

XVII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.

Über den Mechanismus der Bindung digitalisartig wirkender Herzgifte.

Von

Dr. Viktor Weizsäcker,

Assistent der Klinik.

Die Meinungen sind noch geteilt darüber, ob die digitalisartig wirkenden Substanzen im Herzmuskel gespeichert werden oder nicht, ob, was damit zusammenhängt, für ihre Wirkung die in einer gewissen Flüssigkeitsmenge dargebotene absolute Menge der Substanz oder nur deren Konzentration maßgebende Bedeutung hat. Obwohl Wirkungen auf die Herzfunktion an sich denkbar wären, auch ohne daß die wirksame Substanz in die Zellen eindringt oder an ihrer Oberfläche sich anhäuft, so kann man diese Möglichkeit doch vorläufig ablehnen, nachdem W. Straub gezeigt hat, daß selbst vom Strophantin merkliche Mengen an die Zellen gebunden werden. So wird die Betrachtung jedenfalls davon ausgehen dürfen, daß in letzter Linie nicht die in Lösung befindlichen, sondern die an die Zellen gebundenen Moleküle entscheidend sind. Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen auch die hier mitgeteilten Untersuchungen.

Gelang es nun, die Fixation des Giftes nicht nur überhaupt festzustellen, sondern auch zeitlich und quantitativ näher zu verfolgen, so mußte hieraus einiges Licht auf den Mechanismus der Giftbindung und Giftwirkung fallen.

Unter Giftwirkung wird hier nicht der therapeutische Effekt im Kreislauf verstanden, dessen Zustandekommen kompliziert ist. Benutzt man den isolierten Ventrikel des Frosches, und setzt man diesen unter etwas höheren Anfangsdruck (5—10 mm Hg) und langsame und konstante (künstliche) Schlagfrequenz, so daß horizontale Stütze zwischen den Kontraktionskurven liegen, so kommen »positive« Wirkungen, d. h. Erhöhung der Dehnbarkeit, Vergrößerung des Schlagvolumens, Erhöhung der Herzarbeit, der isotonischen und isometrischen Maxima mit Sicherheit gar nicht zur Beobachtung. Diese Sätze lassen sich aus den Beobachtungen O. Franks¹⁾ und W. Straubs²⁾, die am ganzen isolierten Herzen gemacht sind, direkt

1) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys., München 1897.

2) W. Straub, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 1.

herleiten, und ich habe am isolierten Ventrikel niemals eine Ausnahme gesehen. Die Giftwirkung besteht also unter den genannten Bedingungen immer in einer Abnahme der Herzarbeit. Als Latenzzeit bezeichne ich daher die Zeit vom Einfüllen der Giftlösung bis zu der ersten merklichen Abnahme der Herzarbeit. Mit dem Ausdrucke »Giftbindung« wird über das besondere Gesetz, nach welchem die Beziehung zwischen Giftmolekül und Zelle zu denken ist, nichts präjudiziert. Giftbindung oder Fixation bedeutet lediglich das Verschwinden von Substanz aus der Lösung, welche das Herz durchspült. Ob nun Verteilung, Adsorption, chemische Bindung oder Zerstörung eintritt, ist zunächst von keiner Bedeutung für die nachfolgenden Betrachtungen.

Methodik.

In sämtlichen Versuchen wurden folgende Daten notiert; 1. die Versuchstemperatur; sie lag zwischen 16,5 und 18°. Da die Temperatur innerhalb einzelner Versuchsreihen stets um weniger als 1° schwankte, sind die Daten nicht in die Tabellen aufgenommen worden. 2. Die Schlagfrequenz des isolierten und künstlich gereizten Froschventrikels. Dieselbe betrug ausnahmslos, wenn nichts besonderes angegeben wird, 100 Pulse in 3 Minuten. Es handelt sich fast nur um mittelgroße Temporarien, in einigen Strophantinversuchen um Ungarfrösche. 3. Das zur Durchspülung verwendete Volumen Ringerlösung und die darin enthaltene Menge oder Konzentration von Strophantin oder Digitalin. Das erste Präparat war das auch in der vorhergehenden Arbeit verwendete Strophantin Thoms. Meistens wurde jedoch Digitalin von Merck verwendet. 4. Sämtliche Versuche wurden graphisch registriert. Notiert wurde die Zeit, welche bis zu der ersten merklichen Abnahme der Kontraktionen oder bis zur Reduktion der Kontraktionen bis auf einen bestimmten Bruchteil oder bis zur vollkommenen systolischen Kontraktur verging. Eines oder mehrere dieser Kriterien wurden verwendet, um die Versuche untereinander zu vergleichen. 5. Die Herzen wurden nach dem Versuche mit Fließpapier getrocknet und sofort gewogen. In einigen Versuchen wurden die Herzen einige Tage bei 85° getrocknet und dann gewogen. Die Trockensubstanz wog ein Viertel bis ein Fünftel des Lebendgewichtes. — Für die Technik verweise ich im übrigen auf die vorhergehende Arbeit und die dort zitierten Arbeiten¹⁾. Die zur Durchspülung verwandten Mengen betragen 1—5 ccm.

