

„ZUR PHARMAKOLOGIE DES BLUTSERUMS.“

Weitere Bemerkungen im Anschluß an die obigen Bemerkungen von Hermann Freund.

Von

HANS HANDOVSKY, Göttingen.

Wie FREUND nehme auch ich an, daß chemische und kolloid-chemische Reaktionen sehr oft ineinander spielen.

Dazu sei zunächst eine Bemerkung zur Nomenklatur gestattet. Die Kolloidchemie ist besonders bei den älteren Medizineren sehr in Mißkredit, was seinen Grund wohl darin hat, daß wohl auf keinem andern Gebiet so viele Dilettanten tätig sind, die, ohne sich die Mühe zu geben, ihr Versuchsmaterial einwandfrei zu charakterisieren — die absolute Vorausbedingung zur Feststellung von Gesetzmäßigkeiten — zahlenmäßige Zusammenhänge aufdecken, die an sich meist bedeutungslos sein müssen, weil man ja gar nicht weiß, was sich so verhält. Trotzdem möchte ich glauben, daß wir den Mut haben sollten, chemische Reaktionen, die an Kolloid verteilter Materie vor sich gehen, „kolloidchemische Reaktionen“, zu nennen, sowie man ja allgemein chemische Reaktionen, an deren Zustandekommen der elektrische Strom beteiligt ist (z. B. die Entstehung von Aethan bei der Elektrolyse von Natriumacetat) elektrochemische Reaktionen nennt.

Für die Bedeutung der pharmakologischen Wirkung des defibrierten Blutes kommt diese Frage der Nomenklatur natürlich nicht in Betracht. Im Sinne der obigen Definition würde man die hier vor sich gehenden Erscheinungen immer als kolloidchemische bezeichnen müssen, während man z. B. die Fällung von Chlor im Serum, etwa durch Silber, eine chemische Reaktion nennen würde. Das ist aber an sich gleichgültig. Hier handelt es sich vielmehr darum — und darin stimme ich mit FREUND überein —: entsteht die veränderte Wirksamkeit des Blutes oder Serums dadurch, daß Substanzen, etwa biogene Amine, gebildet werden, die natürlich auf irgendeine Weise chemisch nachweisbar sein müßten, zumal sie durch Alkohol extrahierbar sind oder findet eine Veränderung im kolloiden Verhalten der Blutflüssigkeit statt, die schon genügen könnte, um die veränderte Wirkung zu erklären?

Zur Orientierung über unsere Kenntnisse von der zweiten Möglichkeit sei folgendes angeführt. In der Blutflüssigkeit muß man ein Gleichgewicht zwischen den einzelnen Eiweißkörpern,

Lipoiden, Wasser, Elektrolyten annehmen; man könnte solche Systeme „Mischkolloide“ nennen, um anzudeuten, daß es sich um ein einheitliches kolloides System handelt, dessen Bestandteile chemisch vollkommen verschieden sind, wofür wir auch in der anorganischen Kolloidchemie Analogien finden. Störungen dieses Gleichgewichtes können mannigfacher Art sein, es kann z. B. die Wasserbindungsfähigkeit der Blutkolloide verändert werden (A. ELLINGER) oder das Verhältnis der Eiweißkörper zueinander oder es kann, wie das in letzterer mehrfach (GABBE u. a.) als Folge der Reizkörpertherapie nachgewiesen wurde, die Menge der Lipoiden verändert sein, deren große physiologische Bedeutung gerade für Giftwirkungen ja bekannt (CLARK, H. J. HAMBURGER), wenn auch noch nicht verständlich gemacht ist. Derartige Veränderungen im Zustand des Mischkolloids können auch Veränderungen in der Wirkung der Blutflüssigkeit mit sich bringen. Dafür seien folgende Beispiele angeführt: 1. Die Bedeutung des Mischungsverhältnisses der einzelnen Blutkolloide für die Cytoptose¹⁾ (vgl. mein Referat in Nr. 35 dieser Wochenschr.). 2. Der Nachweis von BOLT und HEERES, daß man in der Gallenblase künstlich durchströmter Froschlebern Gallensteine vermeiden kann, wenn man der Durchströmungsflüssigkeit Lecithin zusetzt. 3. Die Beobachtung FLURYS, daß sein möglichst gereinigtes Bienengift auf der Haut unwirksam ist, aber wirksam wird, wenn man Lecithin zusetzt. 4. Die Befunde von STORM VAN LEEUWEN, daß Zusatz eines Blutkolloids (Lecithin, Cholesterin) zu stark wirksamen Alkaloiden genügt, um deren Wirksamkeit beträchtlich zu verstärken oder zu vermindern.

