Beiträge zur Kenntnis der biologischen Wirkung des Broms.

III.

Wirkung des Broms auf die Zirkulation bei Kaninchen.

Von

Saburo Tada.

(多田三郎)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Kaiserliche Universität zu Sendai.)

Einleitung und Versuchsmethodik.

Die Wirkung von Bromverbindungen auf das Zirkulationssystem ist noch strittig.

Eulenburg und Guttman¹⁾ behaupten, dass Bromkalium die Herzaktion verlangsamt, was nicht von der Vagusreizung, sondern von der Lähmung der Herzmuskeln herrühren soll. Krosz²⁾ äussert sich dahin, dass die durch Injektion von Bromkalium hervorgerufene Pulsverlangsamung nicht auf Brom, sondern auf dem Kaliumkomponenten beruht, und Greene und Kruse³⁾ meinen, dass bei der Durchspülung eines isolierten Warmblüterherzens mit Ringerlösung, wenn sie auf eine an Stelle des NaCl durch NaBr ersetzte Lösung umgeschaltet wird, die Herzschläge in den meisten Fällen verlangsamt und die Amplitude verkleinert wird, welche Wirkung sie darauf zurückführen, dass Br die Koronargefässe verengt und dadurch die Herzmuskeln angreift. Yoshitomi⁴⁾ teilt mit, dass bei der Durchströmung eines isolierten Froschherzens nach der Straub'schen Methode mit Ringer, wenn sie gegen eine statt des Cl-Komponenten substituiertes Brom enthaltende Ringerlösung umgetauscht wird, in diesem Augenblicke die Systole auffallend und die Diastole nur unbedeutend abnimmt, diese jedoch bald zur Norm zurückkehrt, während jene allmählich stärker wird, bis sich schliesslich die Amplitude und Frequenz vermehren im Vergleich mit denen bei der Durchspülung mit Ringer, und dass diese Veränderungen daher rühren, dass durch Br die Erregbarkeit der Herzmuskeln gesteigert wird. Finckh⁵⁾ fand bei der Durchströmung eines Froschherzens nach dem Straub'schen Verfahren, dass auch bei dem Umschalten der Durchspülungsflüssigkeit auf eine solche, in der das NaCl der Ringer durch NaBr oder das sämtliche Cl durch Br ersetzt ist, die Herzthätigkeit gar nicht geschädigt wird.

1) Eulenburg u. Guttman, Virchow's Arch., 1867, 41, 91.

2) Krosz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1877, 6, 1.

3) Greene, u. Kruse, Journ. Americ. Med. Assoc., 1913, 271.

4) Yoshitomi, Kyoto-Igaku-Zasshi, 1920, 17, 618. (jap.)

5) Finckh, Biochem. Zeitschr., 1921, 116, 262.

So scheint die Bromverbindung das Warmblüterherz herabzusetzen, aber am Froschherzen hat man noch keine eindeutigen Resultate erhalten.

Die Untersuchungen über die Gefäßwirkung der Bromverbindung scheinen nur selten angestellt worden zu sein. Neuerdings hat Yoshitomi⁴⁾ bei der Durchströmung von Froschenkel und Kaninchenohr mit Ringerlösung, in der Cl durch Br ersetzt war, geringe Gefässerweiterung konstatiert, woraus er den Schluss zog, dass dieses auf die Gefäßmuskeln lähmend wirkt. Auch Guggenheimer und Fisher⁶⁾ haben gefunden, dass durch Versetzen der Durchströmungsflüssigkeit mit einer kleinen Dose NaBr die Koronararterien des isolierten Herzens und die peripheren Gefäße von Katzen dilatiert werden.

Ich⁷⁾ wies bei Kaninchen die Hemmung des Sauerstoffverbrauchs des Gesamtorganismus sowie der Sauerstoffzehrung der Erythrozyten durch Brom nach. Da sich bei der Veränderung des Gaswechsels des Organismus die Blutströmung auch ändern würde, so habe ich in der vorliegenden Arbeit die Veränderung des Minutenvolums durch Bromgabe vermittelt, um den Einfluss dieses Halogens auf die Dynamik des Zirkulationssystems zu beobachten.

Zum Versuche dienten, wie bei der Untersuchung der Bromwirkung auf den Sauerstoffverbrauch,⁷⁾ reife Kaninchen. Die Messung des Minutenvolums erfolgte wie bei Odaira⁸⁾ nach dem Prinzip von Fick.⁹⁾

Das venöse Blut wurde durch Punktion vorsichtig aus dem rechten Herzen und das arterielle aus der A. femoralis entnommen. An dem so gewonnenen Blut wurde sofort mittels des Barcroftschen Differentialblutgasapparats¹⁰⁾ der Sauerstoffgehalt bestimmt. Der Sauerstoffverbrauch des Kaninchens wurde mittels des Rothschen Apparats ermittelt. Die zu injizierende Chlor- bzw. Bromnatriumlösung war stets hypertonisch und miteinander molekül-äquivalent, d. h. 10% für NaCl und 17,61% für NaBr, betrug pro kg Körpergewicht 5 ccm. Sie wurde körperwarm und langsam gleichmässig in die V. jugularis eingespritzt.