Versuche.

Es hätte Vorteile gehabt, wenn die nachstehenden Versuche ebenso wie die früheren mit einem reinen Körper wie Strophantin ausführbar gewesen wären. Um aber zahlreiche und mannigfaltig variierte Entgiftungsversuche anstellen zu können, bedarf man eines Präparates, dessen wirksame Substanz vom Herzen in leicht merklichen Mengen gebunden wird, was beim Strophantin nach Straub²⁾

1) Dieser Band S. 282.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 28, 392, 1910.

nicht der Fall ist. Dagegen konnte man nach Grünwalds¹⁾ Versuchen erwarten, daß Digitalinlösungen unter günstigen Bedingungen schon durch ein Herz merklich entgiftet werden können, und so sind die meisten Versuche mit Mercks Digitalin angestellt worden. Da dieses Präparat ein Gemisch von verschiedenen Körpern darstellt, wird es die Aufgabe weiterer Untersuchung sein, zu sehen, wie reine Körper und Kombinationen von solchen sich verhalten. Die Tatsachen, über welche ich hier berichte, werden dadurch nicht eingeschränkt, nur bleibt die Frage offen, ob derartige Verhältnisse auch bei einheitlichen Körpern vorliegen, und Rückschlüsse auf das Strophantin sind vorläufig nicht zulässig. Da die sonst am Herzen zu bemerkenden Wirkungen in der Hauptsache die gleichen sind, liegt aber die Wahrscheinlichkeit der Analogie auf der Hand. Auf die Unterschiede zwischen Strophantin und Digitalin in der Frage der sogenannten Speicherung wird unten ausführlich eingegangen werden.

1. Der Vorgang der Kontraktion, bzw. die Zahl der Kontraktionen, ist zwar von Einfluß auf die Geschwindigkeit der Giftwirkung, aber ohne Einfluß auf die Geschwindigkeit der Giftbindung. Ähnlich wie Schmiedeberg, W. Straub, Holste, Grünwald u. a., habe ich mehrere Herzen nacheinander mit derselben Digitalinlösung durchspült und die von Herz zu Herz zunehmende Verzögerung der Giftwirkung beobachtet. Jeder Versuch bestand aus zwei Serien zu je vier Herzen. Während aber bei der ersten Serie die Herzen mit einer Frequenz von 33 Schlägen pro Minute bis zum systolischen Stillstand gereizt wurden, habe ich bei der zweiten Serie die drei ersten Herzen nicht gereizt, sondern in der früher beschriebenen Weise künstlich durchspült, und zwar genau ebensolange, oder noch länger als die entsprechenden Herzen der ersten Serie. Das vierte Herz der zweiten Serie wurde dann als Testherz benutzt und ebenso wie das vierte Herz der ersten Serie mit Frequenz 33 gereizt. Die Frage war: trat die Entgiftung, gemessen an der Wirkung auf das vierte Herz, in der 1. Serie stärker in die Erscheinung als in der zweiten Serie, trat mit anderen Worten die Entgiftung stärker ein, wenn schlagende Herzen durchspült wurden, als wenn dieselbe Zeit hindurch ruhende Herzen durchspült wurden? Die Antwort ist oben gegeben worden und wird durch Tabelle I bewiesen. Von ruhenden Herzen kann man streng genommen nicht sprechen; die nicht gereizten Herzen führten einige Spontankontraktionen aus, deren Zahl aus der Tabelle zu entnehmen ist. Stets

1) Dieses Archiv Bd. 68, 231, 1912.

war die Zahl der Kontraktionen in der zweiten Serie 5—6mal kleiner als in der ersten Serie. Trotzdem war die Zeit bis zum Eintritt der kompletten Wirkung am vierten Herzen in beiden Serien etwa gleich lang. Trat die »komplette« Wirkung¹⁾ am ersten Herzen etwa nach 3 Minuten ein, so trat sie am vierten Herzen nach 24—33 Minuten ein, gleichviel ob Herz 1—3 viele oder wenige Kontraktionen ausgeführt hatte.

Tabelle I.

