

### III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

## Der Einfluß der Temperatur auf die Bindungs- und Wirkungsgeschwindigkeit von Digitalisstoffen.

Von

Hans Fischer.

(Mit 9 Kurven.)

\_\_\_\_\_ (Eingegangen am 12. VII. 1928.)

### I. Einleitung.

Die Analyse der Wirkung des reinen Digitoxins am isolierten Froschherzen hat zu der Auffassung geführt<sup>1)</sup>, daß der Vorgang der Giftbindung und -wirkung in verschiedene Phasen zerlegt werden kann, die zeitlich mehr oder weniger scharf gegeneinander abgrenzbar sind: Die I. Phase (=Membranphase) entspricht einer sehr kurzen Zeit, höchstens einige Sekunden dauernden Zustand reversibler »Bindung«; die II. Phase (=Fixationsphase) ist die, eine bis einige Minuten dauernde Phase der festen, irreversiblen Bindung, welche übergeht in die III. Phase (=Wirkungsphase) der sichtbaren pharmakologischen Wirkung. Diese III. Phase umfaßt den Zeitabschnitt von der ersten sichtbaren Wirkung bis zum irreversiblen tonischen Stillstand. Als IV. Phase kann endlich die nur bei längerer Einwirkung (mindestens einige Tage) feststellbare Phase der Entgiftung und des Abbaues unterschieden werden.

Diese Analyse hat weiter ergeben, daß bei der toxischen Wirkung des Digitoxins, die zu einem tonischen irreversiblen Stillstand führt, eine ganz bestimmte minimale Menge, die ich als absolute Grenz-dosis bezeichnet habe, am biologischen Substrat fixiert werden muß, damit diese Wirkung überhaupt eintritt (vgl. auch Issekutz<sup>2)</sup>, Weizsäcker<sup>3)</sup>, Trendelenburg<sup>4)</sup>, Gottlieb<sup>5)</sup> u. a.).

1) H. Fischer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 130, S. 111.

2) v. Issekutz, Ebenda 1915, Bd. 78, S. 155.

3) V. v. Weizsäcker, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 347.

4) P. Trendelenburg, Ebenda 1909, Bd. 61, S. 256.

5) R. Gottlieb, Ebenda 1921, Bd. 82, S. 1.

Die bei diesem in verschiedenen Phasen verlaufenden Vorgang der Digitoxinwirkung konstatierten Beziehungen zwischen Konzentration der angebotenen Gifflösung (bei konstantem Volumen) einerseits und der Fixations- und Wirkungsgeschwindigkeit andererseits erlauben noch keinen bestimmten Schluß auf die Art und Weise der Digitoxinbindung am Substrat, d. h. durch diese Feststellungen ist die Frage noch nicht entschieden, ob es sich dabei um einen physikalisch-chemischen Vorgang (z. B. um eine adsorptive Bindung), um einen rein chemischen Prozeß, oder um eine sukzessive Kombination verschiedener Vorgänge handelt. Für die Auffassung und das Verständnis der Digitaliswirkung am Herzen ist aber die Lösung dieser Frage von grundlegendem Interesse; ich erinnere in diesem Zusammenhang nur an die in therapeutischer Hinsicht so wichtige Frage der Kumulativwirkung.

Eine Möglichkeit zur Prüfung dieser Frage bot die auf den Ablauf biologisch-chemischer Prozesse vielseitig anwendbare van 't Hoff'sche Regel<sup>1)</sup> der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit. In vorliegendem Falle handelt es sich also darum festzustellen, ob bei zunehmender Temperatur die Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins am biologischen Substrat der van 't Hoff'schen Regel folge, welche bekanntlich aussagt, daß aus einer Temperaturerhöhung von 10° C eine Verdopplung bis Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit resultiert, vorausgesetzt, daß es sich tatsächlich um einen chemischen Prozeß handelt. Eine Übereinstimmung mit der van 't Hoff'schen Regel würde dann zu dem Wahrscheinlichkeitsschluß berechtigen, daß bei der Digitoxinwirkung chemische Prozesse mit im Spiele sind. Sollten andererseits die Versuche zeigen, daß eine Beziehung zwischen Wirkungsgeschwindigkeit und Temperatur im Sinne der van 't Hoff'schen Regel nicht besteht, sondern z. B. eine bloß lineare Abhängigkeit zwischen Temperatur und Wirkungsgeschwindigkeit, statt einer exponentiellen, wäre damit ein Hinweis gewonnen, der in der Richtung chemisch-physikalischer Prozesse (z. B. eines Adsorptionsvorganges) deutet. Denn bei den meisten physikalisch-chemischen Vorgängen, z. B. bei Änderung der Oberflächenspannung, Diffusionsvorgängen, Membranvorgängen im allgemeinen, kolloidchemischen Reaktionen, Adsorptionsvorgängen, photochemischen Reaktionen (deren Temperaturkoeffizienten nach V. Henri<sup>2)</sup> zwischen 1—1,2 liegen, also fast temperaturunabhängige Prozesse darstellen) sind die Temperaturkoeffi-

---

1) J. H. van 't Hoff, *Études de dynamique chimique*. Amsterdam 1884.

2) V. Henri, *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1912, Bd. 72, S. 1083.

zienten für  $10^\circ$  Temperaturdifferenz ( $= Q_{10}$ ) bedeutend kleiner als 2—3; sie liegen meist in der Nähe von 1, ja sie können, wie bei vielen adsorptiven Prozessen oder wie bei der Oberflächenspannung (vgl. Bernstein<sup>1</sup>), negative Werte annehmen.

Ließe sich nun im Ablauf der Digitoxinwirkung bei deren thermischer Beeinflussung eine Übereinstimmung mit der van 't Hoff'schen Regel aufweisen, so wäre ein zwar wertvolles Resultat gewonnen, aber damit der ganze komplexe Vorgang der Digitoxinwirkung noch keineswegs völlig abgeklärt: Auch wenn wir wissen, oder wenigstens als wahrscheinlich annehmen dürfen, daß ein chemischer Prozeß mit im Spiele ist, sind wir damit über die Frage wie und womit Digitoxin in Reaktion tritt, nach wie vor im unklaren. Aber nach irgendeiner Seite positive Versuche können doch die Richtung angeben, in welcher weiter gesucht werden muß.

Die Kriterien (vgl. dazu Pütter<sup>2</sup>), daß ein Vorgang der van 't Hoff'schen Regel folge, also eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der chemischen Reaktionskinetik zeigt, sind einmal, daß die  $Q_{10}$ -Werte in den Grenzen 2—3 liegen, und zwar innerhalb eines größeren Temperaturbereiches und nicht nur in einem eng begrenzten Gebiet von wenigen Grad, in welchem die Temperaturabhängigkeit auch eines nicht chemisch bedingten biologischen Vorganges zufällig, weil es gerade die optimale »Lebenslage« dieses Vorganges ist, in exponentiellem Verhältnis sich äußern kann. Andererseits ist aber bei biologisch-chemischen Prozessen unbedingt auf den normalen Temperaturbereich Rücksicht zu nehmen, d. h. auf dasjenige Temperaturintervall, an welches der betreffende Vorgang als normalen Umweltfaktor gewöhnt ist, wobei Grenzwerte nicht berücksichtigt werden sollen, da sie meist sehr stark abweichende Resultate liefern. Es ist also ein Mittelweg einzuschlagen, d. h. es sind die Temperaturversuche auf ein nicht zu eng bemessenes, aber mit dem Leben des Versuchsorganes gut vereinbares Temperaturintervall zu beschränken, wobei besonders darauf zu achten ist, daß Änderungen des Aggregatzustandes (Änderungen des Dispersionsgrades, des Quellungszustandes, Koagulationen oder Strukturänderungen durch Gefrieren usw.) vermieden werden, da dieselben die experimentellen Voraussetzungen mit einem Schlag ändern und die Resultate dadurch illusorisch machen können.

Liegt der Wert  $Q_{10}$  zwischen 4—9, so handelt es sich wohl in den meisten Fällen um zwei gleichsinnig und exponentiell nach der van 't

1) J. Bernstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 122, S. 129.

2) A. Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1914, Bd. 16, S. 574. — Derselbe, Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Berlin 1927, Bd. 1, S. 382.

