Über die Gefässwirkung der Gewebespülflüssigkeit.

Von

Saburo Fukami.

(深 味 三 郎)

(Aus dem Laboratorium der Medizinischen Klinik von Prof.
T. Kato, an der Kaiserlichen Universität zu Sendai.)

Schon viele Autoren haben festgestellt, dass Organextrakte und Organspülflüssigkeiten einen auf andere isolierte Organe wirksamen Stoff enthalten. So gibt es auch zahlreiche Untersuchungen über ihre Gefässwirkung, von denen nur die wichtigsten unten angegeben seien.

Popielski,¹⁾ Studzinski²⁾ und Halliburton³⁾ behaupten, dass die Extrakte der Organe bzw. Nervengewebe einen Blutdruckabfall hervorrufen, der auf Herz- sowie auf vasodilatatorischer Wirkung beruht. Hingegen haben Oliver,⁴⁾ Dixon,⁵⁾ Kaufmann,⁶⁾ Abe⁷⁾ und Ishizaki⁸⁾ Vasokonstriktion beim Einwirken verschiedener Organextrakte auf andere isolierte Organe nachgewiesen, wobei sie niemals vasodilatatorischen Effekt beobachtet haben sollten. Matsushima⁹⁾ untersuchte die Wirkung des Muskelextrakts von Kaninchen auf isolierte Organe und teilte mit, dass eine kleine Dose des Extrakts die Kontraktion des Froschherzens verstärkt, während eine grosse Dose die Amplitude vermindert und unter der Unregelmässigkeit des Herzschlags diastolischen Stillstand hervorbringt; aber von der Gefässwirkung des Extrakts war dabei keine Rede.

Haberlandt¹⁰⁾ kommt bei der Untersuchung des Alkoholextrakts vom Gastrocnemiusmuskel des Frosches zum Ergebnis, dass das Extrakt an peripheren Gefässen keine oder nur ganz geringe Kontraktion erzeugt, dagegen auf das kontrahierte Gefäss dilatatorisch wirkt. Auch Okuno¹¹⁾ bemerkt, dass das Ringerextrakt des Skelettmuskels auf das Gefäss des Krötenschenkelpräparats eher kontrahierend wirkt, jedenfalls es keineswegs dilatatorisch

- 1) Popielski, Pflügers Arch., 1909, **128**, 191.
- 2) Studzinski, Zentralbl. f. Physiol., 1910, **23**, 755.
- 3) Halliburton, Journ. Physiol., 1901, **26**, 229.
- 4) Oliver, ebenda, 1897, **21**, 22.
- 5) Dixon, ebenda, 1900, **26**, 244.
- 6) Kaufmann, Zentralbl. f. Physiol., 1913, **27**, 530.
- 7) Abe, Tohoku Journ. of Exp. Med., 1920, **1**, 398.
- 8) Ishizaki, Keio Igaku, 1923, **3**, 56 (jap.)
- 9) Matsushima, Kyoto Igaku Zasshi, 1925, **22**, 56 (jap.)
- 10) Haberlandt, Pflügers Arch., 1926, **214**, 471.
- 11) Okuno, Jikken Igaku Zasshi, 1927, **12**, 607 (jap.)

beeinflusst. Hingegen ist Suko¹²⁾ anderer Ansicht, nämlich, dass die Lungenspülflüssigkeit auf das Schenkelgefäss des Kaltblüters keinen Einfluss ausübt, auf das Ohrgefäss des Kaninchens leicht dilatatorisch wirkt, oder wenigstens keine Vasokonstriktion bewirkt.

Der Zweck meiner vorliegenden Arbeit ist etwas anders als der oben erwähnten Untersuchungen; er liegt nicht in der Untersuchung der Giftigkeit der Gewbezellen selbst, sondern einfach die Gefässwirkung der Gewebespülflüssigkeit zu erforschen. Hierbei habe ich einfach das frische Muskelgewebe mit Ringerlösung durchspült und die dadurch bekommene Spülflüssigkeit auf anderen Gefässpräparat einwirken lassen, indem ich vermutete, dass auf diese Weise unter möglichst physiologischen Bedingungen, ohne Beschädigung des organischen Zusammenhangs zwischen den überlebenden Gewbezellen, deren sozusagen Stoffwechselprodukte in die Spülflüssigkeit übergehen.