	Durchspült mit	Zahl der Kontraktionen	Zeit der Einwirkung. Min.	Trockengew. der 4 Herzen zus.	Bemerkungen
I. Ser.	1. Herz 0,3 mg Digi-	100	3	107 mg	Komplette Wirkung » » »
	2. Herz talin in 5 ccm	170	5		
	3. Herz Ringerlösung	530	16		
	4. Herz	1100	34 ²⁾		
II. Ser.	1. Herz	17	5	113 mg	Geringe Abn. d. Kontr. Künstlich durchspült » » Noch halbe Kontr.- Höhe
	2. Herz dasselbe	13	5		
	3. Herz	120	13		
	4. Herz	800	24 ²⁾		
I. Ser.	1. Herz 0,25 mg Digi-	80	2,5	84 mg	Komplette Wirkung » » Fast kompl. Wirkung
	2. Herz talin in 5 ccm	150	4,5		
	3. Herz Ringerlösung	870	26		
	4. Herz	1100	34		
II. Ser.	1. Herz	45	5	87 mg	Künstlich durchspült » » Fast kompl. Wirkung
	2. Herz dasselbe	75	22		
	3. Herz	48	10		
	4. Herz	1100	33		
I. Ser.	1. Herz 0,25 mg Digi-	100	3	80 mg	Komplette Wirkung » » Komplette Wirkung
	2. Herz talin in 5 ccm	200	6		
	3. Herz Ringerlösung	500	15		
	4. Herz	800	24		
II. Ser.	1. Herz	2	3	74 mg	Künstlich durchspült » » Komplette Wirkung
	2. Herz dasselbe	65	6		
	3. Herz	85	15		
	4. Herz	1200	36		

Der früher beschriebene Einfluß der Kontraktionszahl auf die Wirkungsgeschwindigkeit kann daher nicht aus den Verhältnissen der Giftbindung erklärt werden und es folgt aus diesen Versuchen

1) Dieses Archiv 72, S. 285.

2) Die ersten merklichen Spuren der Wirkung traten bei beiden Herzen Nr. 4 nach etwa 300 Kontraktionen ein.

daß der Eintritt des systolischen Stillstandes an sekundäre, mit dem Vorgang der Kontraktion verknüpfte Bedingungen gebunden ist. Systolischer Stillstand tritt nicht nur ein, weil eine gewisse Menge von Gift gebunden wird, sondern auch weil die Kontraktionen selbst den Eintritt der Kontraktur beschleunigen. Giftbindung und Giftwirkung brauchen somit nicht parallel zu gehen. Eine weitere Stütze für diese Ansicht wird in der folgenden Versuchsreihe gegeben.

Es folgt dies keineswegs notwendig schon aus dem Vorhandensein der Latenzzeit bei der Digitaliswirkung überhaupt. Denn man kann sich vorstellen, und hat sich vorgestellt, daß die Substanz zunächst äußerst langsam eindringe und darum eine Latenzzeit bestehe.

Aus den Versuchsserien I geht die Entgiftung der Digitalinlösungen mit ziemlicher Klarheit hervor. Sie enthalten zugleich eine Bestätigung der Angaben Grünwalds (s. u.). Versucht man die mittlere pro Herz gebundene Giftmenge in ähnlicher Weise zu berechnen, wie Straub dies für Strophantin getan hat, so braucht man noch eine Wirkungsskala (die Werte für 0,3 und 0,25 mg Digitalin in 5 ccm ergeben sich aus Tabelle I).

Stufe	Durchspült mit	Komplette Wirkung nach Minuten	Trockengewicht der Herzen
1.	0,2 mg Digitalin in 5 ccm	5	18 mg
2.	0,15 mg Digitalin in 5 ccm	9	22 mg
3.	0,1 mg Digitalin in 5 ccm	30	16 mg
4.	0,05 mg Digitalin in 5 ccm	Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden kaum Wirkung	21 mg

Hieraus ergibt sich beim vierten Herz der Serien in Tabelle I ein Absinken der Vergiftungsstufe auf die hier als die dritte bezeichnete und damit pro Herz eine mittlere Menge gebundener Substanz von etwas über 0,05 mg.

2. Bricht man einen Versuch kurz vor Beendigung der Latenzzeit, also kurz vor dem Einsetzen der ersten sichtbaren Wirkung, ab, und vergiftet mit der gleichen Lösung ein zweites Herz, so erweist sich die Wirkung an diesen als ebenso herabgesetzt wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Lösung verhält sich, als ob das erste Herz mit ihr bis zum systolischen Stillstand vergiftet worden wäre. Also muß schon am Schluß der Latenzzeit mindestens ein großer Teil der Entgiftung beendet sein. Die Latenzzeit kann also nicht darauf

Tabelle II.