Hoffschens Regel temperaturabhängige Prozesse, die sich superponieren. Natürlich kann auch der entgegengesetzte Fall eintreten, daß zwei »gekoppelte« chemische Prozesse durch die Temperatur in entgegengesetztem Sinne beeinflußt werden, so daß sich ihre Temperaturkoeffizienten gegenseitig aufheben oder sonst so stark modifizieren, daß eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der van 't Hoffschens Regel überhaupt nicht mehr konstaterbar ist. Schädigende Faktoren sind besonders bei höherer Temperatur, meist schon von 28—30° an zu erwarten. Gefrierpunkt und Koagulationspunkt (vgl. Pütter) sind nicht die natürlichen Grenzen der Lebensmöglichkeit der tierischen Lebewesen; der »vitale« Temperaturbereich ist für Kalt- und Warmblüter meist viel enger. Dagegen braucht die Eisbildung nicht in allen Fällen den Tod des tierischen Lebens herbeizuführen; wie H. Brunow<sup>1)</sup> gezeigt hat, kann der Froschmuskel bei —4,06° völlig durchfrieren ohne abzusterben, er ist nach dem Auftauen noch erregbar, erst bei —4,1 bis —4,2° liegt sein Todespunkt.

Gegen die Anwendbarkeit der van 't Hoffschens Regel auf biochemische Reaktionen und auf biologische Vorgänge im allgemeinen (z. B. Temperaturabhängigkeit von Wachstum, Entwicklung, Lebensdauer usw.) sind verschiedentlich prinzipielle Bedenken geäußert worden, so z. B. von Krogh<sup>2)</sup>, der für den Ablauf bestimmter temperaturabhängiger biologischer Funktionen eine eigene Kurve, ein Mittelding zwischen Exponentiallinie und Gerader, aufstellte. Dadurch ist natürlich jede Beziehung zum van 't Hoffschens Gesetz und damit zur Erfassung biochemischer Vorgänge in Analogie zu reaktionskinetischen Vorgängen rein chemischer Art vollständig aufgehoben. Kroghs Einwände wurden namentlich auf Grund der oft erheblichen Schwankungen erhoben, welche die  $Q_{10}$ -Werte in verschiedenen Temperaturintervallen aufweisen, während die Anwendung der van 't Hoffschens Regel nach Krogh nur dort einen Sinn hat, wo für ein und denselben Vorgang  $Q_{10}$  in jedem Temperaturgebiet denselben Wert hat. Das ist aber nicht einmal für rein chemische Reaktionen immer der Fall, wie z. B. der von Eucken<sup>3)</sup> zitierte Fall der Zerfallsgeschwindigkeit der Monochloressigsäure beweist, deren Temperaturkoeffizient (in der Folge = T.K.) in dem relativ kleinen Temperaturintervall von 80—110° C zwischen 2,2 und 43,6 schwankt!

1) H. Brunow (zitiert nach Pütter), Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912, Bd. 13, S. 367.

2) A. Krogh, Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biologie 1914, Bd. 1, S. 491. — Derselbe, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1914, Bd. 16, S. 163.

3) A. Eucken, Grundriß der physikalischen Chemie, 1924, 2. Aufl., Berlin, de Gruyter.

Daß die  $Q_{10}$ -Werte bei biologischen Vorgängen notwendig Schwankungen aufweisen müssen, ist eigentlich selbstverständlich, denn da bei der Prüfung der Temperaturabhängigkeit eines einzelnen Vorganges an irgendeinem biologischen Substrat immer eine ganze Reihe von »vitalen« Prozessen mitunterlaufen, die ebenfalls, im positiven oder negativen Sinne von den Änderungen der Temperatur mitbeeinflußt werden, so ist es nur natürlich, daß die gesuchten  $Q_{10}$ -Werte je nach dem Temperaturintervall, in welchem gerade eine bestimmte Frage untersucht wird, höher oder niedriger ausfallen müssen, je nachdem die Versuchstemperaturen dem Temperaturbereich natürlicher Lebensbedingungen entsprechen. Das erklärt auch die Tatsache, daß von einer bestimmten, an der Grenze natürlicher Lebensbedingungen liegenden Temperatur an die T.K. oft mit einem Schlag ganz andere werden, wie das z. B. Kanitz<sup>1)</sup> für die Temperaturabhängigkeit der Herzfrequenz gezeigt hat: Beim Kaninchen liegt der »normale«  $Q_{10}$ -Wert um 3 herum; wird die Temperatur des Herzens auf 19° C abgekühlt, steigt der T.K. ganz plötzlich auf 13! Ganz analog steigt beim Kaltblüterherzen bei Abkühlung auf etwa 0° der T.K., der vorher 2—3 betrug, ebenfalls unvermittelt auf ganz hohe Werte an. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß schon in Temperaturgebieten, die den jeweiligen optimalen Lebensbedingungen entsprechen, gewisse kleinere Schwankungen der T.K. auftreten, da in jedem Temperaturgebiet hemmende und fördernde Faktoren vorhanden sind, die von Temperaturänderungen ganz ungleich beeinflußt werden können, eine Tatsache, auf die schon Tammann<sup>2)</sup> (1892) und Duclaux<sup>3)</sup> (1899) beim Studium von Fermentreaktionen hingewiesen haben. Die hemmenden Faktoren treten besonders störend auf bei höherer Temperatur (am isolierten Froschherzen nach eigenen Versuchen von etwa 27° an), also lange vor der Koagulationstemperatur der Eiweißstoffe, schon in einem Temperaturgebiet, in dem auch Fermentschädigungen noch nicht zu erwarten sind. Hemmende und fördernde Einflüsse können natürlich in den verschiedenen Temperaturgebieten ganz verschieden verteilt sein. Belehradek<sup>4)</sup> machte den Versuch, auf Grund einer einfachen Gleichung die mit dem Temperaturbereich parallel

1) A. Kanitz, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 181.

2) G. Tammann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1892, Bd. 16, S. 317. — Derselbe, Ebenda 1895, Bd. 18, S. 427.

3) E. Duclaux, Traité de microbiologie, Paris 1899, Bd. 2, S. 193, zitiert nach Kanitz.

4) J. Belehradek, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1926, Bd. 95, S. 1449. — Derselbe, Ebenda 1927, Bd. 96, S. 1423. — Derselbe, Protoplasmazeitschr. 1928, Bd. 3, S. 317.

gehende Variation der Temperaturabhängigkeit eines bestimmten biologischen Prozesses gesetzmäßig zu erfassen, und so Aufschluß über die »biologischen« Faktoren zu erhalten, welche die  $Q_{10}$ -Werte variabel gestalten. Seine experimentellen Erfahrungen sind aber noch zu wenig ausgedehnt, um irgendwelche theoretische Schlußfolgerungen zu erlauben.

Trotz der in vielen Beziehungen noch mangelhaften Kenntnisse über die Gesetzmäßigkeiten, welche die Abhängigkeit biologischer Prozesse von Temperaturfaktoren beherrschen, scheint mir die Ablehnung der van 't Hoff'schen Regel als einer vorläufigen Arbeitshypothese für die Untersuchung temperaturabhängiger Prozesse nicht berechtigt, solange man in Theorie und Experiment auf anderem Wege nicht weiterkommt. Daß dieser Weg fruchtbar sein kann, haben besonders die Arbeiten von Kanitz<sup>1)</sup>, Przi Bram<sup>2)</sup>, Pütter<sup>3)</sup>, Janisch<sup>4)</sup>, Snyder<sup>5)</sup> und vielen anderen gezeigt.

Wenn wir uns nun fragen, welche Prozesse bei der Digitoxinaufnahme und -wirkung am Herzmuskel durch die Temperatur beeinflußt werden können, kommen die mannigfaltigsten physikalisch-chemischen und chemischen Vorgänge in Betracht: In der I. Phase (Membranphase) die Änderung der spezifischen Membrandurchlässigkeit durch die Giftaufnahme (adsorptive Prozesse usw.), Vorgänge, die wir als den Faktor der Eindringungsfähigkeit zusammenfassen können. Da es sich hier im wesentlichen wohl um Diffusions- und Adsorptionsvorgänge im weitesten Sinne handelt, und da nach Nernst<sup>6)</sup> bei Reaktionen in heterogenen Systemen, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit von Diffusionsvorgängen abhängig ist, der Temperatureinfluß auf die Reaktions-

1) A. Kanitz, Biol. Zentralbl. 1907, Bd. 27, S. 11. — Derselbe, Zeitschr. f. Elektrochem. 1907, Bd. 13, S. 707. — Derselbe, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, Bd. 118, S. 601. — Derselbe, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1909, Bd. 70, S. 197. — Derselbe, Temperatur und Lebensvorgänge, Berlin 1915, Gebr. Borntraeger.

