehungen der Venen beeinflusst. Dazu wurde das Venenvolumen bei verschiedenen venösen Ausflußdrucken vor und nach der i.v. Anwendung des Roßkastanienextraktes bestimmt. Weder nach 3,5 mg/kg noch nach 10,6 mg/kg unterschieden sich die Venenvolumina bei den verschiedenen Ausflußdrucken von den Kontrollen (Abb. 1). Ebensowenig wie die i.v. Gabe beeinflusste die Applikation in die A. femor. (0,84—6,3 mg/kg) den Venentonus.

Die Untersuchungen mit Roßkastanienblätterextrakt (47 mg/kg i.v.) brachten die gleichen Ergebnisse: Blutdruck, Atmung, Widerstandsgefäße und Venentonus wurden nicht beeinflusst.

2. Wirkung des Aescins

Weder bei intraarterieller (A. femor.) noch bei intravenöser Anwendung beeinflusste Aescin den Venentonus signifikant. Bei 9 Tieren wurden 0,01—1,0 mg/kg/min (Gesamtdosis 0,14—1,01 mg/kg) i.a. gegeben.

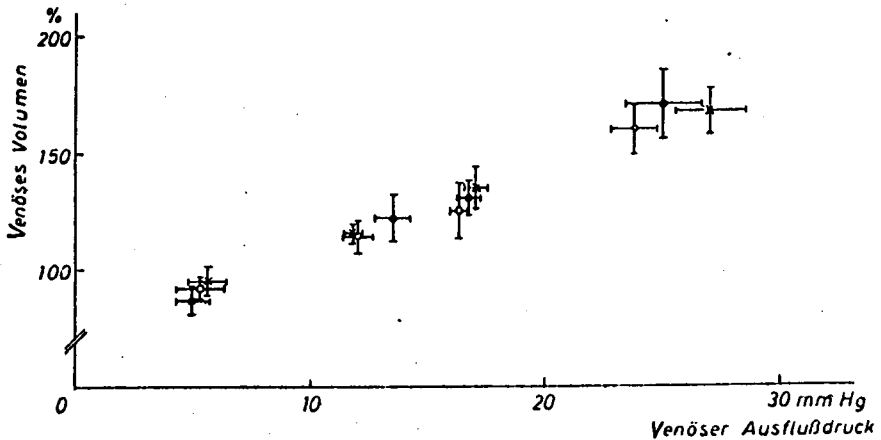


Abb. 1. Druck-Volumen-Beziehung vor und nach i.v. Applikation von Roßkastaniensamenextrakt bei 8 Tieren. Der Standarderror des Mittelwertes des venösen Ausflußdruckes ist waagrecht, der des venösen Volumens senkrecht aufgetragen. Das venöse Volumen ist in Prozent des Ausgangsvolumens bei 8 mm Hg venösen Ausflußdruckes angegeben. Die Druck-Volumen-Beziehungen unterscheiden sich nicht voneinander. o Kontrolle, • Extr. sem. hippocast. i.v. 3,5 mg/kg, × Extr. sem. hippocast. i.v. 10,6 mg/kg.

Bei einer mittleren Dosis von 0,25 mg/kg i.a. blieb das intravasale Volumen bei einem mittleren venösen Ausflußdruck von 9 mm Hg mit einer Zunahme von 1,4% im Streubereich der Kontrollen. Aescin änderte also den kontraktilen Tonus nicht.

Bei 6 Tieren wurden Druck-Volumen-Beziehungen vor und nach Aescin i.v. (1,4 und 4,1 mg/kg) untersucht. Die in Abb. 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß Aescin die Dehnbarkeit der Venen nicht änderte.

In den angewandten Dosen wirkte Aescin auch bei i.v. Infusion auf andere Kreislaufgrößen nicht. Nur bei i.v. Injektionen senkte es den Blutdruck ca. 30 sec lang. Die Stärke des Druckabfalls nahm mit der Dosis zu. Intraarterielle Infusionen (0,01—1,0 mg/kg/min) verminderten den Widerstand in der Extremität während der Infusion bei der Mehrzahl der Tiere. Nach dem Ende der Infusionen stieg der Widerstand über den Ausgangswert an und blieb ca. 25 min lang erhöht.

Besprechung

Die Versuche bieten keinen Anhaltspunkt dafür, daß Extrakte aus Roßkastaniensamen und -blättern sowie Aescin den Venentonus erhöhen. Für Aescin nimmt auch Ehringer (5) auf Grund seiner Untersuchungen am Menschen an, daß es die Venen bei i.v. Applikation

nicht tonisiere. Dagegen konnten wir die von ihm und von anderen Autoren (4, 5, 9, 17, 19, 22) beschriebene venentonisierende Wirkung des Roßkastanienextraktes nicht bestätigen.

