Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Leipzig
(Direktor: Prof. R. Boehm.)

Zur Frage des Ersatzes von Blutverlusten durch Gummi-Kochsalzlösungen.

Von Dr. Fritz Külz, Assistent des Instituts.

Die Frage des Ersatzes verlorenen Blutes hat naturgemäß während des Kriegs eine große Rolle gespielt. Da die Injektion physiologischer Kochsalzlösung nur vorübergehenden Erfolg bringt (vgl. Zeller, D. Arch. f. Chir. 1908, 95), hat sich in Deutschland in der Hauptsache das Interesse der Bluttransfusion zugewandt, die methodisch sehr vereinfacht und verbessert wurde. Ein Versuch Kestners (M. m. W. 66, 1086), in Anlehnung an die alten Experimente von Heffter und Albanese die therapeutische Wirkung der Salzlösungen durch Erhöhung der Viskosität — er benutzte einen Zusatz von 2–3% Gummi arabicum — zu verbessern, fand leider nicht die genügende Beachtung, obwohl von einigen Seiten (Kräbber, Zbl. f. Chir. 1918 S. 305, und Rübsamen (M. m. W. 1921 S. 64) über günstige Wirkungen berichtet wurde. Auf feindlicher Seite hat man sich dagegen intensiv mit der Vervollkommenung von künstlich herstellbaren Injektionsflüssigkeiten beschäftigt und ist ebenso wie Kestner dazu gekommen, eine Gummi-Salzlösung, allerdings von einer andern theoretischen Grundlage aus, und in erheblich höherer Konzentration — zu empfehlen. Die Anregung ging von Franzosen aus, die experimentelle und klinische Durcharbeitung haben Amerikaner und Engländer unter der Führung von Bayliss (Journ. of pharm. and exp. therap. 15 S. 29, und Special Report Nr. 25–27 of the Med. Research Commission) geleistet. Die Gummilösungen bewährten sich in allen Fällen, wo ein Mißverhältnis zwischen Blutmenge und Gefäßvolumen bestand, also bei großen Blutverlusten und in Kollapszuständen (Wundshok). Diese Therapie wurde an allen Fronten geübt und so an einem großen Beobachtungsmaterial Erfahrungen gesammelt, die fast durchweg das günstige Urteil der ersten Untersucher bestätigten. Es würde an dieser Stelle zu weit führen, auf die klinischen Erfahrungen einzugehen. Um einen zahlenmäßigen Anhalt für die Leistungsfähigkeit der Methode zu geben, sei nur Folgendes aus Tierversuchen angegeben: Eine (anästhesierte) Katze verträgt einen Blutverlust von 27% ohne Behandlung. Ein 30%iger ist immer tödlich. Die Injektion von Ringer-Lösung erlaubt, den Aderlaß auf 40% zu steigern, die von Gummilösungen auf 70%. Nach noch größeren Blutverlusten ist die Zahl der roten Blutkörperchen zu sehr vermindert, um die Organe genügend mit Sauerstoff versorgen zu können. Es spricht aber für die Leistungsfähigkeit der Gummitherapie, daß dieselbe Grenze auch unter Verhältnissen gefunden wird, bei denen die Blutmenge gar nicht vermindert, sondern nur das Hämoglobin als O_2 -Ueberträger ausgeschaltet ist, Verhältnisse, wie sie bei der Kohlenoxydvergiftung gegeben sind. Dreser fand für den Menschen 60–70% CO -Sättigung tödlich, Müller für den Hund 70%. Demnach wäre die Gummilösung ein guter Ersatz für Blutplasma und der Bluttransfusion nur bei Blutverlusten über 60–70% absolut überlegen.

Merkwürdigerweise haben nun die günstigen Erfolge der Engländer noch zu keiner Nachprüfung von deutscher klinischer Seite geführt. Das mag daher kommen, daß in Kliniken immer alles Nötige zu einer Bluttransfusion vorhanden ist, sodaß nicht das Bedürfnis nach einem einfacheren Behelfsmittel besteht. Da aber für die allgemeine Praxis zweifellos eine einfachere Methode des Blutersatzes von großem Nutzen wäre, so ist meine Absicht, durch diese Mitteilung zu Nachprüfungen anzuregen. Ich halte um so mehr einen Hinweis auf die guten Erfolge mit Gummi-Salzlösungen für angebracht, als neuerdings von Zondek versucht wurde, die Ergebnisse von Bayliss zwar nicht in Zweifel zu ziehen, ihnen aber doch eine ganz andere Ausdeutung zu geben. Die folgenden Versuche, die einer größeren Serie entnommen sind, sollen nicht die Frage in ihrer Gesamtheit behandeln, sondern nur die Berechtigung der Auffassung von Bayliss gegenüber der von Zondek dartun.