2) H. Przi Bram, Temperatur und Temperaturen im Tierreich. Wien 1923, F. Deuticke.

3) A. Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1914, Bd. 16, S. 574.

4) E. Janisch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1925, Bd. 209, S. 414. — Derselbe, Das Exponentialgesetz als Grundlage einer vergleichenden Biologie. Berlin 1927, J. Springer.

5) Ch. D. Snyder, Univ. of California publ. in physiol. 1905, Bd. 2, S. 141. — Derselbe, Americ. Journ. of physiol. 1908, Bd. 17, S. 350. — Derselbe, Ebenda 1908, Bd. 22, S. 309. — Ch. D. Snyder und M. H. Todd, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1913, Bd. 15, S. 72.

6) W. Nernst, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1904, Bd. 47, S. 52: vgl. auch E. Brunner, Ebenda 1904, Bd. 47, S. 36, zitiert nach Kanitz.

geschwindigkeit viel geringer ist, als bei rein chemischen Reaktionen, ist nicht zu erwarten, daß in dieser Phase der Digitoxinaufnahme eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der van 't Hoff'schen Regel resultiert, da der Temperaturkoeffizient bei physikalisch-chemischen Prozessen in der Regel  $< 2$ , meist etwa 1 beträgt oder negativ ist, wie bei vielen Adsorptionsvorgängen.

Finden wir aber bei der experimentellen Prüfung einen T.K. der  $> 2$ , muß er im wesentlichen durch Prozesse bedingt sein, die späteren Phasen der Digitoxinwirkung angehören. Dabei kommt vor allem die Phase der irreversiblen Fixation (Phase II) und die Phase der sichtbaren pharmakologischen Wirkung (Phase III) in Betracht.

Daß die Phase der Entgiftung (=IV. Phase) wahrscheinlich ein chemischer Prozeß ist (Abbau des Digitoxins zu Digitoxigenin), habe ich a. a. O.<sup>1)</sup> gezeigt.

Damit beschränkt sich die vorliegende Arbeit im wesentlichen auf die experimentelle Prüfung der Frage, ob die bei der Digitoxinfixation (Phase II) und -wirkung (Phase III) am biologischen Substrat (d. h. zwischen biologischem Substrat und Digitoxin) sich abspielenden Prozesse eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der van 't Hoff'schen Regel aufweisen.

Bei der experimentellen Prüfung galt es also zwei Vorgänge auseinander zu halten: einmal den Vorgang der Giftfixation am lebenden Substrat, der dem Vorgang der Giftwirkung mindestens zum Teil zeitlich vorausgeht, und andererseits diesen Prozeß der Giftwirkung selbst. Beide Prozesse lassen sich beim Digitoxin zeitlich genau bestimmen, wie ich das a. a. O.<sup>1)</sup> ausgeführt habe, sie sind deshalb auch getrennt zeitlich verfolgbar. Es ergeben sich somit folgende Fragestellungen:

1. Folgt die durch Temperaturerhöhung bewirkte Beschleunigung der Fixationsgeschwindigkeit des Digitoxins am lebenden Substrat der van 't Hoff'schen Regel und ist damit Grund zur Annahme vorhanden, daß bei dieser Fixation chemische Prozesse mit im Spiele sind?

2. Folgt die auf dieselbe Weise hervorgerufene Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins bei seiner Einwirkung auf das isolierte Froeschherz dieser selben Regel (sogenannte R.-G.-T.-Regel)?

Dieselbe Frage stellt sich dann auch für das Bigitaligenin, während eine entsprechende Prüfung der Fixationsgeschwindigkeit bzw. ihrer Abhängigkeit von der Temperatur deshalb unterbleiben mußte,

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 130, S. 111.

weil beim Bigitaligenin infolge seiner leichten Auswaschbarkeit und Reversibilität der Wirkung eine Fixationsphase experimentell nicht abgegrenzt werden kann.

Für die Prüfung der Temperaturabhängigkeit der Digitaliswirkung am biologischen Substrat wurden gerade diese beiden Substanzen, Digitoxin und Bigitaligenin, gewählt, weil sie sowohl in bezug auf Fixationsfestigkeit, als auch in bezug auf Reversibilität der pharmakologischen Wirkung sich gegensätzlich verhalten: Digitoxin zeichnet sich durch sehr große, irreversible Haftfestigkeit am biologischen Substrat aus (es ist unmöglich, das einmal fixierte Digitoxin wieder auszuwaschen), während das Bigitaligenin leicht wieder auswaschbar ist, also eine viel geringere Haftung besitzt. Dabei haben beide Substanzen äußerlich den gleichen biologischen Effekt: beide Stoffe führen bei toxischer Dosierung zum systolischen Stillstand, der aber beim Digitoxin, in Analogie zu seiner großen Haftfestigkeit, irreversibel ist, während der systolische Bigitaligeninstillstand leicht reversibel ist. Außerdem unterscheidet sich das Bigitaligenin in seiner pharmakologischen Wirkung vom Digitoxin noch dadurch, daß es etwa zehnmal weniger wirksam ist, also für den gleichen biologischen Effekt die zehnmal größere Konzentration erfordert.

Die übrigen rein dargestellten Stoffe der *Folia digitalis* mit typischer Digitaliswirkung (Digitoxigenin, Gitalin, Bigitalin) nehmen in bezug auf Wirksamkeit und Reversibilität der Wirkung (Haftfestigkeit) eine Mittelstellung zwischen den beiden Extremen ein, während das Gitaligenin mit dem Bigitaligenin übereinstimmendes Verhalten zeigt (vgl. Lenz<sup>1)</sup> und De Giacomi<sup>2)</sup>).

Für die vorliegende Aufgabe galt es also vor allem, auf Grund der bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen experimentellen Daten der Fixations- und Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins einerseits, der Wirkungsgeschwindigkeit des Genins (in der Folge = Bigitaligenin) andererseits, die Temperaturkoeffizienten ( $Q_{10}$ -Werte) zu bestimmen.

Der Berechnung des Temperaturkoeffizienten  $Q_{10}$  (= T.K.) wurde die aus der Berthelotschen Gleichung abgeleitete Formel zugrunde gelegt (vgl. Kanitz<sup>3)</sup>):

$$Q_{10} = 10^{\frac{10(\log k_2 - \log k_1)}{t_2 - t_1}}, \quad (1)$$

1) E. Lenz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 114, S. 77.

2) De Giacomi, Ebenda 1926, Bd. 117, S. 69.

3) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

wobei  $Q_{10}$  der Faktor ist, welcher die Reaktionsbeschleunigung pro  $10^\circ \text{C}$  angibt, während  $k_2$  und  $k_1$  die Geschwindigkeitskonstanten bei den Temperaturen  $t_2$  und  $t_1$  bedeuten.

Für die Kontrolle der experimentellen Resultate wurde die Formel von Arrhenius benutzt:

$$k_2 = k_1 \cdot e, \quad \frac{q(T_2 - T_1)}{2T_2 \cdot T_1}, \quad (2)$$

in welcher der »Aktivitätsfaktor« mitberücksichtigt ist, d. h. die Tatsache, daß immer nur eine bestimmte Anzahl »aktiver« Moleküle am chemischen Vorgang beteiligt ist. In der Formel bedeuten  $k_2$  und  $k_1$  Geschwindigkeitskonstanten,  $T_2$  und  $T_1$  die absoluten Temperaturen, bei denen die Versuche ausgeführt wurden, der Faktor 2 im Nenner des Exponenten ist  $= R =$  Gaskonstante (genauer Wert  $= 1,985$ ),  $e$  ist die Basis der natürlichen Logarithmen, und  $q$  ein Faktor, der bei den in Frage stehenden Prozessen nach Clark<sup>1)</sup> den Wert 11—15 000 hat. Die Änderung der Geschwindigkeit chemischer Reaktionen mit der Temperatur ist nach Arrhenius<sup>2)</sup> nicht vom Mittelwert der kinetischen Energie abhängig, sondern sie hängt von einer bestimmten Anzahl besonders aktiver Moleküle ab, die sich sehr schnell, und zwar nach einer Exponentialfunktion, mit der absoluten Temperatur ändert.