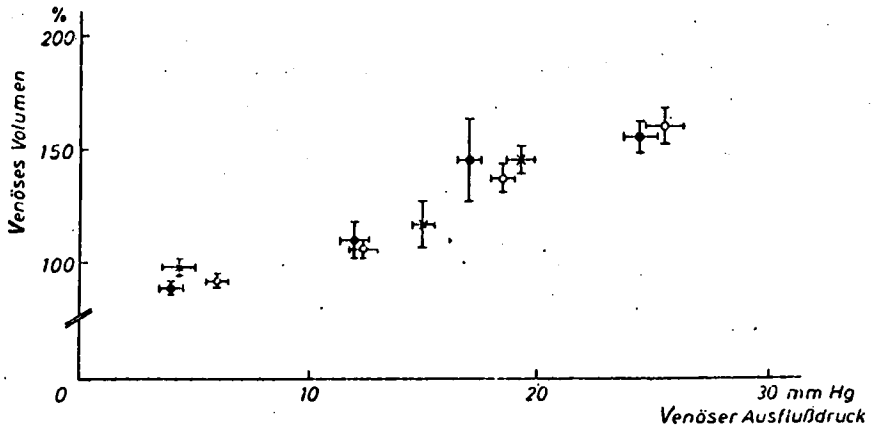


Abb. 2. Druck-Volumen-Beziehung vor und nach i.v. Applikation von Aescin bei 6 Tieren.
o = Kontrolle, • = Aescin i.v. 1,4 mg/kg, × = Aescin i.v. 4,1 mg/kg.

Die Autoren bedienen sich der Stauungsplethysmographie in verschiedenen Modifikationen. Hierbei werden die Volumenänderungen der Extremität oder eines Segmentes gemessen, die der steigende Venendruck z. B. bei Stauung mit einer Manschette am Oberschenkel erzeugt. Nimmt das Volumen unter dem Einfluß eines Pharmakons weniger zu als während der zuvor durchgeführten Kontrollmessung, so wird das als Folge einer Venentonisierung gedeutet. Ehringer (5) schließt auf eine Venentonisierung schon dann, wenn die Volumenzunahme ebenso groß war wie bei der Kontrollmessung, da bei wiederholten Kontrollen die Volumenzunahme größer wurde. Die venentonisierende Wirkung würde sich danach in der Verhinderung einer Venendilatation äußern.

Da mit der Stauungsplethysmographie nicht das Blutvolumen, sondern das gesamte Volumen gemessen wird, können die Volumenänderungen sowohl auf einer Zunahme des Gewebe- als auch des Blutvolumens beruhen. Das Gewebivolumen nimmt zu, weil die venöse Stauung den Filtrationsdruck erhöht, so daß vermehrt Flüssigkeit in das Gewebe einströmt. Dieser Effekt beginnt gleichzeitig mit der Erhöhung des venösen Drucks (8).

Hampel und Hofrichter (10) nehmen an, daß der vermehrte Flüssigkeitseinstrom in das Gewebe bei ihren Versuchen gering gewesen sei, ohne ihn gemessen zu haben. Bei der Beurteilung der quantitativen Aspekte des Flüssigkeitsaustausches unterscheiden sie offenbar nicht zwischen kapillärer Filtrationsrate (CFR) und kapillärem Filtrationskoeffizienten (CFC).

Übereinstimmend mit in vivo gemessenen Werten anderer Autoren (15) und etwas größer als in isolierten Extremitäten (18) betrug der CFC in unseren Versuchen etwa 0,02 (0,008—0,04) ml/min/mm Hg/100 g Gewebe. Für stauungsplethysmographische Messungen bei einer Druckdifferenz von etwa 40 mm Hg errechnet sich eine CFR von 0,8 ml/min/100 g. Die Anpassung des Venenvolumens an den Druck ist abhängig von

der Durchblutung und Elastizität und dauert ca. 1 min. Das Venenvolumen steigt in der Extremität bei dieser Druckdifferenz um etwa 2,5 ml/100 g an, filtriert werden ca. 0,8 ml. Daraus ergibt sich, daß an der Zunahme des Gesamtvolumens von 3,3 ml/100 g Gewebe die Filtration mit etwa 25% dieses Volumens beteiligt ist. Der prozentuale Fehler hängt von der Dehnbarkeit der Venen ab und nimmt mit dem Nachlassen der Dehnbarkeit bei steigendem Venendruck zu. Am größten ist der Fehler bei hohen Staudrücken. Gerade hierbei soll aber die venentonisierende Wirkung des Roßkastanienextraktes am stärksten sein (17).