Worauf die Wirksamkeit dieser Kolloide beruht, müssen erst weitere Experimente sicherzustellen versuchen; ich möchte aber Wert darauf legen, gerade vor dem Forum der Leser einer klinischen Zeitschrift mitzuteilen — und darin stimme ich mit H. FREUND überein —, daß als Ursache der Wirkung der Blutflüssigkeit zwei Möglichkeiten in Betracht kommen, von denen man bis jetzt keiner den endgültigen Vorrang geben kann, die übrigens auch beide an dem endgültigen Resultat beteiligt sein können.

Zum Schluß noch eine Bemerkung zu einer der obigen Argumente FREUNDS; es besteht kein Gegensatz zwischen FREUNDS Beobachtung, daß die Wirkung des Kaninchenserums in den Alkoholextrakt übergeht und den Befunden von E. P. PICK und mir, daß die Wirksamkeit an die Albuminfraction gebunden ist, denn die Lipoiden gehen wenigstens zum Teil sicher in die Albuminfraction über (HANDOVSKY und WAGNER).

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

ZUR PHARMAKOLOGIE DER KALIUM- UND CALCIUM-IONEN.

Von

MAX ROSENMANN.

In neuerer Zeit wendet sich das allgemeine Interesse der Rolle der im Organismus vorkommenden anorganischen Ionen, besonders der K- und Ca-Ionen, in steigendem Maße zu.

Im folgenden wird kurz über Versuche berichtet, die ausführlich andernorts¹⁾ mitgeteilt werden und die vielleicht geeignet sind, einigen Aufschluß über den Wirkungsmechanismus der genannten Ionen zu geben.

Als erstes Versuchsobjekt diente der in der MAGNUSschen Anordnung suspendierte überlebende Dünndarm der Ratte und von Rana esculenta. Die Resultate wurden dann durch Versuche an anderen glattnuskeligen Organen (Dickdarm, Uterus, Harnblase) ergänzt.

Von prinzipieller Bedeutung erschien es mir, die Wirkung der K- und Ca-Ionen in einer Nährlösung zu untersuchen, bei der entweder das K oder das Ca oder beide weggelassen wurden. Bei dieser Versuchsanordnung war es möglich einerseits die Wirkung des betreffenden Ions auf das Organ bei allmählicher Vermehrung des ersten in der Nährlösung bis zur physiologischen Konzentration und darüber hinaus, andererseits die Wechselwirkung beider Ionen und deren Verhalten zu Muskel- und Nervengiften genauer zu untersuchen.

Wird K zu einem in K-freiem Ringer suspendierten glattnuskeligen Organ (Darm, Uterus, Harnblase) zugesetzt, so entsteht anfänglich auf jeden K-Zusatz eine Tonussenkung und Hemmung der Rhythmik. Der Tonus sinkt auf K-Zusatz so lange, bis in der Nährlösung die K-Konzentration

die physiologische um einiges übertrifft. Da aber ein Versuchsorgan, das sich von vornherein in normalem Ringer befindet, auf den kleinsten K-Zusatz mit Tonussteigerung antwortet, so könnte angenommen werden, daß der hier auftretende Unterschied in der Wirkungsweise auf den Vorgang der Verteilung des zugesetzten K zurückzuführen ist. Es dauert eben eine gewisse Zeit, bis im ersten Falle (K zu K-freiem Ringer) die dem Normalringer entsprechenden physiologischen Bedingungen erreicht sind. Wird die Kaliummenge über das $1\frac{1}{2}$ –2 fache des physiologischen erhöht, so erreicht man jetzt auf jede K-Zufuhr eine Tonussteigerung, dann Tetanus und bei noch weiterer K-Zufuhr tritt wieder eine Tonussenkung ein. Während sonst Ca in etwas größeren Dosen bei physiologischen K-Mengen den Tonus senkt, bewirkt ein genau so großer Ca-Zusatz bei hohen K-Konzentrationen eine Tonussteigerung.

Die Tonussenkung auf K-Zusatz bei K-freiem Ringer tritt auch dann ein, wenn der Tonus des Organes vorher durch Pilocarpin gesteigert wurde.

Bei Ca-freiem Ringer bewirkt eine Vermehrung der K-Ionen über die physiologische Konzentration hinaus eine Tonussenkung und Schädigung der Rhythmik. Die fördernde Kaliumwirkung wird durch Atropin nicht aufgehoben, während umgekehrt K auch nach Atropin wirksam ist. (Den letzteren Befund haben in neuester Zeit auch TEZNER und TUROLD am menschlichen Magen erheben können.)

Die geschilderten Versuchsergebnisse sprechen jedenfalls gegen eine Identifizierung der K-Wirkung mit der Wirkung eines Parasympathicusgiftes.

