

Aus der ersten medizinischen Klinik in Wien.
(Vorstand: Prof. H. Eppinger.)

Einfluß von Novalgin und kolloidalem Eisen auf die Ödembildung am isolierten Kaninchenohr.

Von

G. Schneider †.

(Eingegangen am 12. VI. 1935.)

Durch Untersuchungen von Eppinger und seinen Mitarbeitern¹ konnte gezeigt werden, daß den Pyrazolonabkömmlingen neben der seit langer Zeit bekannten, zentral regulierenden auch eine gefäßabdichtende Wirkung zukommt. Es wurde nämlich festgestellt, daß durch den Einfluß von Pyrazolonderivaten der Übertritt von Farbstoffen in das Kammerwasser des Auges verzögert wird, daß der Stickstoffgehalt des Auges nach Punktion der Vorderkammer bei vorangegangener Pyramidonbehandlung wesentlich verringert ist und daß Pyramidon auch die Wirkung von Giften abschwächt, die die Gefäßdurchlässigkeit erhöhen, z. B. von Histamin und Allylformiat. In der Klinik kann man, abgesehen von der die Temperatur senkenden Wirkung der Pyrazolonderivate, bei jenen Krankheiten therapeutische Erfolge erzielen, bei denen Eppinger das Bestehen einer „serösen Entzündung“ annimmt, d. h. eine vermehrte Durchlässigkeit der Blutkapillaren für Blutplasma. Zu diesen Krankheiten gehören z. B. Gelenkrheumatismus, Endocarditis, Ikterus catarrhalis. Auch im Schrifttum findet sich schon eine Angabe über die entzündungshemmende Wirkung des Pyramidons. Winternitz-Koranyi² konnte zeigen, daß der Stickstoffgehalt (als Maß des Eiweißgehalts) einer nach Kaufmann mit Kantharidenpflaster erzeugten Blase bei mit Pyramidon vorbehandelten Personen wesentlich geringer ist als bei unbehandelten Personen.

Aus allen diesen Untersuchungen konnte man auf eine gefäßdichtende Wirkung der Pyrazolonabkömmlinge schließen. Es blieb aber die Frage offen, ob diese Wirkung zentraler Natur sei, vielleicht auf einer Änderung der Gefäßlichtung beruhe, oder ob die Pyrazolonabkömmlinge an der Peripherie angreifen. Es mußte versucht werden, diese Frage durch Versuche am isolierten überlebenden Organ zu beantworten. Es wurde deshalb untersucht, ob die Ödembildung, die bei Durchströmung des Krawkowskischen³ Kaninchenohrpräparats mit kapillarschädigenden Mitteln eintritt, durch Pyrazolonabkömmlinge gehemmt wird.

¹ Eppinger, Faltitschek, Kaunitz, Popper: *Klin. Wschr.* **1934**; Eppinger, Kaunitz, Popper: *Wien. Klin. Wschr.* **1934**. — ² Winternitz-Koranyi: *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, II, S. 1979. — ³ Pissemski: *Pflügers Arch.* **156** (1915).

Methodik.

Die Kaninchen wurden durch Nackenschlag getötet, beide Ohren nahe am knöchernen Skelet vom Schädel abgetrennt und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Dann wurde die Arterie an der Ohrwurzel präpariert, das Ohr auf zwei Dezimalstellen genau gewogen, eine feine rechtwinklig gebogene Glaskanüle in die Arterie eingebunden und das Ohr mit der Durchströmungsvorrichtung in Verbindung gebracht. Die Durchströmungsvorrichtung bestand in gewohnter Weise aus zwei Mariotteschen Flaschen, die durch ein Schlauchsystem mit der durch ein Kugelgelenk in ihrer Lage erhaltenen Kanüle in Verbindung standen. Das Ohr ruhte auf einer in einem Winkel von 45° geneigten fünfeckigen Glasplatte. An der Spitze des Fünfecks sammelte sich die aus den beiden Randvenen frei abfließende Durchströmungsflüssigkeit und tropfte ab. Beide Ohren wurden mit der gleichen Menge Normosal durchströmt (200—400 ccm), wobei der Durchströmungsflüssigkeit des Kontrollrohres 0,12% Allylformiat oder 0,004% Histamin zugesetzt wurde, der Durchströmungsflüssigkeit des Versuchsohres außerdem noch 0,3% Novalgin (phenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonsaures Natrium). Das kapillarschädigende Mittel wurde bei einem Teil der Versuche gleich bei Beginn der Durchströmung zugesetzt, bei den meisten Versuchen nach Durchströmung mit 200 ccm reinem Normosal. Das Novalgin wurde stets bei Beginn der Durchströmung zugesetzt*. Nach der Durchströmung wurde die Kanüle entfernt und das Ohr nochmals gewogen, wobei die Gewichtszunahme als Ausdruck der Ödembildung gewertet wurde.