	Digitalin	Zeit der Ein- wirkung. Minuten	Herz- gewicht mg	Bemerkungen
I. Ser. 1. Herz	0,2 mg in 5 ccm	4	107	Komplette Wirkung
2. Herz		15	65	> >
3. Herz		47	68	> >
				Erste merkliche Wirkung nach 10 Minuten
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	2	88	Spur-Wirkung
2. Herz		2	70	Keine Wirkung
3. Herz		19	95	Komplette Wirkung
				Erste merkliche Wirkung nach 9 Minuten
I. Ser. 1. Herz	0,125 mg in 5 ccm	9	13 ¹⁾	Komplette Wirkung
2. Herz		24	18	Erste Wirkung nach 9 Minuten, fast komplette Wirkung nach 24 Minuten
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	3,5	16 ¹⁾	Spur-Wirkung merklich
2. Herz		33	16	Erste Wirkung nach 12 Minuten, fast komplette Wirkung nach 33 Minuten
I. Ser. 1. Herz	0,125 mg in 5 ccm	4	56	Komplette Wirkung
2. Herz		26	46	Erste Wirkung nach 9 Minuten
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	2,5	72	Spur-Wirkung
2. Herz		26	58	Erste Wirkung nach 12 Minuten
I. Ser. 1. Herz	0,1 mg in 5 ccm	78	65	Noch $\frac{1}{3}$ Kontraktionshöhe
2. Herz		33	63	Erste Wirkung nach 33 Minuten
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	10	83	Keine Wirkung
2. Herz		45	75	Spur-Abnahmed.Kontraktionshöhe
I. Ser. 1. Herz	0,1 mg in 5 ccm	29	63	Komplette Wirkung
2. Herz		38	45	Noch $\frac{1}{3}$ Kontraktionshöhe, erste Wirkung nach 12 Minuten
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	4	78	Keine Wirkung
2. Herz		21	65	Komplette Wirkung, erste Wirkung nach 13 Minuten
I. Ser. 1. Herz	0,5 mg in 5 ccm	12	63	Komplette Wirkung
2. Herz		60	48	Keine merkliche Wirkung
II. Ser. 1. Herz	dasselbe	3	50	Keine merkliche Wirkung
2. Herz		60	49	$\frac{1}{2}$ Kontraktionshöhe

1) Die Herzgewichte dieser beiden Serien sind Trockengewichte.

beruhen, daß noch nichts oder wenig in den Muskel eingedrungen ist, vielmehr muß sie darauf beruhen, daß erst nach nahezu oder ganz beendigter Bindung sich die Wirkungen entfalten, erst dann also, wenn das maximal wirksame Quantum fast völlig gebunden ist.

Zugleich beweisen die Versuche, daß der Vorgang der Giftbindung als solcher ungiftig ist.

Im dritten Stab der Tabelle II ist die Zeit angegeben, während der je ein Herz mit der Giftlösung in Berührung war. (Die Reizfrequenz war überall gleich, 100 Schläge in 3 Minuten.) Unter »Bemerkungen« findet man den Zustand angegeben, in welchem sich das Herz am Ende dieser Zeit befand; außerdem ist dort einige Male verzeichnet worden, nach wie vielen Minuten die ersten Spuren von Digitaliswirkung in den Kurven sichtbar wurden. Man wird bemerken, daß jede erste Serie einen gewöhnlichen Entgiftungsversuch darstellt, in dem alle Herzen, besonders aber das erste (o. ev. zweite) bis zur kompletten Wirkung durchspült wurde. In jeder II. Serie wurde dagegen das erste (a. ev. zweite) Herz nur kurze Zeit, etwa bis kurz vor dem Einsetzen der ersten Spuren einer Wirkung durchspült und nun beobachtet, ob die Entgiftung am zweiten Herzen in derselben Weise bemerkbar war wie in der I. Serie.

3. Obwohl die vorhergehenden Versuche beweisen, daß der Vorgang der Giftbindung der an den Kontraktionen sichtbaren Wirkung beträchtlich voraneilt, so geben sie doch darüber keinen hinreichenden Aufschluß, wie groß die Geschwindigkeit der Bindung in den einzelnen Fällen ist.

Damit kommen wir zu der allgemeinen Frage, welche Bedeutung die Konzentration für den Mechanismus der Giftbindung hat. Daß die Konzentration auch beim Digitalin unter den hier gewählten Versuchsbedingungen von wesentlicher Bedeutung ist, wird weiter unten gezeigt. Beruht nun die raschere Wirkung höherer Konzentrationen darauf, daß mehr gebunden wird, oder darauf, daß dieselbe Menge schneller gebunden wird? Mit anderen Worten: Ist die Wirkungsgeschwindigkeit beherrscht von der Geschwindigkeit der Giftbindung, oder von der absoluten Menge, die gebunden wird, oder von beidem. Die folgenden Versuche beweisen, daß die Wirkungsgeschwindigkeit nicht von den Verschiedenheiten der in toto gebundenen Mengen abhängt. Es zeigte sich nämlich, daß die Giftmengen, welche bei hoher Konzentration und rascher Wirkung gebunden werden, nicht nachweisbar größer sind als die, welche bei 5mal kleinerer Konzentration und langsamer Wirkung gebunden werden.