Versuchsergebnisse.

Zuerst wurde zur Kontrolle eine 10%ige NaCl-Lösung intravenös injiziert und die dadurch hervorgerufenen Veränderungen des Minutenvolums beobachtet (Tab. 1).

6) Guggenheimer u. Fisher, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1927, **126**, 104 u. 114.

7) Tada, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, **15**, 236.

8) Odaira, Tohoku Journ. Exp. Med., 1925, **6**, 325.

9) Fick, Würzburg 1870. Zit. n. Lundsgaard, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1916, **118**, 361.

10) Barcroft, The respiratory function of the blood, Cambridge 1914.

Tabelle 1.

Veränderung des Minutenvolums durch Chlornatrium.

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschl.	Dose (g) d. NaCl	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. (ccm)	O ₁ -O _v	Minutenvolum		Puls	Resp.
						(ccm)	Veränderung in %		
1	1,7 ♀	0,85	Vor d. Inj.	18,4	0,0732	251		270	102
			Nach 10'	18,6	0,0674	276	+10,0	264	102
			30'	18,8	0,0712	264	+ 5,2	276	108
			60'	18,3	0,0730	251	± 0	270	102
			90'	18,8	0,0743	253	+ 0,8	276	108
			120'	19,2	0,0756	254	+ 1,2	270	108
2	1,8 ♂	0,9	Vor d. Inj.	23,3	0,0933	250		240	84
			Nach 10'	23,5	0,0879	267	+ 6,8	216	90
			30'	23,9	0,0920	260	+ 4,0	222	90
			60'	23,0	0,0931	247	- 1,2	222	84
			90'	24,1	0,0935	258	+ 3,2	240	90
			120'	24,9	0,0949	262	+ 4,8	234	90
3	2,0 ♀	1,0	Vor d. Inj.	25,8	0,1034	250		264	82
			Nach 10'	25,8	0,0935	276	+10,4	258	90
			30'	26,2	0,1030	254	+ 1,6	258	90
			60'	26,0	0,1036	251	+ 0,4	264	96
			90'	27,5	0,1050	262	+ 4,8	264	96
			120'	27,8	0,1076	258	+ 3,2	252	90
4	1,85 ♂	0,925	Vor d. Inj.	24,0	0,0892	269		258	60
			Nach 10'	24,2	0,0817	296	+10,0	258	54
			30'	24,6	0,0880	280	+ 4,1	258	60
			60'	24,0	0,0882	272	+ 1,1	258	54
			90'	26,6	0,0940	283	+ 5,2	270	60
			120'	26,0	0,0942	276	+ 2,6	270	66
5	2,3 ♀	1,15	Vor d. Inj.	21,5	0,0711	302		270	72
			Nach 10'	22,0	0,0657	335	+10,9	270	72
			30'	21,6	0,0687	314	+ 4,0	264	72
			60'	21,5	0,0708	304	+ 0,7	270	72
			90'	22,2	0,0705	315	+ 4,3	270	72
			120'	23,1	0,0726	318	+ 5,3	270	72

Aus Tab. 1 ersieht man, dass das Minutenvolum zehn Minuten nach der Injektion der NaCl-Lösung immer zugenommen hat, und zwar um 6,8–10,9% von vor der Injektion. Diese Zunahme wird allmählich kleiner, um nach einer Stunde im allgemeinen Neigung zur Wiederherstellung zu zeigen, und 1½–2 Stunden nach der Injektion nimmt es wieder etwas zu.

Nun wurden die Veränderungen des Minutenvolums nach intravenöser Injektion einer der 10%igen NaCl-Lösung isotonischen, d. h. 17,61%igen, NaBr-Lösung ermittelt (Tab. 2).

Fig. 1.

Zu- und Abnahme des Minutenvolums (in %) durch
 Injektion einer hypertonischen Brom- bzw.
 Chlornatriumlösung. Bei ↓ injiziert.

Aus Tab. 2 sieht man, dass in allen Fällen das Minutenvolum immer zehn Minuten post injectionem der Bromnatriumlösung um 11,9–19,0% gegenüber dem vor der Injektion zugenommen hat, was zwar die gleiche Veränderung wie beim NaCl darstellt, aber immer stärker ist; nach einer halben Stunde zeigt es eine, wenn auch geringe, Zunahme, aber nach 1 Stunde nimmt es ab und in 1½–2 Stunden immer bedeutender; dies trifft ja beim NaCl nicht zu.