Trotzdem für die exakte Berechnung des T.K. die Formel von Arrhenius genauere Resultate liefert als die Berechnung der  $Q_{10}$ -Werte nach der Berthelot-van't Hoff'schen Formel, wurde den Berechnungen diese zugrunde gelegt, weil bei der Berechnung biologischer  $Q_{10}$ -Werte die Versuchsfehler und die Schwankungen doch meist zu groß sind, so daß durch Verwendung der Arrhenius'schen Formel eine Präzision höchstens vorgegäuscht wird. Zur Kontrolle habe ich allerdings auch die Arrhenius'sche Formel beigezogen und dabei überraschend gute Resultate erhalten (vgl. S. 67, 68 und 77).

Die Kontrolle wurde in der Weise durchgeführt, daß nach dieser Formel  $k_2$  für eine bestimmte Temperatur ausgerechnet und mit dem bei gleicher Temperatur experimentell erhaltenen und nach Formel (1) berechneten  $k_2$ -Werte verglichen wurde (vgl. Tabellen 6, 7 und 11).  $k_2$  entspricht in den Versuchen dem reziproken Werte der Fixations- bzw. Wirkungszeit. Man erhält also durch diese Kontrolle die theoretisch zu erwartenden Zeitwerte und kann sie mit den experimentell gefundenen Werten direkt vergleichen. Auf diese Weise sieht man sofort, ob die in Frage stehenden Prozesse tatsächlich der van't Hoff'schen Regel folgen. Man erhält also gleichzeitig einen Maßstab für die Größe der experimentellen Abweichungen von den theoretischen Werten. Für  $q$  wurden bei diesen Berechnungen jeweils die Grenzwerte 11 000 und 15 000 eingesetzt.

Eine weitere Kontrolle ergab sich daraus, daß der Wert  $q$  nach der Formel von Arrhenius (2) errechnet wurde, während gleichzeitig die experimentell gefundenen Werte von  $k_1$  und  $k_2$  in die Gleichung eingesetzt wurden. Bei

1) A. J. Clark, Comparative physiology of the heart. Cambridge 1927, University Press.

2) S. Arrhenius, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1889, Bd. 4, S. 226.

Übereinstimmung mit der van t'Hoff'schen Regel mußte der errechnete  $q$ -Wert in die Größenordnung fallen, die Clark für biologische Prozesse angegeben hat ( $q = 11\,000 - 15\,000$ ). Es werden übrigens in der Literatur auch größere Werte für  $q$  angegeben, z. B. von Kanitz die Werte  $10\,000 - 17\,000$ , während Pütter für einfache chemische Reaktionen  $q = 4000 - 35\,000$  angibt. Die Bestimmung der  $q$ -Werte erfolgte nach folgender, durch Transformation aus der Arrheniusschen Gleichung sich ergebenden Formel (vgl. Tabellen 6, 7 und 11):

$$q = \frac{2,3 T_2 \cdot T_1 (\log k_2 - \log k_1) 2}{T_2 - T_1} \quad (3)$$

Wie Kanitz<sup>1)</sup>, Pütter<sup>2)</sup>, Snyder<sup>3)</sup> u. a. schon früher gezeigt haben, weist der  $Q_{10}$ -Wert einen »Gang« auf, d. h. mit steigender Temperatur nimmt der Wert meist ab. Legt man aber den Berechnungen mittlere Temperaturen zugrunde, d. h. solche, die den biologischen Umweltsverhältnissen einigermaßen entsprechen, ist  $Q_{10}$  nahezu konstant. Wenn  $Q_{10}$  konstant gefunden wird, ist das nach Pütter<sup>2)</sup> ein Beweis, daß ein chemischer Vorgang der begrenzende Faktor für das Gesamtgeschehen ist. Denn die Reaktionsgeschwindigkeit des ganzen biologischen Systems ist vom langsamsten Vorgang abhängig, er begrenzt die Umsetzungsgeschwindigkeiten insgesamt, da ja die Einzelvorgänge, analog wie bei der chemischen Reaktionskinetik, nicht unabhängig nebeneinander herlaufen, sondern sich gegenseitig bedingen und modifizieren. Deshalb bildet der langsamste Vorgang gewissermaßen den registrierbaren Exponenten der Gesamtvorgänge biologischer Art bei einer bestimmten Temperatur, der dann als  $Q_{10}$ -Wert meßbar zum Ausdruck kommt.

Als Geschwindigkeitsfaktoren ( $k_1$  und  $k_2$ ) wurden in der 1. Versuchsreihe (Bestimmung der Fixationsgeschwindigkeit des Digitoxins bei verschiedenen Temperaturen) die reziproken Werte der Fixationszeiten eingesetzt, d. h. es wurden bei verschiedenen Temperaturen diejenigen Zeitintervalle bestimmt, in denen trotz bereits erfolgter Einwirkung des Digitoxins am Froschherzen noch keine sichtbare Wirkung konstatiert werden konnte; als Maßstab der Fixationsgeschwindigkeit wurde also die zeitliche Differenz zwischen Fixationsbeginn und Wirkungsbeginn eingesetzt. Auch wenn diese sogenannte Latenzzeit mit der gesamten Fixationszeit nicht identisch ist, sondern nur einen exakt bestimmbareren Bruchteil derselben darstellt, kann sie doch als Maßstab

1) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

2) A. Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1914, Bd. 16, S. 574.

3) Ch. D. Snyder, Americ. Journ. of Physiol. 1911, Bd. 28, S. 167.

vergleichend benutzt werden, weil Latenzzeit und Fixationszeit, wie ich das a. a. O.<sup>1)</sup> gezeigt habe, sich bei den verschiedenen Konzentrationen ganz proportional ändern.

Für die Berechnung der T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit der geprüften Digitalisstoffe, Digitoxin und Bigitaligenin, wurden als Faktoren  $k_2$  und  $k_1$  die reziproken Werte der Zeitdauer bis zum Eintritt des Stillstandes bei den Temperaturen  $t_2$  und  $t_1$  benutzt.

Es ist noch nachzutragen, daß die Bestimmung der Fixationsgeschwindigkeit nur beim Digitoxin möglich war, weil das Bigitaligenin in den meisten Fällen überhaupt keine Latenzzeit besitzt, die Wirkung setzt sofort mit der Verabreichung des Giftes ein.

In diesem Zusammenhange wurde dann noch weiterhin die Frage geprüft, ob sich für die thermische Beschleunigung des Fixations- und Wirkungsprozesses beim Digitoxin, des Wirkungsvorganges beim Bigitaligenin Unterschiede ergeben, wenn die Lösungen der Digitalisstoffe in calciumhaltigem oder calciumfreiem Ringer verabfolgt werden. Daraus mußten sich weitere Schlußfolgerungen ableiten lassen in bezug auf das Verhältnis zwischen Calciumwirkung und Digitaliswirkung, deren Wirkungsidentität von manchen Autoren behauptet wird. Da rein chemische Ionenreaktionen so rasch verlaufen, mithin auch die chemische Wirkung des Calciums, daß eine Beeinflussung der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit durch die Temperatur bisher nicht beobachtet werden konnte, mußte sich aus dem allfälligen Nachweis einer Temperaturabhängigkeit der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins im Sinne der van 't Hoff'schen Regel ein weiterer Anhaltspunkt dafür ergeben, daß Digitoxin- und Calciumwirkung am Herzen nicht identisch sind. Die Verhältnisse liegen aber hier bei dieser biologisch-chemischen Reaktion deshalb komplizierter, weil die Giftwirkung des Calciums, wie Hartmann<sup>2)</sup> gezeigt hat, analog wie diejenige vieler anderer Stoffe mit steigender Temperatur wächst, wahrscheinlich infolge Zunahme der »Empfindlichkeit« des Protoplasmas, gleichgültig, ob es sich um chemische oder um physikalische Prozesse handelt.