Wenn aber trotz verschiedener Wirkungsdauer die gebundenen Mengen nicht wesentlich variieren, so bleibt nur übrig, anzunehmen,

daß die Geschwindigkeit der Bindung mit der Konzentration zunimmt, und daß die Bindungsgeschwindigkeit im wesentlichen entscheidend ist für den Eintritt der Wirkung.

Tabelle III.

	Digitalin		Minuten bis zum Eintritt d. kompl. Wirkung	Herz- gewicht mg	Bemerkungen
	Konzentr.	Menge			
I. Ser. 1. Herz	0,02 ‰	0,2 mg in 1 ccm	0,5	75	—
2. Herz	—		1,5	68	—
3. Herz	—		15	70	Beim 3. Herz auf 5 ccm aufgefüllt
II. Ser. 1. Herz	0,004 ‰	0,2 mg in 5 ccm	4	107	—
2. Herz	—		15	65	—
3. Herz	—		47	68	—
I. Ser. 1. Herz	0,015 ‰	0,15 mg in 1 ccm	1	67	—
2. Herz	—		28	73	Beim 2. Herz auf 5 ccm aufgefüllt
II. Ser. 1. Herz	0,003 ‰	0,15 mg in 5 ccm	3	48	—
2. Herz	—		21,5	67	—
I. Ser. 1. Herz	0,015 ‰	0,15 mg in 1 ccm	1,5	60	—
2. Herz	—		7	51	Auf 5 ccm aufgefüllt
II. Ser. 1. Herz	0,003 ‰	0,15 mg in 5 ccm	3	45	—
2. Herz	—		7	42	—
I. Ser. 1. Herz	0,01 ‰	0,1 mg in 1 ccm	2	65	—
2. Herz	—		> 30 ¹⁾	55	Auf 5 ccm aufgefüllt
II. Ser. 1. Herz	0,002 ‰	0,1 mg in 5 ccm	6,5	63	—
2. Herz	—		> 30 ¹⁾	48	—

Jeder Versuch der Tabelle III bestand aus zwei Serien. In der I. Serie brachte ich eine bestimmte Digitalinmenge in hoher Konzentration, in 1 ccm gelöst, mit einem Herzen in Berührung. Als dann wurde dieser 1 ccm mit reiner Ringerlösung auf 5 ccm gebracht und an einem zweiten Testherzen seine Wirkungsstärke festgestellt²⁾. Bei der zweiten, als Vergleich dienenden Serie wurde genau dieselbe, aber von Anfang an in 5 ccm gelöste Digitalinmenge, verwandt. Das zweite Herz diente wieder als Testherz. Der Unterschied beider

1) Nach 30 Minuten noch keine Wirkung wahrnehmbar.

2) Im 1. Versuch der Tabelle III bestand jede Serie statt aus zwei aus drei Herzen. Im Prinzip war die Anordnung dieselbe wie in den übrigen Versuchen.

Serien bestand somit darin, daß das erste Herz jeder Serie mit gleich großen, aber 5fach verschiedenen konzentrierten Digitalinmengen behandelt wurde; das zweite Herz mußte dann anzeigen, ob die Entgiftung der Lösung bei der hohen Konzentration eine entsprechend stärkere war. Die Versuche zeigen ganz eindeutig, daß dies nicht der Fall war, vielmehr war sie im ersten Versuch sogar geringer, im zweiten Versuch eine Spur stärker, im dritten und vierten Versuch dagegen gleich, d. h. die Zeiten, nach welchen die Testherzen komplette Wirkung zeigten, waren in je zwei zusammengehörigen Serien nicht wesentlich verschieden.

Zur Frage der Speicherung von Strophantin und Digitalin.

Schmiedeberg hat sich 1910 dahin ausgesprochen, daß die Wirkung der Digitalis »nicht von der absoluten, in einer bestimmten Zeit durch das Herz strömenden Giftmenge, sondern lediglich von ihrem Verhältnis zur Menge der Flüssigkeit, also von der Giftkonzentration der letzteren abhängt«. Fände eine Speicherung statt und wäre somit die absolute Menge von wesentlicher Bedeutung, so könnte man erwarten, daß ein bestimmtes Quantum Giftlösung um so mehr an Gift verarmte, je mehr davon durch ein oder mehrere Herzen durchfließt. Dies war aber in Schmiedebergs Versuchen mit Strophantin nicht der Fall. W. Straub hat jedoch kurz darauf gezeigt, daß nur die verhältnismäßige Größe der Durchspülmengen an diesem negativen Ausfall Schuld trug. Er fand, daß die an das Herz gebundenen Mengen außerordentlich klein sind, so daß in Schmiedebergs Versuchen nur der große Überschuß an Giftlösung eine merkbare Entgiftung verhindert hatte. Durchspülte er nämlich nacheinander sieben Herzen mit nur 1 cem Strophantinlösung, so war die Entgiftung deutlich nachweisbar. Damit ist einerseits bewiesen, daß Giftbindung stattfindet; andererseits bleibt aber bestehen, daß unter gewöhnlichen experimentellen Verhältnissen Schmiedebergs Ansicht Recht behält.