Tabelle 2.

Veränderung des Minutenvolums durch Bromnatrium.

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschl.	Dose (g) d. NaBr	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. (ccm)	O _A -O _V	Minutenvolum		Puls	Resp.
						(ccm)	Veränderung in %		
1	1,9 ♀	1,67	Vor d. Inj.	22,8	0,0965	236		252	60
			Nach 10'	22,8	0,0865	264	+ 11,9	234	60
			" 30'	23,0	0,0950	242	+ 2,5	240	60
			" 60'	20,8	0,0923	225	- 4,7	240	54
			" 90'	17,8	0,0989	180	- 23,7	234	54
			" 120'	16,8	0,1063	158	- 33,1	228	48
2	2,0 ♂	1,76	Vor d. Inj.	25,7	0,1020	252		276	54
			Nach 10'	26,1	0,0870	300	+ 19,0	270	54
			" 30'	26,2	0,0992	264	+ 4,8	276	48
			" 60'	23,8	0,1026	232	- 7,9	270	48
			" 90'	21,8	0,1063	205	- 18,7	258	48
			" 120'	20,4	0,1080	189	- 25,0	258	48

Nr.	Gewicht (kg) u. Geschl.	Dose (g) d. NaBr	Zeit	Sauerstoff- verbrauch pro Min. (ccm)	O _A -O _V	Minutenvolum		Puls pro Min.	Resp.
						(ccm)	Verän- derung in %		
3	1,6	♀	1,4	Vor d. Inj.	16,4	0,0712	230		66
				Nach 10'	16,6	0,0622	267	+16,1	216
				" 30'	16,6	0,0707	235	+ 2,2	234
				" 60'	14,1	0,0743	190	-17,4	216
				" 90'	13,7	0,0757	181	-21,3	216
				" 120'	11,7	0,0777	151	-34,3	210
									66
4	1,6	♀	1,4	Vor d. Inj.	13,8	0,0688	201		66
				Nach 10'	13,9	0,0615	226	+12,4	192
				" 30'	14,0	0,0680	206	+ 2,5	204
				" 60'	12,8	0,0680	188	- 6,5	204
				" 90'	12,4	0,0708	175	-12,9	198
				" 120'	10,9	0,0727	150	-25,4	192
									60
5	1,65	♀	1,45	Vor d. Inj.	26,6	0,0907	293		96
				Nach 10'	26,7	0,0807	331	+13,0	264
				" 30'	27,1	0,0912	297	+ 1,4	282
				" 60'	25,9	0,0918	282	- 3,8	270
				" 90'	24,5	0,0980	250	-14,7	264
				" 120'	23,7	0,1096	216	-26,3	258
									90
6	1,7	♂	1,5	Vor d. Inj.	19,2	0,0733	262		66
				Nach 10'	19,5	0,0628	311	+18,7	258
				" 30'	19,5	0,0722	270	+ 3,1	282
				" 60'	18,8	0,0723	260	- 0,8	270
				" 90'	16,6	0,0786	211	-19,5	270
				" 120'	15,8	0,0814	194	-26,0	264
									66

Zusammenfassung und Besprechung.

Von Dastre und Loye,¹¹⁾ Leathes,¹²⁾ Smith und Mendel¹³⁾ und Naito¹⁴⁾ wurde festgestellt, dass bei intravenöser Injektion einer hypertonen Lösung die im Kreislauf zirkulierende Flüssigkeit vorübergehend zunimmt. Die Vermehrung des Minutenvolums unmittelbar nach intravenöser Einspritzung von Chlor- oder Bromnatriumlösung in meinen Versuchen rührt von der Zunahme des Gesamtblutvolums her. Bei seiner Zunahme wird die Herzaktion gesteigert, was zur Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und des Minutenvolums führt. In meinen Versuchen beruht die Zunahme des Minutenvolums auf den oben geschilderten zwei Faktoren. Doch nimmt, wie ersichtlich, bei der Injektion von Bromnatriumlösung das Minu-

11) Dastre u. Loye, Arch. de Physiol. et Path., 1888-9, 2, 73 u. 253.

12) Leathes, Journ. Physiol., 1895-96, 19, 1.

13) Smith u. Mendel, Americ. Journ. Physiol., 1920, 53, 323.