## II. Methodik.

Isoliertes Froshherz an Straub-Kanüle. Zur Verwendung gelangten ausschließlich männliche Winterfrösche (Oktober bis März) von *Rana temporaria*. Als Heizeinrichtung einfachster Art diente ein in die Herzkannüle eintauchender dicker Kupferdraht, der in beliebigem, je nach der gewünschten

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 130, S. 111.

2) O. Hartmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918, Bd. 170, S. 585.

Temperatur variierten Abstand von der Eintauchstelle in die Herzkanüle durch einen Bunsenbrenner erhitzt und so bei konstanter Temperatur gehalten werden konnte. Die Temperatur des Kanülinhaltes wurde durch ein gleichzeitig eingetauchtes Thermometer ständig kontrolliert.

Das Herz selbst wurde also nicht allseitig durch Eintauchen in eine entsprechend temperierte Flüssigkeit erwärmt, sondern nur indirekt von der Kanülenflüssigkeit aus. Die dieser Methode anhaftenden Versuchsfehler (vgl. Kanitz<sup>1)</sup>) wurden dadurch ausgeglichen, daß der Kanülinhalt (Ringerlösung oder Ringer ohne Calcium) mindestens 5—10 Minuten auf derjenigen Temperatur belassen wurde, bei der nachher das Digitoxin usw. zur Einwirkung gelangte. So hatte das Herz genügend Zeit, einerseits sich an die neuen Versuchsbedingungen anzupassen (Frequenz, Hubhöhe usw.), und andererseits die Temperatur der Kanülenflüssigkeit anzunehmen.

Daß die Methodik der Temperaturerhöhung des Herzens bzw. des Herzinhaltes von wesentlichem Einfluß auf die Temperaturbeeinflussung des Herzens, namentlich auf die Beeinflussung der Frequenz ist, ist nach den Untersuchungen von J. von Kries<sup>2)</sup>, H. E. Hering<sup>3)</sup> u. a. sehr einleuchtend.

J. von Kries zeigte, daß lokales Erwärmen der Sinusgegend des Froschherzens eine bedeutende Frequenzzunahme des Herzens bedingt, während lokalisiertes Erwärmen anderer Herzteile die Frequenz des Ventrikels und der Vorhöfe nicht oder nicht wesentlich beschleunigt. H. E. Hering zeigte dasselbe für das Säugetierherz: Bei lokalem Erwärmen der Einmündungsstelle der Vena cava superior (Sinusknoten) erfolgt Frequenzzunahme des ganzen Herzens, auch wenn die Temperatur des übrigen Herzens unverändert bleibt. Daß diese lokalisierte Erwärmung denselben Effekt am Tawaraschen Knoten (Atrioventrikularknoten) hat, wenn der Sinusknoten zerstört ist, haben Ganter und Zahn<sup>4)</sup> festgestellt (vgl. auch Brandenburg und Hoffmann<sup>5)</sup> und Mangold und Kato<sup>6)</sup>).

Bei der Straubschen Anordnung ist nach Amsler und Pick<sup>7)</sup> die Gegend des Atrioventrikularknotens bei bloßer Erwärmung des Kanülinhaltes dem Wärmereiz stärker ausgesetzt als der Sinus, der nur indirekt von der Temperatur erreicht wird und stets in unberechenbarer Weise der Abkühlung ausgesetzt ist. Dadurch erfolgt wahrscheinlich »Führung« des Gesamtherzens durch die Atrioventrikularzentren (Verlegung der Reizerzeugung vom Sinus in den Atrioventrikulartrichter).

In den Versuchen wurden Temperaturen von 14—32°C angewandt, also Temperaturen, welche das Lebensoptimum des isolierten Frosch-

1) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

2) J. v. Kries, Arch. f. Physiol. 1902, S. 477.

3) H. E. Hering, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1910, Bd. 136, S. 466.

4) G. Ganter und A. Zahn, Ebenda 1912, Bd. 145, S. 335. — A. Zahn, Ebenda 1913, Bd. 151, S. 247.

5) K. Brandenburg und P. Hoffmann, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 916.

6) E. Mangold und T. Kato, Ebenda 1914, Bd. 157, S. 1.

7) C. Amsler und E. P. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 84, S. 234.

herzens etwas nach oben überschreiten. Deshalb weichen auch die Versuchsergebnisse bei den höchsten angewandten Temperaturen ziemlich stark von den übrigen ab. Da das optimale Temperaturgebiet etwa zwischen 15—27° liegt, sind für die rechnerische Auswertung fast nur Versuche in diesem Temperaturbereich verwertet worden. Oberhalb 27° beginnt bereits die Zone des reversiblen Wärmestillstandes; so wurde besonders bei den Versuchen mit Ca-freiem Ringer mehrmals (reversibler) Wärmestillstand bei 27° beobachtet, in calciumhaltigem Ringer (= N.R.) erst von 32° an.

An Digitalissubstanzen verwendete ich Digitoxinum crist. puriss. (Cloetta) (Schmelzpunkt 252°) und Digitaligenin crist. puriss. (Schmelzpunkt 232°). Aus 1/1000igen Stammlösungen in 40%igem Alkohol wurden die in den Versuchen angewandten Verdünnungen jeweils frisch hergestellt.

### III. Einfluß der Temperatur auf die normale Funktion der Herzmuskelkontraktion.

Um möglichst alle störenden Faktoren auszuschalten, mußte zunächst experimentell festgestellt werden, in welcher Weise das nichtvergiftete, normalfunktionierende Herz bei der Straubsehen Versuchsanordnung durch die Temperatur beeinflusst wird, d. h. es mußte festgestellt werden, ob nicht der Vorgang der Herzmuskelkontraktion selbst zu denjenigen biologischen Prozessen gehört, welche eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der van 't Hoff'schen Regel aufweisen. Denn, wie allgemein bekannt, hat sich herausgestellt, daß hunderte von biologisch-chemischen Prozessen dieser Gesetzmäßigkeit folgen, also im Sinne der chemischen Reaktionskinetik zu verlaufen scheinen, wie dies besonders die kritische Monographie von Kanitz<sup>1)</sup> und die reichhaltige tabellarische Zusammenstellung von Przi Bram<sup>2)</sup> gezeigt haben (vgl. auch *Tabulae Biologicae* Bd. 2<sup>3)</sup>).

Die Beeinflussung biologischer, auf chemischen Reaktionen basierender Prozesse durch die Temperatur, von denen hier der Vorgang der Muskelkontraktion, speziell des Herzmuskels, kurz zu behandeln ist, geschieht in so vielgestaltiger Weise, daß der aus irgendeinem Geschehen, z. B. aus der Kontraktionsfrequenz errechnete T.K. oft nur einen Sammel faktor darstellt, der die verschiedenartigsten mit chemischen Reaktionen in Beziehung stehenden biologischen Vorgänge in sich vereinigt. Deshalb ist es auch keineswegs überraschend, wenn die aus biologischen Einzelvorgängen errechneten T.K. oft höher sind, als den normalen reaktionskinetischen Werten 2—3 entspricht. Daß aber trotzdem zahl-

1) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

2) H. Przi Bram, Temperatur und Temporatoren im Tierreiche. Wien 1923, F. Deuticke.

3) *Tabulae Biologicae* Bd. 2, S. 18. Berlin 1925, W. Junek.

reiche biologisch-chemische Prozesse »normale« T.K. aufweisen, spricht für die vielfache Anwendbarkeit der van 't Hoff'schen Regel auch dort, wo es sich nicht um die Verfolgung einfacher monomolekularer Reaktionen handelt, sondern um komplexe Vorgänge biologischer Art, bei denen gleichzeitig die Struktur- und Milieuverhältnisse mitzuberücksichtigen sind.

Zu diesen Vorgängen mit normalem T.K. ( $Q_{10} = 2-3$ ) gehört nach Bernstein<sup>1)</sup> auch die normale Muskeltätigkeit (Skelettmuskel) und analog besitzt der T.K. der Herztätigkeit nach J. Loeb<sup>2)</sup> diejenige Größenordnung, wie sie für chemische Reaktionen charakteristisch ist.