Versuchsmethode. Um die Versuchsflüssigkeit zu gewinnen, durchspülte ich den Schenkel eines gesunden Kaninchens mit Ringerlösung, sammelte die Spülflüssigkeit und durchspülte dann wieder mit dieser das Gefäss des anderen Schenkels, oder desjenigen eines anderen Kaninchens. Gelegentlich wurde das Schenkelpräparat einer Katze oder das Ohrgefässpräparat eines Kaninchens benutzt.

Das Kaninchen wurde nach Verblutung getötet, sein Schenkel sofort abgeschnitten, je eine Kanüle in die Femoralarterie und -vene angelegt und die Durchspülung mit Ringer ausgeführt, wobei die aus der Femoralvene ausfliessende Flüssigkeit gesammelt wurde. Am Anfang der Durchspülung war natürlich der Spülflüssigkeit Blut beigemischt, deshalb die Flüssigkeit rot gefärbt und getrübt; bald verschwand diese blutige Verfärbung. Etwa 100–200 ccm Spülflüssigkeit war angesammelt und diente als Versuchsflüssigkeit. Die Temperatur der Ringerlösung wurde auf 38°C, ihr Druck auf ungefähr 40 mm Wasser gehalten. Man bekam dadurch 10–20 ccm ausströmende Flüssigkeit pro Minute.

Zwei Marriottsche Flaschen wurden in genau derselben Höhe, die einem Wasserdruk von 40 cm entsprach, aufgestellt und in die eine wurde Ringerlösung, in die andere Versuchsflüssigkeit getan. Die aus beiden Flaschen ausfliessende Flüssigkeit wurde durch einen in warmes Wasser von bestimmter Temperatur getauchten Gummischlauch zugeleitet, um dadurch die Temperatur der Flüssigkeit beim Einfließen in das Untersuchungsgefäss auf 38°C zu erhalten. Man konnte mit beiden Flüssigkeiten durch einen Y-förmigen Hahn, der mit beiden Marriottschen Flaschen in Verbindung steht, den Kaninchenschenkel je nach Belieben abwechselnd durchspülen.

Zuerst durchspülte man das Versuchsmaterial mit Ringerlösung 5 bis 10 Minuten lang, wusch das Blut aus und wechselte dann, wenn die ausfliessende Menge eine bestimmte war, den Hahn, liess also dadurch die Versuchsflüssigkeit einströmen. Man beobachtete die Dilatation resp. Kontraktion des Gefässes durch Vermehrung resp. Verminderung der ausströmenden Flüssigkeit. Die oben erwähnte Reihenfolge des Versuchsmodus wurde beim gleichen Material einige Male wiederholt.

12) Suko, Chosen Igakukai Zasshi, 1926, 63, 393 (jap.)

Die Versuchsflüssigkeit ist neutral, einwenig getrübt und makroskopisch fast nicht blutig. Ihr Farbton entspricht einer Blutflüssigkeit, die mit Ringerlösung 1500–2000 fach verdünnt ist. Sie zeigt auf Benzidin-Wasserstoffsuperoxyd ganz schwache Blutreaktion und auf Guajak-Terpentinöl gar keine. Der Eiweissgehalt der Flüssigkeit ist ganz geringfügig und gibt auf Sulfosalicylsäure eine Spur Opaleszenz, weist aber keine Biuretreaktion auf. Es bleibt kein Sediment bei Filtration mit Filterpapier; das Filtrat ist noch ein wenig getrübt, selbst langes und starkes Zentrifugieren kann dieses Filtrat nicht klären.

Versuchsergebnisse. Hier werden von einer grossen Zahl von Versuchen nur einige Daten wiedergegeben.

Fig. 1 stellt ein Versuchsbeispiel dar. Im allgemeinen ergibt die ausfliessende Flüssigkeit, bald direkt nach der Durchströmung, bald in schleicher Weise, eine Zunahme, was auf Dilatation des Gefässes hindeutet,

Fig. 1.

Die Wirkung der Spülflüssigkeit eines Kaninchenschenkels
(2 Stunden nach Gewinnen) auf das Gefäss des anderen Schenkels.
Ordinat: Menge der ausfliessenden Flüssigkeit in einer Minute (ccm).
R.....Durchströmung mit einfacher Ringelösung.
S..... „ „ Gewebespülflüssigkeit.

obwohl ihr Wirkungsgrad je nachdem stärker oder schwächer ist. Zeigt das Versuchsmaterial Ödenneigung, so vermindert sich die ausströmende Flüssigkeit, aber dabei wirkt doch die Versuchsflüssigkeit ebenfalls auf das Gefäss dilatierend.