Da der CFC keine konstante Größe ist, sondern von der Kapillaroberfläche und damit von neurogenen, humoralen oder pharmakologischen Einflüssen auf präkapilläre Sphinkteren um ein Mehrfaches des Ruhewertes verändert werden kann (16), beeinflusst seine Änderung auch stauungsplethysmographische Messungen des Venentonus quantitativ und qualitativ. In der menschlichen Extremität ist der CFC kleiner als bei Katze und Hund (12, 16). Dennoch ist der Einstrom von Flüssigkeit in das Gewebe bei akuter venöser Stauung beträchtlich und darf nicht vernachlässigt werden.

Die venöse Stauung vermindert die arterio-venöse Druckdifferenz und damit die Durchblutung (7). Da bei der Stauungsplethysmographie die Stromstärke die Dehnungsgeschwindigkeit der kapazitiven Gefäße bestimmt (21), können Pharmaka, welche die Durchblutung ändern, die Dehnungsgeschwindigkeit ändern und damit Messungen des Venentonus beeinflussen. Eine Änderung der Stromstärke ist auch dann von Bedeutung, wenn zwischen zwei stauungsplethysmographischen Messungen das in den Venen befindliche Ausgangsvolumen passiv, durch die Änderung der Stromstärke, zu- oder abnehmen kann. Da dieses Volumen nicht gemessen wird, gehen seine Änderungen als Fehler in die Druck-Volumen-Beziehung ein. Venenreaktionen können dann vermutet werden, wenn sich das Venenvolumen nur druckpassiv geändert hat. Bei Messungen von Venenreaktionen oder Druck-Volumen-Beziehungen muß deshalb die Durchblutung konstant gehalten werden, oder die passiven Venenreaktionen müssen gemessen werden.

Ohne Bestimmung einer exakten Druck-Volumen-Beziehung sind Schlüsse auf ein Verhalten des Venentonus bzw. der Elastizität nicht möglich, weil sich eine kontrahierte Vene bei venöser Stauung u. U. stärker dehnen läßt als eine bereits dilatierte (1, 20). Wenn bei der Stauung das Venenvolumen unter der Wirkung von Pharmaka weniger stark zunimmt als zuvor, kann diese Volumenzunahme sowohl auf einer Erhöhung als auch auf einer Verminderung des Venentonus beruhen. Die Stauungsplethysmographie ist ohne Zweifel eine wertvolle Methode zur Messung der arteriellen Durchblutung am Menschen (9). Venenreaktionen sollten mit ihr, ohne Kenntnis der oben diskutierten Parameter, nicht untersucht werden, weil sonst die mit ihr gewonnenen Befunde nicht sicher interpretiert werden können.

Mit der von uns verwendeten Methode werden intravasales und Gewebesvolumen getrennt gemessen. Änderungen des intravasalen Volumens werden also erfaßt, ohne daß eine Zu- oder Abnahme des Gewebesvolumens die Messung beeinflusst. Die strömungskonstante Perfusion gewährleistet weiterhin, daß der Tonus der Widerstandsgefäße sich nicht auf das Venenvolumen auswirken kann, denn seine Änderung wirkt sich nicht auf die Durchblutung aus. Wird auch der Druck in der V. femor. konstant gehalten, so ändert sich das Venenvolumen nur noch durch eine Zu- oder Abnahme des kontraktiven Tonus. Die stufenweise Erhöhung des Venendruckes dehnt die Venen. Ihre Dehnbarkeit hängt von dem transmuralen Druck und von dem Venentonus ab. Diese Druck-Volumen-Beziehung unter Pharmakonwirkung wird mit der an der pharmakologisch unbeeinflussten

Extremität verglichen. Roßkastanienextrakte beeinflusst weder den Tonus der Venen noch den der Widerstandsgefäße. Dies galt nicht nur für empfohlene therapeutische Dosen, sondern auch für mehrfach höhere Dosen.

Aescin beeinflusste in unseren Untersuchungen den peripheren Widerstand. Während bei langsamer i.v. Infusion selbst hoher Dosen (bis 1 mg/kg) der Widerstand nicht verändert wurde, führten i.a. Infusionen schon mit sehr kleiner Infusionsstärke zu einer Erhöhung des arteriellen Widerstandes. Worauf diese Wirkung beruht, bleibt unklar. Es kann sich dabei auch um Saponinwirkungen auf die Gefäße oder auf die Rheologie des Blutes handeln.