Aber gerade dieser T.K. der normalen Muskeltätigkeit basiert, wie Bernstein gezeigt hat, nicht auf einem einfachen Vorgang. Bernstein unterscheidet einen energetischen T.K., der von der Reaktionsgeschwindigkeit der chemischen Prozesse, welche sich bei der normalen Muskeltätigkeit abspielen, abhängig ist, der den Wert 1,5 hat, und einen T.K. der Reizleitung, der von Snyder<sup>3)</sup>, Ganter<sup>4)</sup> u. a. näher untersucht worden ist, und der Werte aufweist, die zwischen 1,84—2,28 liegen.

Dazu kommt nach Bernstein aber noch der T.K. der physikalischen Muskelenergie, der einen negativen Wert hat von der Größenordnung  $Q_{10} = 0,17$ . Daraus schließt Bernstein, daß der bei der Muskelkontraktion sich abspielende physikalisch-chemische Prozeß nicht, wie vielfach angenommen wird, auf einem Quellungsvorgang beruhen kann, weil Quellungsvorgänge einen positiven T.K. aufweisen. Nach Bernstein wird der Vorgang der Muskelkontraktion wahrscheinlich von Oberflächenenergien beherrscht, da die Kräfte der Oberflächenaktivität ebenfalls einen negativen T.K. aufweisen. Eine Entscheidung darüber, was für Kräfte physikalisch-chemischer Art, abgesehen von den rein chemischen Prozessen, der normalen Muskelfunktion zugrunde liegen, ist nach dem heutigen Stand der Dinge nicht definitiv zu entscheiden (vgl. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 8, I. Teil. Berlin 1926, J. Springer).

Im folgenden seien zunächst die Beziehungen zwischen Temperatur und temperaturabhängigen Muskelvorgängen auf Grund der Literatur und eigener Versuche kurz dargestellt. Als diejenigen Faktoren, welche

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 122, S. 129.

2) J. Loeb und E. F. Ewald, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 58, S. 177.

3) Ch. D. Snyder, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912, Bd. 14, S. 268.

4) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 145, S. 335.

hauptsächlich temperaturabhängig sind und deshalb auf einen am Muskel sich abspielenden pharmakologischen Vorgang einen Einfluß ausüben können, kommen am Herzen vor allem die Schlagfolge (Reizfrequenz) und die Hubhöhe (Kontraktionsvorgang) in Betracht, zwei Faktoren, die wahrscheinlich ganz unabhängig voneinander und die in entgegengesetztem Sinn durch thermische Einwirkungen beeinflußt werden. Es handelt sich also mit anderen Worten um die Frage, ob die Temperaturbeeinflussung der Erregungsreize (im positiven Sinne) und der Kontraktilität (im negativen Sinne) den Ablauf der Digttoxingergiftung bei der angegebenen Versuchsanordnung wesentlich modifizieren könne.

Dauer und Schnelligkeit der Erwärmung haben, wie ich an eigenen Untersuchungen bestätigen konnte, ebenfalls einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Höhe der Stillstandstemperatur: Je schneller die Erwärmung erfolgt, um so rascher, aber auch bei um so höherer Temperatur tritt der Stillstand ein, während umgekehrt bei langsamem Erwärmen der reversible Wärmestillstand schon bei erheblich tieferer Temperatur eintritt. Schon Unger<sup>1)</sup> hat auf diesen Unterschied hingewiesen und ihn dahin interpretiert, daß der plötzlich eintretende Stillstand durch Schädigung der reizleitenden Elemente bedingt sei, der langsam eintretende Stillstand durch primäres Versagen der Kontraktionsfähigkeit der Muskelelemente; eine Erklärung, welche Mangold und Kitamura<sup>2)</sup>, Mangold<sup>3)</sup>, Kitamura<sup>4)</sup> und Fumisato<sup>5)</sup> in neueren Untersuchungen bestätigen. Wie Mangold<sup>6)</sup> neuerdings zeigte, tritt bei marinen Dekapoden (Cancer, Carcinus) der reversible (allmähliche) Wärmestillstand erst bei 45—46° C ein!

Daß trotz der Temperaturschädigung die elektrische und mechanische Erregbarkeit des Herzmuskels erhalten bleibt, geht aus den Untersuchungen von Amsler und Pick<sup>7)</sup> hervor. Auch ich konnte bei meinen Versuchen beobachten, daß das in diastolischem Wärmestillstand verharrende Herz auf mechanische Reize noch anspricht. Amsler und Pick stellten weiterhin fest, daß nicht der Reizbildungsort, sondern das Reizleitungssystem der temperaturempfindlichste Punkt des Herzens

1) R. Unger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 149, S. 364.

2) E. Mangold und N. Kitamura, Ebenda 1923, Bd. 201, S. 117.

3) E. Mangold, Ebenda 1923, Bd. 200, S. 327.

4) N. Kitamura, Ebenda 1923, Bd. 199, S. 145.

5) J. Fumisato, Ebenda 1926, Bd. 211, S. 213 und 224.

6) E. Mangold, Zeitschr. f. vergl. Physiol. 1926, Bd. 3, S. 512.

7) C. Amsler und E. P. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 84, S. 234.

ist, daß also in den meisten Fällen der diastolische Ventrikelstillstand durch die reversible Funktionsstörung des Reizleitungssystems bedingt wird, während Sinus und Vorhöfe oft noch weiter schlagen, was ich an eigenen Versuchen ebenfalls bestätigen konnte.

Amsler und Pick<sup>1)</sup> haben in interessanter Weise ihre Untersuchungen am isolierten Froschherzen auch auf die Wirkung anderer physikalischer Agenzien, nämlich auf die Wirkung von Fluoreszenzstrahlen ausgedehnt und dabei die Feststellung gemacht, daß analog wie bei der Temperaturwirkung ein reversibler Strahlungsstillstand eintritt, der vor allem durch Versagen der Reizleitung bedingt ist.

Die Temperaturbeeinflussung pharmakologischer Prozesse am Herzsubstrat kann also nur dann zu einem eindeutigen Resultat führen, wenn die Versuche in einem Temperaturintervall vorgenommen werden, in welchem weder reversible noch irreversible Schädigungen des biologischen Substrats zu erwarten sind.

Eine weitere Schwierigkeit für das Erfassen konstanter, gesetzmäßiger Beziehungen zwischen Temperatureinwirkung und biologischem Prozeß liegt darin, daß auch in diesem beschränkten Temperaturbereich die Bedingungen nicht geradlinig gleichartig sind, sondern es bestehen Temperaturzonen, welche optimale Lebensbedingungen darstellen mit entsprechend optimaler Leistungsfähigkeit der Organfunktionen, analog wie für Fermentreaktionen ein Temperaturoptimum besteht, mit maximaler Ausnutzung. Aber gerade viele Fermentreaktionen verlaufen, wie Euler<sup>2)</sup> u. a. gezeigt haben, nach der van 't Hoff'schen Regel. Nach Euler liegt der T.K. vieler Fermentreaktionen zwischen 1,8 und 2,2. Das gilt auch für heterogene Systeme, z. B. für das System Zucker/lebende Hefezellen, also für analoge Verhältnisse, wie wir sie in der lebenden Zelle ganz allgemein antreffen.

Bei welcher Temperatur die schädigende Wirkung im Einzelfalle beginnt, läßt sich natürlich nicht genau feststellen; eine sichtbare funktionell schädigende Wirkung macht sich am Herzen durch bedeutende Abnahme der Hubhöhe und durch diastolischen reversiblen Wärmestillstand bemerkbar, wie ich ihn am isolierten Froschherzen gelegentlich schon bei 26° bemerken konnte.

Ich gehe nun dazu über, einzelne Faktoren der normalen Herz-tätigkeit, welche eine Temperaturbeeinflussung aufweisen können, kurz

---

1) C. Amsler und E. P. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1917, Bd. 82, S. 85.

2) H. v. Euler, Enzyme und Co-Enzyme als Ziele und Werkzeuge der chemischen Forschung. Stuttgart 1926, F. Enke.

zu besprechen und beginne mit dem Faktor der Frequenz (Schlagfolge) des Herzens im Zusammenhang mit der thermischen Beeinflussung der Reizleitung.

