

XXI.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. B. (Prof. Salge).

Über gefäßverengernde und erweiternde Substanzen nach Versuchen an überlebenden Froschgefäßen.

Von

Dr. phil. et med. S. Samelson.

In dem Laewen-Trendelenburgschen¹⁾ Froschpräparat besitzen wir eine bequeme Methode, um die Wirkung wasserlöslicher Substanzen auf die Kaltblütergefäße zu studieren. Ursprünglich von Laewen zu quantitativen Messungen der Adrenalinwirkung dargestellt, ist das Präparat vor kurzem von Trendelenburg zu Versuchen über die vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums modifiziert worden. Während Trendelenburg diese Wirkung dem Adrenalingehalt des Blutes zuschreibt, haben es Untersuchungen von O'Connor²⁾ wahrscheinlich gemacht, daß diese Wirkung zum Teil auch anderen mit dem Adrenalin nicht identischen Substanzen, die bei der Gerinnung des Blutes entstehen, zuzuschreiben ist. Hirschfeld und Modrakowski³⁾ konnten mit Hilfe der Methode zeigen, daß bei der Hämolyse gleichfalls gefäßverengernde Substanzen entstehen. Schließlich konnte Stuber⁴⁾ aus dem Pankreas einen Körper isolieren, für den er mit Hilfe des Froschpräparates eine an Stärke dem Adrenalin nahekommende Wirkung nachwies.

Im Folgenden soll über Versuche berichtet werden, bei denen, von verschiedenen Fragestellungen ausgehend, gleichfalls die Laewen-Trendelenburgsche Methode angewendet wurde. Die Methodik darf als bekannt vorausgesetzt werden. Die zu prüfenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung, und zwar in Menge von 1 ccm injiziert.

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 63.

2) M. m. W. 1911. Nr. 27.

3) M. m. W. 1911. Nr. 28.

4) Verhandlg. d. Congress. f. innere Medizin. Wiesbaden 1911.

I.

Seitdem Lohmann¹⁾ einen ziemlich erheblichen Gehalt der Nebennieren an Cholin nachweisen und speziell zeigen konnte, daß die Nebennierenrinde etwa das neunfache an Cholin enthält, wie das Mark, wird von ihm und einer Reihe anderer Forscher die Ansicht vertreten, daß das Cholin ein spezifisches und dem Adrenalin antagonistisches Produkt der Nebennierenrinde darstelle. Diese Ansicht wird einerseits durch histologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen, andererseits durch experimentelle Erforschung der Wirkungen des Cholins²⁾ gestützt. Das Cholin soll nämlich im Gegensatz zum Adrenalin blutdrucksenkend wirken. Von anderer Seite werden nun diese Befunde angezweifelt. Es wird erstlich auf das ubiquitäre Vorkommen des Cholins in den tierischen Organen hingewiesen und dann konnte gezeigt werden, daß wirklich reines Cholin nicht nur keine blutdrucksenkende, sondern vielmehr eine blutdrucksteigernde Wirkung entwickelt, so daß z. B. Versuche von Biedl²⁾ es wahrscheinlich gemacht haben, daß die gegenteiligen Befunde Lohmanns und anderer auf Verunreinigungen des ja bekanntlich sehr leicht zersetzlichen Cholins zurückzuführen sind.

Einen weiteren Beitrag zur Klärung dieser Frage zu geben, schien mir möglich, wenn man die Gefäßwirkung des Cholins studierte; denn wenn es ein Antagonist des Adrenalins ist, muß man wohl auch eine gefäßerweiternde Wirkung von ihm erwarten.

Die Versuche wurden mit käuflichem Cholin pur. (Merck) und mit einer 25 proz. wäßrigen Cholinlösung von Kahlbaum gemacht, die von der Fabrik als chemisch rein bezeichnet wurde. Bei der Einwirkung auf die überlebenden Froschgefäße zeigte sich nun, daß von einer gefäßerweiternden Wirkung des Cholins keine Rede war, im Gegenteil zeigte das Herabsinken der Tropfenzahl eine geringe Kontraktion der Gefäße an. Diese ist nun an Stärke mit dem Adrenalin nicht zu vergleichen; an einem sehr sensiblen Präparat fand sich bis zu einer Verdünnung von 1 : 40 000 eine ganz geringe vaso-konstriktorische Wirkung.