Nach Bayliss wirkt die Gummilösung folgendermaßen: Die Gefäßwand ist normalerweise für Kolloide undurchlässig, während Wasser und Kristalloide frei diffundieren bzw. filtrieren können.

Es würde also unter der Wirkung des Blutdrucks zu einer fortschreitenden Konzentrierung der Blutkolloide kommen, wenn dem nicht der Quellungsdruck der Kolloide entgegenwirkte. Ob Flüssigkeit aus den Gefäßen aus- oder eintritt, hängt demnach vom Verhältnis des Blutdrucks zum Quellungsdruck ab. In Gefäßen mit hohem Blutdruck wird Flüssigkeit abgepreßt, in Gebieten, in denen der Quellungsdruck überwiegt (Kapillaren), wird Flüssigkeit wieder aufgenommen. Wird nun in die Gefäße eine Kristalloidlösung infundiert, so wird der Quellungsdruck der Blutkolloide herabgesetzt und demgemäß vermehrt Flüssigkeit abgepreßt, die Infusionsflüssigkeit verschwindet also aus der Gefäßbahn. Die Injektion von Kolloidlösungen mit eigenem, dem Blutplasma gleichen Quellungsdruck vermindert dagegen nicht den Quellungsdruck der Blutkolloide, und dementsprechend findet auch keine vermehrte Filtration statt. Bayliss hat, von diesen Ueberlegungen ausgehend, seine Lösungen nicht auf gleiche Viskosität, wie Kestner, sondern auf gleichen Quellungsdruck eingestellt. Es wirkt also nach ihm die Gummilösung rein mechanisch durch Auffüllung des Gefäßsystems.

Demgegenüber hat Zondek in verschiedenen Veröffentlichungen (D. m. W. 1921 Nr. 31) die Vermutung geäußert, daß es sich bei der Gummitherapie um eine pharmakologische Wirkung handelt, und zwar soll der hohe Kalziumgehalt eine Kontraktion und Dichtung der Gefäße bewirken. Zondek stützt sich dabei auf Versuche am isolierten Froschherzen und am Laewen-Trendelenburgschen Präparat, an denen die tonisierende Wirkung von Gummi- und Gelatinelösungen verschwindet, wenn die Ca -Wirkung ausgeschaltet wird. Daß die Bayliss-Lösung wirkt, bestreitet er demnach nicht, nur erklärt er die Wirkung ganz anders und vermutet, daß man mit Ringer-Lösung von erhöhtem $CaCl_2$ -Gehalt Ähnliches erreichen kann.

Es ist demnach Zondek entgangen, daß Bayliss, ehe er kolloide Lösungen — die ja manche unangenehmen Eigenschaften haben — in den Kreis seiner Untersuchungen zog, verschiedene reine Salzlösungen auf ihre Wirksamkeit an entbluteten Katzen prüfte. Es erwies sich dabei einfache und hypertonische Ringer-Lösungen mit und ohne erhöhtem Ca -Gehalt als ungeeignet. Damit dürfte die praktische Seite der Frage erledigt sein.

Daß auch die Anschauungen Bayliss' über die Wirkungsweise der kolloiden Lösungen zu Recht bestehen, sollen die nachfolgenden Versuche dartun. Bayliss hat seine Lösungen in Blutdruckversuchen an Katzen geprüft. Da mit dieser Methodik keine sichere Entscheidung der Frage, ob pharmakologische, ob mechanische Wirkung, möglich ist, habe ich direkt das Verschwinden der injizierten Lösungen, gemessen an der Blutverdünnung, verfolgt. Als Index benutzte ich den Hämoglobingehalt. Das erschien mir sicherer als N - oder Salzbestimmungen, da über den Austausch von echt gelösten Substanzen unter dem Einfluß von intravenösen Injektionen nichts bekannt ist. Daß die Gummilösungen nicht hämolytisch wirkten, wurde in vitro festgestellt. Zur Hämoglobinbestimmung benutzte ich ein Autenriethsches Kolorimeter; die Nullwerte wurden durch Doppelbestimmung an verschiedenen Tagen festgelegt. Die Fehlerbreite betrug etwa 3%. Die zu Versuch und Gegenversuch benutzten Tiere (Kaninchen) waren meist von gleichem Wurf und wurden bei gleichmäßigem Futter (Gras und Kleie) gehalten. In den Kurven ist die normale Blutmenge gleich 100 gesetzt. (Ordinate; Abszisse: Zeit in Stunden.) Infundiert wurden in den nachstehenden Versuchen 2% des Körpergewichts. Da die Blutmenge der Kaninchen zu 5–7% des Körpergewichts angegeben wird, so war, wenn die gesamte Flüssigkeit innerhalb der Gefäße blieb, ein Ansteigen der Blutmenge auf etwa 130% zu erwarten.