### 1. Einfluß der Temperatur auf die Frequenz.

Nach Kanitz<sup>1)</sup> stimmt die van 't Hoff'sche Regel in ihrer Anwendung auf die thermische Beeinflussung der Schlagfolge fast für die Herzen aller Tierklassen annähernd in einem bestimmten Temperaturbereich (Warmblüter 20—40°, Kaltblüter 0—35°). Damit scheint bewiesen, daß die Ursprungsreize irgendwie chemisch reguliert werden, was nach den Untersuchungen von Haberlandt<sup>2)</sup>, Demoor<sup>3)</sup>, O. Loewi<sup>4)</sup> u. a. über die Beeinflussung der Reizerzeugung und Reizleitung des Herzens durch Hormone nicht mehr überraschend ist.

Wenn wir die Resultate der verschiedenen Untersucher vergleichen, sehen wir allerdings, daß sie ziemlich stark variieren, daß aber immerhin die T.K. im allgemeinen in der Größenordnung der  $Q_{10}$ -Werte chemischer Reaktionen liegen. So fand schon Langendorff<sup>5)</sup> am gereizten Froschventrikel als T.K. der Frequenz Werte zwischen 1,50—2,67, am ganzen Herzen  $Q_{10} = 2,52$ . Cyon<sup>6)</sup> fand stark schwankende Werte zwischen 1,33—4,47, Snyder<sup>7)</sup> zwischen 1,66—3,17, während nach den Versuchen von Clark<sup>8)</sup> und Weizsäcker<sup>9)</sup> am isolierten, automatisch gereizten Ventrikel relativ konstante Werte von etwa 2 gefunden wurden. Gellhorn<sup>10)</sup> untersuchte den T.K. der Frequenz am Froschherzstreifen und fand Werte zwischen 2—3 (Mittel 2,55); auch er fand große Schwankungen (vgl. auch Mangold<sup>11)</sup> und Potonié<sup>12)</sup>).

1) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

2) L. Haberlandt, *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 1924, Bd. 26, S. 512. — Derselbe, *Das Hormon der Herzbewegung*. Berlin 1927, Urban & Schwarzenberg. — Derselbe, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1926, Bd. 212, S. 587. — Derselbe, *Ergebn. d. Physiol.* 1926, Bd. 25, S. 86.

3) J. Demoor, *Cpt. rend. de séances de la soc. de biol.* 1924, Bd. 91, S. 90.

4) O. Loewi, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1921, Bd. 189, S. 239; 1922, Bd. 193, S. 201; 1924, Bd. 203, S. 408; 1924, Bd. 204, S. 361, 629 usw.

5) O. Langendorff, *Arch. f. Physiol.* 1884, Suppl. zu Bd. 33. — Derselbe, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1897, Bd. 66, S. 355.

6) E. v. Cyon, *Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. f. d. Jahr* 1886.

7) *Zeitschr. f. allg. Physiol.* 1912, Bd. 14, S. 268.

8) A. J. Clark, *Journ. of physiol.* 1920, Bd. 54.

9) V. v. Weizsäcker, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1913, Bd. 72, S. 282.

10) E. Gellhorn, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1924, Bd. 203, S. 141.

11) E. Mangold, *Zeitschr. f. vergl. Physiol.* 1926, Bd. 3, S. 521.

12) H. Potonié, *Ebenda* 1926, Bd. 3, S. 528.

In eigenen Versuchen stellte ich, zum Teil in Übereinstimmung mit Cyon<sup>1)</sup>, Amsler und Pick<sup>2)</sup>, Gellhorn<sup>3)</sup> fest, daß der Einfluß der Temperatur auf die Schlagfrequenz sehr ungleich ist. Im allgemeinen erwies sich der Temperatureinfluß als sehr klein (vgl. Tabelle 1), was offenbar mit der Versuchsanordnung (Straub-Kaniüle) im Zusammenhang steht, da bei dieser Versuchsanordnung der Sinus nicht oder nur zufällig miterwärmt wird, so daß die Zahl der Ursprungsreize mehr oder weniger die gleiche bleibt, wie bei der Anfangstemperatur (Zimmertemperatur). Es gab aber eine Anzahl Herzen (etwa  $\frac{1}{3}$ ), bei denen eine Temperaturabhängigkeit annähernd im Sinne der van 't Hoff'schen Regel bestand, wie nachstehende Tabelle 2 zeigt. Immerhin sind auch hier die  $Q_{10}$ -Werte relativ klein, kein einziger erreicht den Wert 2. Daß gelegentlich eine Temperaturabhängigkeit annähernd im Sinne der van 't Hoff'schen Regel zu bestehen scheint, ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei der Straub'schen Versuchsanordnung gelegentlich der Tawarasche Knoten miterwärmt wird (vgl. Ganter und Zahn<sup>4)</sup>), so daß dann dieser nach der Vorstellung von Amsler und Pick<sup>2)</sup> die »Führung« des ganzen Herzens übernimmt. Das scheint aber nur in einem kleinen Teil der Versuche zu geschehen; in der Mehrzahl der Fälle blieb die Frequenz fast oder ganz unbeeinflußt.

Tabelle 1.

Einfluß der Temperatur auf die Frequenz des isolierten Froschherzens.  
 $t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $v_1$  und  $v_2$  = Frequenz bei den Temperaturen  $t_1$  und  $t_2$   
 $Q_{10}$  = Temperaturkoeffizient der Herzfrequenz.

In Normalringer							In Ca-freiem Ringer						
$t_1$	$t_2$	$t_2-t_1$	$v_1$	$v_2$	$v_2-v_1$	$Q_{10}$	$t_1$	$t_2$	$t_2-t_1$	$v_1$	$v_2$	$v_2-v_1$	$Q_{10}$
17	21	4	45	45	0	—	17	21	4	38	38	0	—
18	22	4	42	46	4	1,25	18	25	7	37	43	6	1,24
17	21	4	24	26	2	1,22	18	25	7	34	38	4	1,17
17	22	5	25	28	3	1,25	17	26	9	32	36	4	1,13
15	21	6	32	36	4	1,21	17	26	9	30	36	6	1,22
18	28	10	38	38	0	—	18	29	11	38	34	-4	-1,10
16	29	13	28	34	6	1,01	17	29	12	19	22	3	1,13
15	28	13	32	28	-4	-1,16	17	29	12	28	28	0	—
17	32	15	54	62	8	1,09	17	29	12	34	38	4	1,09
							17	29	12	38	39	1	1,02
							17	29	12	32	32	0	—
							18	32	14	32	32	0	—

1) E. v. Cyon, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. f. d. Jahr 1886.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1919, Bd. 84, S. 234.

3) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 203, S. 141.

4) Ebenda 1912, Bd. 145, S. 335.

Die Straubsche Versuchsanordnung bietet aus diesem Grunde denkbar günstige Bedingungen für die Untersuchung der Abhängigkeit des digitalisvergifteten Froschherzens von der Temperatur. Denn die Temperaturbeeinflussung der Frequenz des normalen Herzens ist so minimal, daß eine Temperaturfrequenz-Beziehung im Sinne der van 't Hoff'schen Regel gar nicht in Frage kommt. Nur bei höherer Temperatur (29—32°) erfolgte in den Versuchen manchmal eine erheblichere Frequenzsteigerung, die aber auf die Beschleunigung der Digitoxinwirkung keinen nennenswerten Einfluß ausübte (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 2.

Einfluß der Temperatur auf die Frequenz des isolierten Froschherzens bei höherer Temperatur (höhere  $Q_{10}$ -Werte).

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $v_1$  und  $v_2$  = Frequenz bei Temperatur  $t_1$  und  $t_2$ .  
 $Q_{10}$  = T.K. der Frequenz.