Sie ist später von Holste¹⁾ für Strophantin und von Clark²⁾ für Digitoxin bestätigt, von Grünwald³⁾ aber nach Versuchen mit Mercks Digitalin in Zweifel gezogen worden. Konnten diese zuletzt genannten Versuche die Ergebnisse Straubs auch nicht entkräften, wie Grünwald meinte [vgl. Straub]⁴⁾, so blieb doch

1) Dieses Archiv Bd. 70, 435, 1912.

2) Proc. Royal Soc. Med. V. 1912.

3) a. a. O.

4) Dieses Archiv Bd. 71, 139, 1913.

bemerkenswert, daß ein mit Saponinen verunreinigtes und dem galenischen vielleicht näher stehendes Präparat wie das Digitalin anscheinend andere Eigenschaften besaß, und in höherem Grade speicherungsfähig war, als das reine Glykosid. Da sich bei den vorher mitgeteilten Versuchen mehrfach Gelegenheit bot, mit identischer Methode Strophantin und Digitalin zu vergleichen, so mögen einige Zahlen hier Platz finden, die über den Unterschied der Präparate keinen Zweifel übrig lassen.

Eine quantitative Betrachtung der vom Herzen aufgenommenen Giftmengen läßt schon nach den bisher mitgeteilten Versuchen hier ganz Bestimmtes erwarten. In Straubs Versuchen war die pro Herz aufgenommene Strophantinmenge zu 0,0002 mg berechnet worden, während die in Grünwalds Entgiftungsversuchen gebundene Menge von Digitalin zu 0,05—0,1 mg pro Herz anzunehmen wäre. Zu dieser Größe führen auch meine Versuche (s. o.). Danach würde 300 bis 500mal mehr Digitalin aufgenommen¹⁾.

Betrachten wir nun die Verteilung zwischen Milieu und Zelle. Nimmt man das Lebendgewicht des Temporariaherzens zu 80 mg, sein Volumen also zu etwa 80 cmm an, so ergibt sich aus Straubs Versuchen für die Konzentration des Strophantins²⁾

in der Zelle 0,00025 ‰
im Milieu 0,00025 ‰

Dagegen würden meine Digitalinversuche ergeben

in der Zelle 0,1 ‰
im Milieu 0,004 ‰

Bei Strophantin finden wir also gleiche Konzentration in Ringerlösung und Zelle, bei Digitalin dagegen 25 mal mehr wirksame Substanz in der Volumeneinheit der Zelle als in der des Milieus.

Unzweifelhaft nähert sich also das Verhalten des Digitalins und, wie ich später zeigen werde, das des reinen Saponins schon dem einiger Alkaloide. Der Ausdruck Verteilung wird hier nicht in dem Sinn eines vom Henryschen Gesetz beherrschten Lösungsgleichgewichts gebraucht, sondern bedeutet nur die Proportion der in- und

1) Die absoluten Zahlen gelten beim Digitalin nur unter der Voraussetzung, daß alle in ihm enthaltenen Substanzen in gleicher Weise an der Bindung beteiligt sind.

2) Wir denken uns die Substanz dabei auf das Gesamtvolumen der Zelle gleichmäßig verteilt. In Wahrheit dürften die Konzentrationen in der Zelle an bestimmten Stellen höher, an anderen hingegen kleiner sein.

außerhalb der Zelle anzunehmenden Mengen. Berücksichtigt man diese Verhältnisse der Verteilung, so lassen sich die Einflüsse von absoluter Menge und Konzentration für jede Versuchsanordnung vorausagen. Die Konzentration wird bei den meisten Substanzen von Bedeutung für die Geschwindigkeit der Bindung sein. Bei gleicher Konzentration aber ist auch die mit den Zellen in Kontakt gebrachte Flüssigkeitsmenge immer dann von Bedeutung, wenn die von der Zelle gebundene Menge der Substanz relativ so groß ist, daß ihre Konzentration durch Giftbindung schon merklich abnimmt. Dieser Fall tritt um so eher ein, je kleiner das Flüssigkeitsquantum ist und je mehr die Verteilung der gelösten Substanz zugunsten der Zelle stattfindet. Wäre man z. B. in der Lage, ein Herz mit Mengen von Strophantinlösungen zu durchspülen die unter 0,1 ccm liegen, so würde auch hier ein starker Einfluß der Giftmenge zu bemerken sein. Andererseits hat man beim Digitalin schon im Bereich von 1—5 ccm Giftlösung erhebliche Einflüsse der Menge zu erwarten, und diese Erwartung hat sich, wie sogleich gezeigt wird, bestätigt. Nimmt man aber sehr große Flüssigkeitsmengen, so wird die Bindung keine merkliche Abnahme der Konzentration bewirken. In diesem Bereich wird die Giftmenge auch beim Digitalin irrelevant. Nur die Konzentration wird für die Bindungs- und Wirkungsgeschwindigkeit von Bedeutung und damit ein dem Strophantin analoges Verhalten hergestellt sein. Auch diese Erwartung hat sich experimentell bestätigt gefunden.