Da die Durchströmungsmenge von Versuchsohr und Kontrollrohr konstant gehalten wurde, konnte die Durchströmungszeit von Bedeutung sein. Deshalb wurde bei einer Reihe von Versuchen auch die Durchströmungszeit gemessen. Es zeigten sich zwar deutliche Unterschiede, aber auch bei Durchströmung mit reinem Normosal ist die Zahl der in der Zeiteinheit abfließenden Tropfen selbst bei peinlich genauer Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen bei den beiden Ohren desselben Kaninchens nicht gleich.

Einfluß von Novalgin auf die Durchströmungszeit.

Im Schrifttum fanden wir Angaben über den Einfluß der Antipyretica auf die Weite der Blutgefäße. Nach Fuyimori⁴ wirkt Antipyrin auf die Mesenterialvenen stets verengend, auf die Mesenterialarterien meist verengend, nur in mittleren Konzentrationen erweiternd. Ida⁵ schreibt dem Antipyrin eine kontrahierende Wirkung auf die Arterien isolierter Kaninchenohren zu. In orientierenden Versuchen, von denen einer in der folgenden Tabelle angeführt ist, wurde der Durchströmungsflüssigkeit Novalgin in verschiedener Konzentration zugesetzt und nach der Originalmethode von Krawkow die Zahl der in der Minute abfließenden Tropfen bestimmt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Novalgin keinen wesentlichen Einfluß auf die Durchströmungsgeschwindigkeit hat, nur die hohe Konzentration von 20% bewirkt Gefäßerweiterung.

* Für die Überlassung von Novalgin sei der Firma Bayer Meister Lucius, für die Überlassung von Allylformiat der Firma Schering-Kahlbaum bestens gedankt.

⁴ Fuyimori: *Kunyi Act. Scholae med. Kyoto* **15**, 121 (1932). — ⁵ Ida: *Jap. Z. med. Transact. IV. Pharmacol.* **5**, 101 (1931).

Tabelle 1. Abhängigkeit der „Tropfenzahl“ von der Novalginkonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit.

Durchströmungsflüssigkeit	Zeit in Min. nach Ver- suchsbeginn	Tropfenzahl pro Minute	Durchströmungsflüssigkeit	Zeit in Min. nach Ver- suchsbeginn	Tropfenzahl pro Minute
Normosal	60	48	Normosal + 20% ig. Novalgin	155	64
„ + 0,3% ig. Novalgin	75	48	„	165	64
„ + 0,3% „ „	78	48	„	168	48
„ + 1% „ „	110	48	„ + 20% ig. Novalgin	175	48
„ + 1% „ „	131	48	„ + 20% „ „	178	62
„ + 20% „ „ *	145	48	„	185	60
„ + 20% „ „	148	64	„	188	48

* Die 20%ige Novalginlösung ist eine wässrige.

Im Durchströmungsversuch zeigt sich, daß die „Tropfenzahl“ nur bei sehr hoher Novalginkonzentration ansteigt.