Da das Blut anderer Tierarten im Vergleich mit dem der gleichen giftiger wirken könnte, liess ich die Spülflüssigkeit eines Kaninchenschenkels auf einen Katzenschenkel oder umgekehrt wirken, doch wichen die Ergebnisse von den oben genannten nicht wesentlich ab, indem das Gefäss ebenfalls Dilatation aufwies.

Die Versuchsflüssigkeit wurde bald schon 30 Minuten, meistens aber erst 2 Stunden nach dem Gewinnen angewandt. Aber wenn man sie für 24 Stunden lang im Eiskasten aufbewahrt, wird das Vermögen, das Gefäss zu dilatieren, wesentlich abgeschwächt, oder manchmal gänzlich eingeblüßt.

Da die Versuchsflüssigkeit Spur Blut enthielt, war es sehr wünschenswert, Kontroll-experiment mit durch Ringer 1000–2000 fach verdünnter Blutlösung auszuführen. Dabei zeigte diese verdünnte Blutlösung keine Wirkung auf das Gefäss. Auch konnte man irgendeinen Einfluss des ebenso verdünnten Serums auf das Gefäss nicht bemerken.

Wenn ich, um die Versuchsflüssigkeit zu gewinnen, mit 0,85 %iger Kochsalzlösung statt der Ringerlösung das Gewebe durchspülte, bekam ich auch eine Flüssigkeit von gleicher Natur, nur dass diese Flüssigkeit öfters das Gefäss ganz schwach oder gar nicht dilatierte. Durchspült man ferner das Gewebe mit destilliertem Wasser, so bemerkt man wegen der Ödem-entwicklung Abnahme des Ausflusses und die dadurch bekommene Flüssigkeit zeigt, abweichend von der Ringerspülflüssigkeit, ganz geringe Trübung und weist nur eine Spur Eiweiss. Sie übt keine Gefässwirkung auf das andere Schenkelpreparat aus.

Wenn man die Versuchsflüssigkeit länger als 10 Minuten kocht, so kommt eine geringe Aufschwemmung von Eiweisskoagula zum Vorschein. Das Filtrat dieser Flüssigkeit ist fast klar, zeigt nur eine Spur Opalescenz und auf Sulfosalicylsäure noch ganz schwache Eiweissreaktion. Die Schwierigkeit der Enteiweissung dieser Flüssigkeit durch Kochen wird auf ihrer neutralen Reaktion beruhen. Nach Ergänzung des infolge von Kochen verloren gegangenen Wassers gleich nach der Abkühlung wirkt diese Flüssigkeit, auf das Gefäss dilatierend, in gleichen Weise wie die Originalspülflüssigkeit, und zwar erweist sich ihre Wirkung in der Mehrzahl der Versuche stärker als die letzte.

Zusammenfassung.

Aus den oben erwähnten Versuchsergebnissen geht hervor, dass die Ringerlösung, welche ein überlebendes Gewebe durchspült hat, einen Stoff enthält, der auf die peripheren Blutgefässe mehr oder minder dilatierend wirkt. Ihre Wirkungsweise ist nicht vollständig aufgeklärt, aber soviel kann man sagen, dass sie nicht von der etwaigen Blutbeimengung her-rührt.

Da die Spülflüssigkeit sowohl aus der physiologischen Kochsalzlösung als auch aus dem destillierten Wasser keine solche vasodilatatorische Wirkung zeigt, daraus kann man schliessen, dass das aktive Princip aus dem überlebenden Gewebe in die Ringerlösung, aber nicht in die Kochsalzlösung oder destilliertes Wasser übertragbar ist.

Die Wirkung dieser Flüssigkeit verändert sich allmählich beim Stehen-lassen; sie ist $1\frac{1}{2}$ –2 Stunden nach Gewinnen am stärksten, dann wird sie mit der Zeit schwächer und ist nach 24 Stunden fast gar nicht mehr da.

Durch Erhitzen wird ihre Wirkung nicht vermindert, im Gegenteil meistens noch verstärkt.

Ich wollte das Wesen dieser wirksamen Substanz noch weiter erforschen, aber da sie wie oben erwähnt, nur mit Ringerlösung ausziehen ist, so werden physikalische und chemische Verfahren, wie Konzentrieren, Dialysieren usw. durch in der Ringerlösung eingeschlossene Salze gestört, so dass weitere Aufklärung der Wirkungsweise dieser Flüssigkeit sehr schwierig ausfällt.