Die Roßkastanienextrakte dagegen hatten in unseren Versuchen nur sehr geringe und kurzdauernde Wirkungen auf die Widerstandsgefäße der Extremitäten. Wenn die Roßkastanienextrakte tatsächlich nur die Venen verengt und damit den postkapillären Widerstand vergrößert hätten, müßte bei unverändertem arteriellem Druck und präkapillärem Widerstand der mittlere Kapillardruck und damit der Filtrationsdruck ansteigen. Eine venotonisierende Wirkung ohne Durchblutungsabnahme würde auch bei insuffizienten Venen die Odembildung erleichtern!

Zusammenfassung

Die Wirkungen von Roßkastanienextrakten aus Samen und Blättern (0,42 — 112 mg/kg) und Aescin (0,14 — 1,4 mg/kg) auf Venentonus, peripheren arteriellen Widerstand und Blutdruck wurden bei i.v. und i.a. Applikation an Katzen in Chloralosenarkose untersucht. Roßkastanienextrakte (i.v. und i.a.) und i.v. Infusionen von Aescin änderten Blutdruck und peripheren Widerstand nicht. Intravenöse Injektionen von Aescin senkten den Blutdruck ca. 30 sec lang. Intraarterielle Infusionen von Aescin erhöhten den peripheren Widerstand. Dieser Effekt blieb bis ca. 25 min nach Infusionsende nachweisbar. Venenreaktionen und Druck-Volumen-Beziehungen wurden unter isotonen Bedingungen am strömungskonstant perfundierten Hinterlauf gemessen. Das intravasale Volumen wurde, im Gegensatz zu stauungsplethysmographischen Methoden, direkt bestimmt. Deshalb beeinflussten Durchblutung, kapillärer Filtrationskoeffizient, Kapillardruck und Ausgangsvolumen die Messung von Venenreaktionen und Venendehnbarkeit nicht. Weder Roßkastanienextrakte noch Aescin wirkten bei i.v. und i.a. Infusionen auf den kontraktilen Tonus oder die Dehnbarkeit der Venen. Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Mitteilungen, in denen aufgrund stauungsplethysmographischer Untersuchungen, vorwiegend am Menschen, auf eine venotonisierende Wirkung von Roßkastanienextrakten geschlossen wird.

Summary

Horse-chestnut extracts of semen or leaves (0,42 — 112 mg/kg) and escin (0,14 — 4,1 mg/kg) were investigated for effects on venous tone, peripheral arterial resistance and blood pressure in cats, anaesthetized with chloralose. Horse-chestnut extracts (i.v. and i.a.) and i.v. infusions of escin did not influence blood pressure and peripheral resistance. Intravenous injections of escin decreased blood pressure for about 30 sec. Intraarterial infusions of escin increased peripheral resistance. This effect was evident for about 25 min after the end of the infusion. Pressure-volume characteristics and reactions of the veins were measured under isotonic conditions using a hindlimb preparation per-

fused at constant flow. Intravenous volume was determined directly. Utilizing this method, those parameters which complicate interpretations of venous reactions and compliance in venous occlusion plethysmographic studies, (i.e. blood flow, capillary filtration coefficient, capillary pressure and initial venous volume) were without influence. Neither horse-chestnut extracts nor escin changed venous tone or compliance, when infused i.v. or i.a. Our results did not corroborate the increase of venous tone after horse-chestnut extracts reported from venous occlusion-plethysmographic studies mainly in man.

Résumé

L'action d'extraits de marron d'Inde issus de graines et de feuilles (0,42—112 mg/kg) et de l'Aescin (0,14—1,4 mg/kg) sur le tonus veineux, la résistance artérielle périphérique et la tension artérielle ont été étudiés en injections intraveineuses et intra-artérielles sur des chats, anesthésiés au chloralose. Les extraits de marron d'Inde (i.v. et i.a.) et des perfusions i.v. d'Aescin ont diminué la tension artérielle pendant environ 30 sec. Les perfusions intra-artérielles d'Aescin ont augmenté les résistances périphériques. Cet effet a pu être prouvé dans un délai d'environ 25 minutes après la fin de la perfusion. On a mesuré les réactions veineuses et les relations pression-volume sous des conditions isotoniques sur le train arrière perfusé régulièrement. Le volume intra-vasculaire a été déterminé directement, en opposition aux méthodes pléthysmographiques avec stase. Pour cette raison le débit, le coefficient de filtration capillaire, la pression capillaire et le volume de départ n'ont pas influencé la mesure de la réaction veineuse et de la distensibilité veineuse. Ni l'extrait de marron d'Inde, ni l'Aescin ont eu en perfusions i.v. et i.a. une action sur le tonus contractile ou la distensibilité des veines. Ces résultats sont en contradiction avec les informations qui concluent à partir d'examsens pléthysmographiques avec stase effectués surtout sur l'homme à une action veinotonique des extraits de marron d'Inde.