Die folgenden Versuche sprechen andererseits gegen die Identifizierung der Ca-Wirkung mit der eines Sympathicusgiftes:

¹⁾ Erscheint ausführlich in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.

¹⁾ Vereinfachte Bezeichnung W. HEUBNERS für Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten.

Wird Ca zu einem in Ca-freiem Ringer suspendierten Organ (Darm, Uterus, Harnblase) zugesetzt, so entsteht bei jedem Zusatz eine Tonussteigerung und Anregung der Rhythmik, bis die physiologische Konzentration erreicht ist. Dagegen wirken größere Ca-Mengen hemmend. Auch bei einem in K- und Ca-freiem „Ringer“ suspendierten Organ tritt auf Ca-Zusatz Tonussteigerung und Förderung der Rhythmik ein. Im letzteren Versuch erhält man bei Vermehrung der Ca-Konzentration weit über das physiologische Maß hinaus

zentration des betreffenden Ions, so daß der Kurventeil links davon der Wirkung des betreffenden Ions bis zur physiologischen Konzentration, der Kurventeil rechts davon der Wirkung höherer Konzentration entsprechen würde. In Schema 1 ist die Wirkung des K in K-freiem und des Ca in Ca-freiem Ringer, in Schema 2 ist die des Ca in K- und Ca-freier und des K in K- und Ca-freier Nährlösung dargestellt. Die praktische Bedeutung obiger Versuchsergebnisse scheint mir nicht so sehr in der Erkenntnis zu liegen, daß kleinere K- und Ca-

Dosen den größeren entgegengesetzt wirken, sondern vielmehr darin, daß gerade die Schwankungen um die physiologische Konzentration herum so maßgebend für die Ausschlagsrichtung sind, die auf K- resp. Ca-Vermehrung eintritt, wobei schon kleine Unterschiede ein ganz entgegengesetztes Resultat bedingen können. Im Organismus aber haben wir hauptsächlich mit derart kleinen Schwankungen zu rechnen, wie ganz besonders aus den schönen Versuchen von HEUBNER und RONA hervorgeht.

Auf diese Schwankungen wird ganz besonders bei der Beurteilung des Verhaltens der Einzelzelle sowohl als der Wechselbeziehung der

verschiedenen Zellgruppen im Organismus unter physiologischen wie pathologischen Bedingungen zu achten sein. (Aus dem pharmakognostischen Institut der Universität Wien, Prof. R. Wasicky.)

Abb. 1.
K u. Ca zu K- resp. Ca-freiem Ringer.

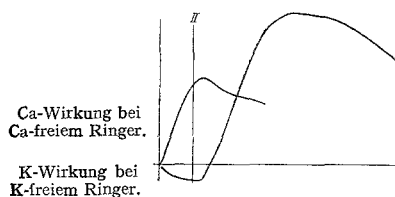
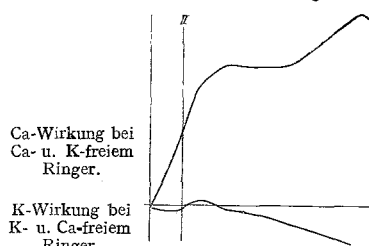


Abb. 2.
K u. Ca zu K- und Ca-freiem Ringer.



Die Gerade II schneidet die Kurve ungefähr bei der physiolog. Konzentration des betreffenden Ions.

eine leichte Tonussenkung, bei weiterer Vermehrung der Ca-Ionen wieder eine Tonussteigerung, bei noch höheren Ca-Konzentrationen wieder eine Tonussenkung. Wurde bei einem in Ca-freiem Ringer suspendierten Darm der Tonus und die Rhythmik durch Adrenalin gehemmt, so erfolgt bei Ca-Zufuhr eine Überwindung der hemmenden Adrenalinwirkung. Das Ca erzeugt auch in diesem Falle eine Tonussteigerung und Förderung der Rhythmik; nur ist hier eine etwas höhere Ca-Menge notwendig als bei einem Organ, das nicht unter Adrenalinwirkung steht. War jedoch das Organ vor der Ca-Zufuhr durch große Adrenalinmengen vergiftet, so bewirkt das Ca auch beim Ca-freien Ringer eine Tonussenkung.

Ergotoxin erzeugt in K-freiem Ringer eine Tonussteigerung, in Ca-freiem Ringer eine Tonussenkung und Hemmung der Rhythmik.

Diese Versuche zeigen u. a., daß sowohl das K als das Ca unterhalb ihrer physiologischen Konzentration anders wirken (geradezu entgegengesetzt) als oberhalb derselben. Aus den geschilderten Versuchen ergibt sich ferner, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen dem K bei seiner Wirkung auf die genannten Organe ein vorwiegend hemmender, dem Ca ein vorwiegend fördernder Einfluß zukommt, daß aber das K auch eine Förderung, das Ca auch eine Hemmung bewirken kann.