Zunächst folgt hier eine Zusammenstellung über den Einfluß der Mengen der Durchspülungsflüssigkeit bei Strophantin und Digitalin. Es wurden Mengen von 1, 2 und 4 ccm verglichen bei gleicher Konzentration. Bei Strophantin war die Menge für den Eintritt der Wirkung völlig gleichgültig. Auch bei Durchlaufversuchen war die Wirkungsgeschwindigkeit nicht größer als bei 1 ccm Spülflüssigkeit. Übrigens habe ich auch eine Anzahl von Entgiftungsversuchen mit Strophantin angestellt. Die Anordnung war genau wie in den Straubschen Versuchen. Ich kann von der Mitteilung dieser Versuche absehen, weil die Resultate sich mit denen Straubs decken. — In den Versuchen in Tab. IV, 2 mit Digitalin zeigt sich dagegen bei ähnlichen Wirkungszeiten, daß bei gleicher (Anfangs-) Konzentration 4 ccm sehr viel rascher wirken, als 1 ccm, vollkommen entsprechend den oben ausgesprochenen Erwartungen.

Tabelle V zeigt dagegen daß bei Durchflußmengen von 10—500 ccm (1—15 ccm pro Minute) der Konzentration die ausschlaggebende Rolle zukommt. Nur bei den niedrigen Konzentrationen (0,0005 und 0,001 %) ist auch bei solchen Durchspülungsmengen die Geschwindigkeit des Durchflusses von Bedeutung: bei sehr langsamem Durchfluß trat auch die Wirkung langsamer ein. Auch diese Beobachtung konnte nach der Theorie erwartet werden.

Tabelle IV.

1. Strophantin, Thoms.

Versuchsnummer	Konzentration des Strophantin %	Menge ccm	Menge Strophantin mg	Zeit bis zur kompletten Wirkg. Minuten	Herzgewicht mg
1	0,001	1	0,01	14,5	105
2	0,001	2	0,02	14,5	103
3	0,001	4	0,04	14,5	85
4	0,00025	1	0,0025	42	110
5	0,00025	2	0,005	39	65
6	0,00025	4	0,01	44	90

2. Digitalin, Merck.

Versuchsnummer	Konzentration des Digitalin %	Ringer ccm	Digitalin mg	Zeit bis zur kompletten Wirkg. Minuten	Herzgewicht mg
1	0,004	1	0,04	15	—
2	0,004	2	0,08	4	—
3	0,004	4	0,16	2	60
4	0,003	1	0,03	60	70
5	0,003	2	0,06	9	45
6	0,003	4	0,12	5	70

Tabelle V.

Versuchsnummer	Konzentration des Digitalin %	Durchgelaufen pro Minute ccm	Zeit bis zur kompletten Wirkung mg	Herzgewicht mg
1	0,004	2,5	3 ¹ / ₄	108
2	0,004	14,5	2	94
3	0,002	2,0	14	128
4	0,002	3,2	8	140
5	0,002	6,5	10	103
6	0,002	15,0	8	105
7	0,001	1,1	33	140
8	0,001	3,4	16	100
9	0,001	8,3	12	118
10	0,0005	1,0	85	122
11	0,0005	4,0	45	92
12	0,0005	12,5	40	117

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei kleinen Durchspülmengen »Wirkung durch Menge«, bei großen dagegen »Wirkung durch Konzentration« besteht.

Daß aber bei jenen kleinen Durchspülmengen neben der Menge die Konzentration gleichfalls von wesentlichem Einfluß ist, beweisen folgende Versuche. Während in Tabelle IV bei gleicher Konzentration verschiedene Mengen zur Verwendung kamen, ist in den Versuchen der Tabelle VI in je zwei Versuchen die gleiche absolute Menge Digitalin in fünffach verschiedener Konzentration mit dem Herzen in Berührung gebracht worden.

Tabelle VI.