In der Tabelle 2 ist eine Versuchsreihe zusammengestellt, bei der die Durchströmungszeit von Versuchsohr und Kontrolllohr gemessen und verglichen wurde. Als kapillarschädigendes Mittel wurde Histamin in der im Abschnitt Methodik angegebenen Konzentration verwendet.

Tabelle 2. Durchströmungsversuche mit Histamin und Novalgin.

Durchströmungszeit in Min.		Gewichtszunahme in g		Differenz der Gewichtszunahme in % ₀ der Zunahme des Kontrolllohrs
Versuchsohr	Kontrolllohr	Versuchsohr	Kontrolllohr	
75	65	2,47	5,68	— 57
95	110	3,75	4,40	— 15
50	65	3,90	6,90	— 44
60	60	3,10	6,91	— 65
55	70	6,85	6,36	+ 8
50	45	2,60	3,44	— 24

Im allgemeinen nehmen die mit Novalgin durchströmten Ohren wesentlich weniger zu als die Kontrolllohren.

Die Durchströmungszeit hat auf die Gewichtszunahme keinen Einfluß.

Es ergibt sich, daß die Gewichtszunahme, über die später noch gesprochen werden soll, von der Durchströmungszeit unabhängig ist.

Einfluß des Novalgins auf die Gewichtszunahme bei Durchströmung mit kapillarschädigenden Mitteln.

Aus Tabelle 2 geht auch hervor, daß in der Mehrzahl der Versuche die Gewichtszunahme des Versuchsohres wesentlich geringer ist als die des Kontrolllohres. Diese Tatsache ist auch bei Betasten der Ohren nach dem Durchströmungsversuch daran erkennbar, daß die „Novalginohren“ wesentlich dünner sind als die Kontrolllohren.

Im folgenden sind Versuchsreihen tabellarisch zusammengestellt, bei denen als kapillarschädigendes Mittel Allylformiat verwendet wurde.

Tabelle 3. Durchströmungsversuche mit Allylformiat und Novalgin.

Gewichtszunahme in g		Differenz in ‰ (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in ‰ (s. Tabelle 2)
Versuchsrohr	Kontrollrohr		Versuchsrohr	Kontrollrohr	
2,09	4,88	— 58	16,25	16,26	0
5,50	13,91	— 62	2,49	3,12	— 21
9,59	14,25	— 33	11,07	4,77	+ 103
5,08	12,78	— 77	2,52	3,56	— 30
6,92	5,69	+ 21	2,48	3,11	— 21
4,82	9,46	— 50	1,46	2,05	— 29
5,54	5,87	— 6	10,94	13,94	— 21
8,18	6,26	+ 30	3,83	5,09	— 24
1,64	4,10	— 60	3,82	6,97	— 45

In der Mehrzahl der Versuche nehmen die mit Novalgin durchströmten Ohren weniger zu als die Kontrollohren.

Auch Tabelle 3 zeigt, daß in den meisten Fällen die Gewichtszunahme des mit Novalginzusatz durchströmten Versuchsohres wesentlich geringer ist, als die des Kontrollohres. In einzelnen Fällen ist der Unterschied allerdings nur gering, in manchen Fällen ist sogar die Gewichtszunahme des Versuchsohres bedeutend größer als die des Kontrollohres. Auch für diese Umkehr der gefäßdichtenden Wirkung in eine permeabilitätssteigernde finden sich im Schrifttum schon Anhaltspunkte. Von Eppinger und seinen Mitarbeitern wird betont, daß die entzündungshemmende Wirkung der Pyrazolonabkömmlinge von ihrer Konzentration abhängt. Vielleicht ist die in den angeführten Versuchen gewählte Konzentration für einzelne Kaninchen zu hoch. Jedenfalls lehrt die Mehrzahl der Versuche, daß die Pyrazolonderivate auch bei Durchströmung eines isolierten überlebenden Organs, wobei eine zentral nervöse Beeinflussung ausgeschlossen ist, eine Wirkung ausüben, die wohl als eine gefäßabdichtende aufzufassen ist.