Es lag nahe, auch diese Wirkung nicht auf das Cholin selbst, sondern auf ein Zersetzungsprodukt desselben zu beziehen, das selbst bei nur kurzem Stehen an der Luft entstanden war. Dies konnte auch tatsächlich dadurch nachgewiesen werden, daß ein wirk-

1) Literatur s. Biedl, innere Sekretion, Berlin u. Wien 1910.

2) Literatur s. b. Goldzieher, die Nebennieren, Wiesbaden 1910 und Biedl, innere Sekretion. Dagegen s. Abderhalden u. Müller. JZ. f. physiol. Chem. Bd. 64.

lich rein darzustellendes Salz des Cholins — verwendet wurde das salzsaure Salz — versucht wurde, und da zeigte es sich, daß dieses selbst bei hohen Konzentrationen ohne jede Einwirkung auf die Froschgefäße blieb. Schließlich wurde noch versucht, das Zersetzungsprodukt des Cholins selbst in reiner Form zu prüfen. Es kam vor allem das Neurin in Betracht, das nun tatsächlich eine recht intensive gefäßerregende Wirkung zeigte, die noch bei einer Verdünnung 1:800 000 deutlich war.

Diese Versuche scheinen mir im Gegensatz zu Müller¹⁾ zu zeigen, daß von einem Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin auch in bezug auf Gefäßwirkung nicht die Rede sein kann. Sie bilden eine weitere Stütze für die Ansicht Biedls, daß das Cholin weder eine für die Nebenniere charakteristische, noch auch dem Adrenalin gegenüber antagonistisch wirksame Substanz ist, vielmehr ein Spaltungsprodukt der in allen Organen enthaltenen Phosphatide darstellt.

II.

Bezüglich der Gefäßwirkung der Digitaliskörper ist schon seit längerer Zeit der Beweis der gefäßverengernden Wirkung sowohl am überlebenden Organ als auch am intakten Kreislauf erbracht. Andererseits konnten Loewi und Jonescu für die Gefäße des Hautmuskelsgebietes und die Nierengefäße eine Erweiterung unter Digitalis feststellen. Während die Erweiterung der Nierengefäße wahrscheinlich einer spezifischen Wirkung zuzuschreiben ist, wird die Erweiterung der Hautgefäße als sekundär durch mechanische Verdrängung des Blutes aus anderen Gefäßpartien bedingt angesehen. Vor kurzem hat dann Kasztan²⁾ über Versuche an überlebenden Darm- und Nierengefäßen berichtet, durch die gezeigt wurde, daß Strophantinlösungen je nach ihrer Konzentration gefäßverengernd und gefäßerweiternd wirken können, während Fahrenkamp³⁾ dieselben Verhältnisse für Digitoxin, allerdings nur bezüglich der Nierengefäße, dagegen nicht bezüglich der Darmgefäße gefunden hat.

Ich habe nun die Einwirkung verschiedener Präparate aus der Digitalisreihe auf das Froschpräparat untersucht. Benutzt wurden Digipurat (Knolle), Digitalisdialysat Golaz und Strophantin Boehringer. Digalen erwies sich wegen seines Glyzeringehaltes für die Versuche als unbrauchbar, da eine Glycerinlösung von gleicher Viskosität dasselbe Resultat, nämlich eine geringe Verminderung der Tropfen-

1) Pflügers Archiv Bd. 134.

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63.

3) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65.

zahl ergab. Es steht dies in Übereinstimmung mit Versuchen von H. Freund¹⁾, der bei der Titration am Froschherzen das Digalen völlig wirkungslos fand. Ob die infolgedessen anzunehmende mangelhafte Resorption dem Lösungsmittel (Glyzerin) oder dem Fehlen unbekannter Körper der Droge zuzuschreiben ist, bleibe dahingestellt. Dagegen konnte mit den genannten drei anderen Präparaten eine deutliche Einwirkung auf die Froschgefäße in zahlreichen Versuchen erzielt werden. Aber während das Strophantin, wie zu erwarten war eine Verengung der Gefäße und damit einhergehende Verminderung der Tropfenzahl hervorbrachte, zeigte sich sowohl bei Digipurat als auch bei Digitalisdialysat Golaz eine deutliche Erweiterung der Gefäße mit Vermehrung der Tropfenzahl. Die Versuche wurden mit einer Verdünnung 1:10 der aus den Fabriken bezogenen Präparate angestellt; die Wirkung war eine energische stets mehrere Minuten anhaltende. Die Viskosität der verdünnten Lösungen war am Determannschen Viskosimeter gemessen gleich der der Ringerschen Lösung. Stärkere Verdünnungen konnten leider nicht angewendet werden, da zur Zeit der Versuche nur Frösche mit außergewöhnlich geringer Sensibilität zur Verfügung standen.