14) Naito, Tohoku Journ. Exp. Med., 1925-25, 5, 351.

tenvolum in allen Fällen stärker zu als bei der von Chlornatriumlösung. Es fragt sich nun, woher dieser Unterschied kommt. Betr. der Gefäßwirkung der Bromverbindung fand, wie schon erwähnt, Yoshitomi⁴⁾ an Froschenkel- und Kaninchenohrgefäßen und Guggenheimer und Fisher⁶⁾ an Koronargefäßen und peripheren Gefäßen von Katzen, dass Brom vasodilatatorisch wirkt. Um die Resultate obiger Autoren zu prüfen und damit einen Beitrag zum Minutenvolum zu liefern, habe ich folgenden Versuch angestellt:

Zuerst wurden das isolierte Schenkel- und Ohrgefäß von Kaninchen mit normaler Ringer durchströmt und diese beim Konstantwerden des Ausflusses auf eine solche, bei der Cl durch Br substituiert war, umgeschaltet, und nun die dadurch auftretenden Veränderungen beobachtet. Die hier gebrauchte normale Ringer bestand aus 0,9% NaCl, 0,042% KCl, 0,024% CaCl_2 und 0,03% NaHCO_3 und die Brom-Ringer aus 1,58% NaBr, 0,067% KBr, 0,033% CaBr_2 und 0,03% NaHCO_3 . Alle diese hier gebrauchten Salze waren immer Mercksche.

Aus Figg. 2, 3 und 4 ist ersichtlich, dass bei der Durchströmung der isolierten Gefäße, wenn die körperwarmer Normal-Ringer nach konstant gewordenem Ausfluss auf Brom-Ringer umgeschaltet war, der Ausfluss sich rapid vermehrt und in mehreren Minuten sein Maximum erreicht, dann langsam auf den Wert vor der Umschaltung zurückkehrt oder langdauernd

Fig. 2.

Durchströmung des isolierten Kaninchen-schenkels. Bei $\uparrow$ Normal-Ringer auf Brom-Ringer und bei $\downarrow$ Brom-Ringer auf Normal-Ringer umgeschaltet.

Fig. 3.

Durchströmung der isolierten Kaninchen-ohrgefäße. Bei $\uparrow$ Brom-Ringer eingewirkt.

Fig. 4.

vermehrt bleibt. Auch bei der vergleichenden Untersuchung der durch Adrenalin bedingten Gefäßverengerung an einem mit Normal- oder Brom-Ringer durchspülten Gefäßpräparat zeigen die beiden Lösungen keinen merklichen Unterschied, also auch keinen in der Empfindlichkeit des Sympathikus der Gefäße.

Damit ist die erweiternde Wirkung des Broms auf die peripheren Gefäße klargestellt; von hier aus gesehen, rührt wohl in meinen Versuchen die im Vergleich zur NaCl-Lösung grössere Zunahme des Minutenvolums, die unmittelbar nach Injektion der Bromnatriumlösung beobachtet wurde, wenigstens zum Teil von der Erweiterung der peripheren Gefäße durch Br her.

Unmittelbar nach der Injektion vermehrt sich das Minutenvolum, diese Vermehrung verschwindet im allgemeinen in 1 Stunde, und es nimmt nachweislich wieder im Versuch mit Chlornatrium etwas zu, aber im Versuch mit Bromnatrium auffallend ab. Das Minutenvolum verändert sich mit dem Gaswechsel, und der Sauerstoffverbrauch vermehrt sich, wie schon gesagt,⁷⁾ beim Versuch mit NaCl etwas, vermindert sich aber im Versuch mit NaBr erheblich. Da im ersten Fall das Minutenvolum dem Sauerstoffkonsum entsprechend zunimmt, könnte sich diese Zunahme des Minutenvolums sekundär als Folge des vermehrten Sauerstoffverbrauchs geltend machen, während im letzten Fall die Abnahme des Minutenvolums nachweislich bei weitem bedeutender ist als die des Sauerstoffkonsum. Also lässt sie sich schwer einfach dadurch allein erklären, dass sie auf dieser beruht. Nach Eulenburg und Guttman,⁷⁾ Greene und Kruse,³⁾ darf

die Sache so auffassen: das Minutenvolum wird dadurch erheblich vermindert, dass Br durch direkte Wirkung auf das Herz seine Tätigkeit herabsetzt und dadurch seine dynamische Kraft schwächt. Die Pulsverlangsamung $1\frac{1}{2}$ –2 Stunden nach der Injektion der NaBr-Lösung spricht für die obige Tatsache, d. h. die Herabsetzung der Herztätigkeit.

Aus all dem oben Erwähnten folgt, dass Brom, auch von Seiten des Minutenvolums aus betrachtet, die Herztätigkeit von Kaninchen herabsetzt.

Schlussfolgerung.

1. Durch intravenöse Injektion hypertonischer Chlor- oder Bromnatriumlösung bei Kaninchen vermehrt sich das Minutenvolum unmittelbar danach und zwar durch diese immer stärker als durch jene.
 2. Anderthalb bis zwei Stunden nach intravenösem Einspritzen von Bromnatriumlösung nimmt das Minutenvolum erheblich ab.
 3. Werden die Gefäße des isolierten Kaninchenschenkels und -ohrs mit Ringer durchströmt, deren sämtliches Cl durch Br ersetzt ist, so erweitern sie sich.
-