Die Kurven 1–6 zeigen, daß es mit reinen Salzlösungen nicht gelingt, derartige Blutverdünnungen zu erzielen. Das steht im Einklang mit den Untersuchungen von Zuntz und Müller über die

Bestimmung der Blutmenge nach der Infusionsmethode. Die Verfasser erhielten (an Hunden) nur dann zuverlässige Werte, wenn sie sehr große Mengen sehr schnell (100 ccm in 1 Minute) in-

fundierten und innerhalb der ersten 3 Minuten das Hämoglobin bestimmten. Nach dieser Zeit war schon ein erheblicher Teil der injizierten Salzlösung aus dem Blut verschwunden. Wie aus den Kurven 2 und 3 hervorgeht, ist eine Erhöhung des Ca -Gehalts der

Lösungen nicht imstande, die Blutgefäße für die Salzlösungen „zu dichten“. Selbst eine Steigerung auf das Mehrfache der Norm ist wirkungslos. Im Gegenteil scheint die Flüssigkeit um so schneller die Blutbahn zu verlassen, je höher die Ca-Konzentration ist. Ver-

Ringer (0,8 NaCl, 0,02 CaCl₂, 0,11 KCl).

mutlich ist das eine Folge der durch Ca-Salze hervorgerufenen vorübergehenden Blutdrucksteigerung. Es war auch daran zu denken, daß die entquellende Wirkung der Ca-Salze das schnelle Verschwinden

[Ringer + Gummi-Asche = 78 g Gummi.

Ringer + Gummi-Asche = 7 g Gummi.

der Injektionsflüssigkeit aus den Gefäßen veranlaßt. Das Kurvenbild ändert sich aber in keiner Weise, wenn die gegensinnig wirkenden Kalisalze vermehrt zugesetzt werden (Kurve 4). Daß auch eine Salzmischung nicht zu länger dauernder Blutverdünnung führt, geht aus den Versuchen 5 und 6 hervor, in denen der physiologischen NaCl-Lösung Gummi-Asche (mit HCl neutralisiert) zugesetzt wurde; auch derartige Mischungen vermögen nicht, die Flüssigkeit länger in der Blutbahn zu halten.

Ein ganz anderes Bild bieten dagegen die Kurven der Gummitiere dar (7 und 8). Die Blutverdünnung erreicht etwa den theoretisch zu erwartenden Grad und erhält sich über mehrere Stunden. Selbst am nächsten Tag ist oft die Blutmenge noch höher als es sich mit der gleichen Menge Salzlösung überhaupt erreichen läßt. Die Kurven 9 und 10 schließlich beweisen, daß dem Ca-Ion dabei keine Bedeutung zukommt. Die Kurven, die mit Ca-freien Lösungen von Natriumarabinat gewonnen sind, zeigen gegenüber den Versuchen mit Rohgummi keinerlei Differenz.

Gummi 7% in NaCl 0,9%.

Gummi 7% in NaCl 0,9%.

Na-Arabinat 6% in 0,9% NaCl.

Na-Arabinat 7% in 0,9% NaCl.

Das Resultat meiner Versuche ist demnach, daß 6—7%ige Gummi-lösung die Blutbahn erheblich langsamer verläßt als eine Kristalloid-lösung. Sie ist demnach geeignet, die Gefäße aufzufüllen, und dies Verhalten genügt, um die günstigen klinischen Erfolge der Gummitherapie zu erklären. Dem Ca-Gehalt — der überdies nach allen bisherigen Erfahrungen nur zu einer vorübergehenden Blutdrucksteigerung führen könnte — kommt kein entscheidender Einfluß zu; immerhin mag er aber unterstützend wirken.

Anmerkung bei der Korrektur. Auf die während des Drucks erschienene Arbeit von Nonnenbruch (Arch. f. exper. Path. u. Pharm.) und den Vortrag von E. Meyer auf der Tagung der Dtsch. pharmakol. Ges. in Freiburg konnte nicht mehr eingegangen werden.