Versuche mit kolloidalem Eisenhydroxyd.

Von Eppinger und seinen Mitarbeitern wurde angegeben, daß dem kolloidalen Eisen in mancher Hinsicht eine ähnliche Wirkung zukommt wie den Pyrazolonabkömmlingen. Über eine Art Gefäßdichtung durch

Tabelle 4. Durchströmungsversuche m. Allylformiat u. kolloidalem Eisen.

Gewichtszunahme in g		Differenz in ‰ (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in ‰ (s. Tabelle 2)
Versuchsrohr	Kontrollrohr		Versuchsrohr	Kontrollrohr	
2,66	5,41	— 50	12,54	23,83	— 48
2,86	4,61	— 40	1,29	3,74	— 65
1,60	2,92	— 45	1,84	4,41	— 59
1,21	3,26	— 63	2,61	3,83	— 42

Die mit Eisen und Allylformiat durchströmten Ohren nehmen wesentlich weniger zu als die nur mit Allylformiat durchströmten Ohren.

Eisen berichten auch Petersen und Jaffé⁶. Es war deshalb interessant, festzustellen, ob dieses Pharmakon die Ödembildung am isolierten Kaninchenohr gleichfalls hemmt. Zu diesem Zweck wurden der Durchströmungsflüssigkeit (200 ccm Normosal) 15 ccm einer kalt gesättigten Lösung von Ferr. oxydat. saccharat. zugesetzt. In der ersten Versuchsreihe wurden als gefäßschädigendes Mittel Allylformiat verwendet.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde als gefäßschädigendes Mittel Histamin verwendet.

Tabelle 5. Durchströmungsversuche mit Histamin und kolloidalem Eisen.

Gewichtszunahme in g		Differenz in $\frac{0}{10}$ (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in $\frac{0}{10}$ (s. Tabelle 2)
Versuchsohr	Kontrollohr		Versuchsohr	Kontrollohr	
7,06	6,41	+ 10	12,22	5,81	+ 108
3,14	8,85	— 76	3,85	7,26	— 51
0,98	3,15	— 69			

In der Mehrzahl der Versuche nehmen die mit Eisen und Histamin durchströmten Ohren weniger zu als die Kontrollohren.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß auch das kolloidale Eisen am isolierten Kaninchenohr eine gefäßdichtende Wirkung ausübt. Es tauchte nun die Frage auf, ob auch andere vom retikuloendothelialen System speicherbare Substanzen dieselbe Wirkung zeigen. In orientierenden Versuchen mit Trypanblau und chinesischer Tusche konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gewichtszunahme von Versuchsohr und Kontrollohr festgestellt werden.

Besprechung der Ergebnisse.

Während bisher in der Pharmakologie der Pyrazolonabkömmlinge das Hauptgewicht auf die zentrale Wirkung gelegt wurde, eine Wirkung, die seit langer Zeit feststeht und in letzter Zeit besonders durch die Arbeiten von Averbruck, Brugsch, Molitor bestätigt wurde, konnte nachgewiesen werden, daß den Pyrazolonderivaten auch ein direkter Einfluß auf die Gefäße zukommen kann, da bei der angewendeten Methodik eine zentral nervöse Beeinflussung ausgeschlossen ist. Diese Tatsache könnte bei der entzündungshemmenden Wirkung dieser Präparate eine Rolle spielen, worauf in jüngster Zeit Eppinger und seine Mitarbeiter hingewiesen haben.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Kaninchenohr wird der Einfluß gefäßschädigender Mittel (Histamin, Allylformiat) auf die Gewichtszunahme (Ödembildung) untersucht.
2. Die Ödembildung kann durch Zusatz von Novalgin (phenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonsaures Natrium) oder von kolloidalem Eisen verringert werden.
3. Daraus wird geschlossen, daß dem Novalgin neben dem zentral nervösen auch ein peripherer Angriffspunkt zukommen kann.

⁶ Petersen u. Jaffé: Wien. Klin. Wschr. 1924, S. 233.