In Analogie zu den bekannten Versuchen von JACQUES LOEB kann angenommen werden, daß die hemmende Wirkung der K- und Ca-Ionen bei einem gewissen Konzentrationsverhältnisse beider Salze in der Ringerlösung äquilibriert wird, so daß nun deren fördernde Wirkung zum Vorschein kommt. Dafür spricht auch der Umstand, daß innerhalb gewisser Grenzen die Wirkungsweise der genannten Ionen nicht von deren absoluter Konzentration in der Nährlösung, sondern nur von ihrem gegenseitigen Konzentrationsverhältnis abhängt.

Das optimale Verhältnis für die fördernde K-Wirkung beginnt ungefähr bei der physiologischen und steigt noch bis zum 5 fachen der normalen Konzentration, darüber hinaus bewirkt K bei Gegenwart der anderen Ionen der Ringerlösung in normalen Mengen anfangs Tetanus, dann Lähmung. Das optimale Verhältnis für die fördernde Ca-Wirkung nimmt bis zur physiologischen Ca-Konzentration zu; die tonussenkende Wirkung beginnt schon bald nach der physiologischen Konzentration, wobei die Rhythmik noch anfangs gefördert wird, dann aber tritt auf eine größere Ca-Vermehrung auch eine Hemmung der Rhythmik ein.

Um die etwas verwirrenden Versuchsergebnisse übersichtlicher zu gestalten, wurde versucht, schematisch die K- und Ca-Wirkung durch je eine Kurve darzustellen. Die Abszisse würde ungefähr der Konzentration des K resp. des Ca in der Nährlösung, die Ordinate dem jeweiligen Tonus entsprechen. Die Gerade II entspricht ungefähr der physiologischen Kon-

ÜBER DIE GALLENPIGMENTIERUNG DER KUPFFERSCHEN STERNZELLEN BEIM STAUUNGSIKTERUS.

Von
OSKAR KANNER.

Bei der Erforschung der Pathogenese des Ikterus stehen seit den Beobachtungen MCNEES¹⁾ und den Versuchen LEPEHNE²⁾ die Kupfferschen Sternzellen im Vordergrund des Interesses. Befunde von Gallenpigment in den Sternzellen sind seit langem bekannt, sie wurden insbesondere beim Stauungsikterus erhoben, und schon ZIEGLER bringt in seinem Lehrbuch eine kleine Abbildung davon. Zur Beurteilung des Gallenpigmentes in den Sternzellen beim Stauungsikterus standen drei Möglichkeiten offen, die alle ihre Verfechter gefunden haben (Literatur bei LEPEHNE). I. Das Pigment gelangt direkt aus den Leberzellen in sie hinein. II. Es ist in den Sternzellen selbst gebildet und durch die Stauung sichtbar geworden. III. Es stammt aus dem zirkulierenden Blut und ist von den Sternzellen festgehalten worden. Die Diskussion darüber, welche dieser Möglichkeiten die zutreffende ist, hat bisher zu keinem bewiesenen Resultat geführt. Im folgenden soll ein Befund geschildert werden, der in allen untersuchten Fällen von Stauungsikterus typisch wiederkehrt und der nur mit einer der drei Möglichkeiten zu vereinbaren ist. Die histologischen Folgen der Behinderung des Gallenabflusses sind in den zentralen Partien der Leberläppchen am deutlichsten ausgeprägt. Dort finden sich die bekannten Veränderungen, darunter auch Gallenpigmentierungen der Leberzellen, während die Leberzellen der peripheren Zonen der Läppchen in überwiegender Anzahl frei von Gallenpigment sind und auch sonst nicht geschädigt erscheinen. Die Sternzellen jedoch zeigen eine Veränderung, die der der Leberzellen durchaus nicht parallel geht. Im ganzen Leberläppchen sind sie in ganz gleichmäßiger Weise, so gut wie alle, von meist körnigem Gallenpigment erfüllt, auch in den peripheren Teilen der Azini, dort wo die umliegenden Leberzellen frei von jeder sichtbaren Veränderung sind, so daß man an vielen Stellen der Präparate den Eindruck einer elektiven Darstellung der Sternzellen gewinnt, ein ähnliches Bild, wie es die dargestellten Sternzellen bei vitaler oder intravitaler Färbung mit gewissen Farbstoffen bieten, die sie aus dem Kreislauf körnig niederschlagen und in sich aufnehmen. So ist es wohl auch bei ihrer Pigmentierung mit Gallenfarbstoff

¹⁾ Med. Klinik 1913, Nr. 28.

²⁾ Zieglers Beitr. 64.