Versuchsnummer	Konzentration des Digitalin %/o	Ringerlösung ccm	Digitalin mg	Zeit bis zur kompl. Wirk. Minuten	Herzgewicht (trocken) mg
1	0,02	1	0,2	1	— ¹⁾
2	0,004	5	0,2	6	18
3	0,015	1	0,15	1 ³ / ₄	—
4	0,003	5	0,15	9	22
5	0,01	1	0,1	2 ¹ / ₂	—
6	0,002	5	0,1	30	16
7	0,005	1	0,05	9	—
8	0,001	5	0,05	∞	21

Zweifellos ist also auch der Vorgang der Digitalinbindung von der Konzentration beeinflußt, und zwar ist es nach dem oben mitgeteilten vor allem die Geschwindigkeit der Fixation, welche mit zunehmender Konzentration ansteigt.

Resultate.

Diese Versuche und Überlegungen führen zu dem Resultat, daß in der Wirkungsweise digitalisartiger Präparate bedeutende Unterschiede bestehen, derart, daß die Anschauungen von Schmiedeberg und Straub nur für die kristallinen Glykoside bestehen bleiben. Dagegen zeigt das Digitalin von Merck eine 25mal stärkere relative Anhäufung in der Zelle, als das Strophantin, wobei die absoluten gebundenen Mengen vielleicht mehrere 100mal größer sind. Alle unter den verschiedensten Versuchsanordnungen zu beobachtenden Beziehungen zwischen Giftmenge, Giftkonzentration und Wirkungsgeschwindigkeit lassen sich aus diesem Verhältnis der Verteilung ableiten bzw. voraussagen.

Über den Mechanismus der Giftbindung bei Digitalin (Merck) läßt sich nach dem vorhergehenden etwa folgendes sagen.

Es zeigte sich, daß der Vorgang der Bindung als solcher noch keine Wirkung auf die mechanische Funktion ausübt. Erst nachdem der größte Teil, vielleicht die ganze überhaupt zur Bindung gelangende

1) Die fehlenden Herzgewichte sind verloren gegangen, waren aber von ähnlicher Größe.

Menge fixiert ist, werden Änderungen der Dynamik bemerkbar. Ein Parallelismus zwischen gebundener Menge und Abnahme der Herzarbeit besteht somit nicht. Auch ergab sich, daß der beherrschende Einfluß der Konzentration auf die Wirkungsgeschwindigkeit wesentlich durch eine Zunahme der Geschwindigkeit, mit der die Moleküle gebunden werden, zustande kommt, während die Gesamtmenge welche beim Eintritt der Wirkung gebunden ist, bei verschiedener Konzentration die gleiche bleibt. So gelangen wir zu der Theorie, daß die Abnahme der Herzarbeit bzw. die systolische Kontraktur in dem Augenblick eintritt, wo eine ganz bestimmte Konzentration von Giftmolekülen in oder an der Zelle erreicht wird, und daß die Menge der Moleküle in der Zelle, nicht die Dauer ihrer Anwesenheit, für diese Wirkung entscheidend ist. Man hat sich daran gewöhnt, die Zeit bis zum Eintritt des systolischen Stillstandes als Maßstab für die Giftigkeit einer Lösung zu benutzen. Als die physiologische Grundlage dieses Verfahrens hat man danach den Umstand anzusehen, daß die Zeit bis zum Eintritt der genannten Wirkung abhängt von der Zeit, welche eine gewisse Menge wirksamer Substanz braucht, um an die Zelle gebunden zu werden. Bei gleichen Frequenzen hat jenes Verfahren somit den Sinn einer Messung von Bindungsgeschwindigkeiten.

Wie in der vorhergehenden Mitteilung gezeigt wurde, ist der Eintritt der Kontraktur sehr zu verlangsamen, wenn man das Herz gar nicht oder sehr wenig schlagen läßt. Es war von Interesse, ob dieses Phänomen in der Geschwindigkeit der Giftbindung seine Erklärung fand. Dies war nicht der Fall. Der Vorgang der Kontraktion beeinflußt die Bindung der Substanzen nicht, in ihm ist vielmehr ein selbständiges, die Kontraktur beschleunigendes Moment zu erblicken, Die Bindungsgeschwindigkeit ist demnach nicht das einzige die Wirkungsgeschwindigkeit beeinflussende Moment. Mehrere die Herzfunktion steigernde Momente beschleunigen auch die Wirkung des schon an die Zelle gebundenen Giftes; es ist jedoch unwahrscheinlich, daß hierbei die Oxydationen das Maßgebende sind.

Die hier in Betracht kommenden Substanzen begegnen bei ihrem Übergang in die Zelle einem beträchtlichen Widerstand, den sie nach Maßgabe ihrer Konzentration mehr oder weniger schnell überwinden. In der Trägheit des Vorganges unterscheiden sie sich von den stark lipoidlöslichen Körpern, und diese Trägheit spricht auch gegen Adsorption. Ob ein Gleichgewicht der Verteilung zwischen Zelle und Milieu in den bisherigen Versuchen erreicht wurde, ist nicht sicher, weil die nach Bindung einer gewissen Giftmenge erfolgende Kontraktur der weiteren Durchspülung ein Ende bereitet.