Literatur

- (1) Alexander, R.: The peripheral venous system. In: Handbook of Physiology, 2/II, 1075—1098 (1963).
- (2) Artauld de Vevey, S.: Rev. Théor. méd. chir. 137 (1896). Zit. nach C. H. Müscher, Ärztliche Praxis 22: 970—972 (1970).
- (3) Auster, F.: Wirkung eines Roßkastanienextraktes auf die Resistenz der Hautkapillaren. Pharmazie 11: 726—730 (1956).
- (4) Barbey, K., K. Caesar: Zur Frage der Behandlung orthostatischer Frühregulationsstörungen. Med. Welt 17 (N.F.): 1888—1893 (1966).
- (5) Ehringer, H.: Zum venentonisierenden Prinzip des Roßkastanienextraktes. Med. Welt 19 (N.F.): 1781—1785 (1968).
- (6) Felix, W., J. Remien, K. Hällfritzsch: Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch. Pflügers Archiv ges. Physiol. 329: 352—359 (1971).
- (7) Graf, K., S. Rosell: Der Effekt plethysmographischer Füllungsdrucke bis 20 cm H₂O auf die lokale Extremitätendurchblutung. Acta physiol. scand. 62: 323—335 (1964).
- (8) Fronck, A.: Isoconductometric estimation of effective capillary pressure in isolated hindlimb. Amer. J. Physiol. 220: 1005—1008 (1971).
- (9) Gutman, J.: Moderne Gerätetechnik für Venenverschlußplethysmographie. Herz/Kreislauf 3: Nr. 11 (1971).

- (10) *Hampel, H., G. Hofrichter*: Venenverschluß-Segment-Plethysmographie am wachen Hund. *Arzneimittelforschung* 22 (11): 1937—1944 (1972).
- (11) *Hufeland, C. W.*: *Enchiridion medicum*, S. 88 (1837).
- (12) *Landis, E. M., J. R. Pappenheimer*: Exchange of substance through the capillary walls. In: *Handbook of Physiol.*, 2/11, 961—1034 (1963).
- (13) *Lonicerus*: Kräuterbuch 1564.
- (14) *Lorenz, D., M. L. Marek*: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. 1. Mitteilung: Aufklärung des Wirkstoffes. *Arzneimittelforschung* 10: 263—272 (1960).
- (15) *Mellander, S.*: Comparative studies on the adrenergic neuro-humoral control of resistance and capacitance vessels in the cat. *Acta physiol. scand.* 50, Suppl. 176: 8—83 (1960).
- (16) *Mellander, S., B. Johansson*: Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol. Rev.* 20: 117—182 (1968).
- (17) *Nehring, U.*: Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf den Venentonus nach oraler Applikation. *Med. Welt* 17 (N.F.): 1622—1665 (1966).
- (18) *Renkin, E. M., J. R. Pappenheimer*: Wasserdurchlässigkeit und Permeabilität der Kapillärwände. *Ergebn. Physiol.* 49: 59—126 (1957).
- (19) *Schuele, J., P. Matis*: Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung der Therapie und Prophylaxe der thromboembolischen Krankheit. *Die Medizinische* 1952: 693—696.
- (20) *Thron, H. L.*: The interrelation between active and passive diameter changes in resistance and capacitance vessels. "Circulation in skeletal muscle". Pergamon Press, Oxford-New York 1968.
- (21) *Thron, H. L.*: Das Verhalten peripherer Blutgefäße in vivo bei passiven und aktiven Weitenänderungen. *Arch. Kreisf.-Forsch.* 52: 1—63 (1967).
- (22) *Tiso, B., A. Herrlein*: Objektive Beurteilung von Arzneimittelwirkungen auf Venentonus und Venenkapazität. *Med. Welt* 19 (N.F.): 335—338 (1968).

(Anschrift des Verf.: Dr. J. Remien, Pharmakologisches Institut der Universität, 8 München 2, Nußbaumstr. 26.)