Es liegt mir natürlich fern, irgendwelche Schlüsse aus Beobachtungen an überlebenden Kaltblütergefäßen zu ziehen; aber das gegensätzliche Verhalten der Digitalispräparate einerseits, des Strophantins andererseits erscheint doch immerhin beachtenswert.

III.

In ihrer Arbeit „Über die Wirkung der Galle und der gallensauren Salze auf das isolierte Säugetierherz (Langendorffsches Präparat)“ haben Braun und Mayer²⁾ gezeigt, daß durch Galle und gallensaure Salze unter anderem auch eine Verengung der Coronargefäße bewirkt wird. Die Gefäßwirkung der Galle habe ich am Froschpräparat näher studiert und dabei ein ganz eigenartiges Verhalten der Froschgefäße gefunden.

Läßt man frische Rindergalle in wäßriger Lösung auf das Froschpräparat wirken, so tritt tatsächlich eine sehr intensive Verengung der Gefäße ein, über deren Stärke bei Besprechung der Wirkung der gallensauren Salze näheres gesagt werden wird. Dieser Verengung geht nun aber stets eine mehr oder weniger langdauernde, aber sichere Erweiterung der Gefäße voraus, deren Stärke und Dauer von der

1) Medizinische Klinik 1909.

2) Sitzungsberichte d. K. Akad. d. Wissenschaft. Wien Nov. 1899.

Empfindlichkeit des Frosches abzuhängen scheint und die manchmal nur eine halbe Minute dauert, in anderen Fällen dagegen bis zu 5 Minuten und mehr anhält. Es müssen also in der Galle zwei entgegengesetzt wirkende Substanzen enthalten sein.

Über den gefäßweiternden Körper läßt sich nur so viel sagen, daß er in gereinigter Galle: *Fel tauri inspissatum* Ph. G. I (Merck), der durch einen Reinigungsprozeß die schleimigen Substanzen entzogen sind, nicht mehr enthalten ist, da dieses Präparat nur reine Gefäßverengung hervorbringt. Die gefäßweiternde Substanz muß also bei dem Reinigungsprozeß mitentfernt werden.

Über den Mechanismus der Gallenwirkung läßt sich aus folgendem Versuch ein Schluß ziehen: wenn man nämlich das Stadium der Gefäßweiterung vorbeigehen läßt und während der beginnenden Verengung nochmals Galle, und zwar in höherer Konzentration als das erste Mal injiziert, so tritt keine erneute Erweiterung der Gefäße ein, sondern die Verengung wird im Gegenteil beschleunigt. Dies läßt sich wohl nur so erklären, daß die gefäßverengernde Wirkung der Galle keine direkte ist, sondern daß erst ein Zwischenkörper gebildet wird, der nun bei der zweiten Injektion in solchem Überschuß vorhanden ist, daß er sogar eine größere Dosis des gefäßweiternden Körpers paralysieren kann.

Was schließlich den gefäßverengernden Anteil der Galle anlangt, so ist dieser in den gallensauren Salzen zu suchen. *Natrium cholei-
nicum*, *natrium glycocholicum* und *natrium taurocholicum* zeigten in einer größeren Reihe von Versuchen gleichmäßig die Gefäßverengung. An einem sensiblen Präparat konnte noch mit Verdünnung 1:1 Million fünfminutenlanges starkes Sinken der Tropfenzahl erzeugt werden. Bei stärkeren Konzentrationen kann man stundenlange intensivste Wirkung erzielen bis zu völligem Sistieren der Durchströmung; dann pflegt die Tropfenzahl nach Aufhören der Wirkung nicht mehr die alte Höhe zu erreichen.

Wenn man diese Intensität der Wirkung bedenkt, so ist der Gedanke wohl nicht ganz von der Hand zu weisen, daß es sich bei der Gefäßwirkung der Galle nicht um etwas Zufälliges, sondern um etwas Physiologisches handelt, über dessen Bedeutung allerdings zurzeit noch nichts ausgesagt werden kann.