In Normalringer							In Ca-freiem Ringer						
$t_1$	$t_2$	$t_2-t_1$	$v_1$	$v_2$	$v_2-v_1$	$Q_{10}$	$t_1$	$t_2$	$t_2-t_1$	$v_1$	$v_2$	$v_2-v_1$	$Q_{10}$
17,5	26	8,5	24	34	10	1,77	17	29	12	34	52	18	1,42
17,0	25	8,0	20	32	12	1,80	15	28	13	28	48	20	1,51
19,0	32	13,0	30	50	20	1,48	17	31	14	50	86	36	1,47
16,0	26	10,0	32	48	16	1,50	16	32	16	28	38	10	1,21
16,0	26	10,0	30	40	10	1,33	16	29	13	30	50	20	1,48
18,0	29	11,0	30	50	20	1,66	17	32	15	42	58	16	1,24
17,0	29	12,0	35	52	17	1,39	18	31	13	26	58	32	1,84

Aus Tabelle 1 und 2 ist ferner ersichtlich, daß die Temperaturbeeinflussung der Frequenz im Normalringer und im Ca-freiem Ringer ganz gleichartig verläuft; auch in Ca-freiem Ringer ist entweder der Einfluß minimal oder fehlt ganz, oder dann erhält man  $Q_{10}$ -Werte, die mit den niedersten Werten von Langendorff, Cyon, Snyder ( $Q_{10}=1,33-1,6$ ; vgl. S. 55) übereinstimmen.

J. J. Bouckaert, J. P. Bouckaert und Noyons<sup>1)</sup> erhielten für den T.K. der Frequenz am isolierten Froschherzen in Normalringer und Ca-armem Ringer im Temperaturbereich von 20—30° ebenfalls Werte von  $Q_{10}=1,44-1,7$ ; dagegen bekamen sie stark abweichende Werte bei tiefen Temperaturen (0—10°), mit weitgehender Abhängigkeit vom Ca- und K-Gehalt der Ringerlösung.

1) J. J. Bouckaert, J. P. Bouckaert und A. K. Noyons, Arch. internat. de physiol. 1922, Bd. 19, S. 160.

Nach Zwaardemaker und Zeehuisen<sup>1)</sup> hat jedes Herz eine individuelle optimale Frequenz, die außer von der Temperatur innerhalb des Balancierungsgebietes (Ionenantagonismus) auch noch bestimmt wird durch den Kaliumgehalt der Nährlösung und durch die Dauer des Versuches. Bei Temperaturherabsetzung kann die Frequenzabnahme durch Zusatz von geringen Mengen KCl kompensiert werden. Da in den eigenen Versuchen der K-Gehalt überall gleich gehalten wurde und da es sich um ganz kurzfristige Versuche handelt, kommt als Faktor für die Frequenzänderung ausschließlich die Temperatur in Frage.

Die Versuche zeigen also, daß bei der Straubschen Anordnung eine Temperaturabhängigkeit der Frequenz in den meisten Fällen nicht besteht oder ganz minimal ist. Daß dieses Resultat nicht etwa auf einer mangelhaften Erwärmung des Herzens beruht, zeigen die weiter unten (S. 63) besprochenen Digitalisversuche, bei denen eine Temperaturabhängigkeit auf deutlichste zu erkennen ist.

Da die Reizleitungsorgane, wie wir bereits gesehen haben, am temperaturempfindlichsten sind, ist zu erwarten, daß eine ausgesprochene Temperaturabhängigkeit der Reizleitungsgeschwindigkeit besteht. Das ist in der Tat der Fall; wie die Versuche von Fumisato<sup>2)</sup>, Mangold<sup>3)</sup>, Amsler und Pick<sup>4)</sup>, Gellhorn<sup>5)</sup>, Snyder<sup>6)</sup> u. a. zeigen, liegt der T.K. der Reizleitung zwischen 2—3, also im Bereich chemischer Reaktionsbeschleunigungen.

Nach Fumisato<sup>2)</sup> ist der Temperatureinfluß auf die Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel beim Reptilien- und Amphibienherzen zwischen 5—20° konstant, der T.K. beträgt im Mittel 1,8.

Amsler und Pick<sup>4)</sup> zeigten aber neuerdings, daß die Reizleitungsgeschwindigkeit des nach Straub isolierten Froschherzens beim Erwärmen nur von innen proportional der Frequenzzunahme wächst und umgekehrt bei Abkühlung entsprechend abnimmt, und zwar stellten sie eine geradlinige Abhängigkeit der Reizleitungsgeschwindigkeit von der Temperatur fest, wobei der T.K. in Übereinstimmung mit der van 't Hoff'schen Regel den Wert 2—3 hat. Diese Resultate zeigen

---

1) E. Zwaardemaker und E. Zeehuisen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 204, S. 144.

2) I. Fumisato, Ebenda 1924, Bd. 202, S. 308.

3) Ebenda 1923, Bd. 201, S. 117.

4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 84, S. 234.

5) E. Gellhorn, Neuere Ergebnisse d. Physiologie. Leipzig 1926, F.C.W. Vogel.

6) Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912, Bd. 14, S. 268.

übrigens gute Übereinstimmung mit den Resultaten von Snyder<sup>1)</sup> und Ganter<sup>2)</sup> über die Temperaturabhängigkeit der Erregungsleitung am motorischen Froschnerven. Aus der Gültigkeit der van 't Hoff'schen Regel für die Reizleitung schließen Amsler und Pick, daß auch bei der Reizleitung chemische Prozesse beteiligt sind.

Aus den Versuchen von Amsler und Pick<sup>3)</sup> geht also hervor, daß die Reizleitung nur dann von der Temperatur beeinflußt wird, wenn gleichzeitig die Frequenz (Reizerzeugung) dieselbe Temperaturabhängigkeit aufweist. Da bei meinen Versuchen ein wesentlicher Temperatureinfluß auf die Frequenz des isoliert schlagenden Froschherzens in den meisten Fällen nicht bestand, kommt auch eine erhebliche Beeinflussung der Reizleitung nicht in Frage. In den eigenen Versuchen wurde übrigens keine Entscheidung darüber getroffen, ob die geringfügige thermische Frequenzbeschleunigung auf die Reizerzeugung oder die Reizleitung zu beziehen sei.

Diese Verhältnisse machen es sehr unwahrscheinlich, daß bei der beschriebenen Versuchsanordnung der Prozeß der Digitalisvergiftung durch die sonst von vielen Seiten festgestellte Temperaturabhängigkeit der Frequenz (Reizerzeugung oder Reizleitung) wesentlich beeinflußt wird.

Wenn wir die Resultate nochmals kurz überblicken, ist festzustellen, daß im allgemeinen die Frequenz-Temperaturbeziehung am isolierten Froschherzen der van 't Hoff'schen Regel folgt, daß sie aber oft inkonstant ist und vor allem, daß sie stark von der angewandten Methodik abhängt. Die Straubsche Versuchsanordnung bietet besonders günstige Bedingungen für die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit pharmakologischer Prozesse, weil hier der Temperatureinfluß auf die Frequenz (Reizerzeugung und Reizleitung) im allgemeinen klein ist, so daß störende Superpositionen verschiedener temperaturabhängiger Prozesse, die sich durch einen abnorm hohen T.K. kenntlich machen würden, wenigstens von dieser Seite nicht zu befürchten sind.

Daß aber unter physiologischeren Bedingungen die Frequenz-Temperaturbeziehung der van 't Hoff'schen Regel folgt, ist schon deshalb anzunehmen, weil nach Clark<sup>4)</sup> die Frequenz aller rhythmischen Vorgänge direkt vom Stoffwechsel des betreffenden Organs, hier des Herzens, also von rein chemischen Prozessen abhängt.

1) Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912, Bd. 14, S. 268.

2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 145, S. 335.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 84, S. 234.

4) A. J. Clark, Comparative physiology of the heart. Cambridge 1927.

## 2. Einfluß der Temperatur auf die Kontraktionsgröße.

Mit zunehmender Temperatur nimmt am unvergifteten Herzmuskel bei langsamem Erwärmen die Kontraktionsgröße (Hubhöhe) sukzessive ab, bis schließlich bei einer bestimmten, individuell sehr verschiedenen Temperatur der reversible Wärmestillstand eintritt. Nach Eckstein<sup>1)</sup> besteht aber, im Gegensatz zur thermischen Frequenzbeeinflussung des isolierten Ventrikels (vgl. Weizsäcker<sup>2)</sup> u. a.) keine Abhängigkeit der Hubhöhe von der Temperatur im Sinne der van 't Hoff'schen Regel. Eine solche ist auch aus theoretischen Gründen (Temperaturabhängigkeit der Amplitude eines elastischen Vorganges im Sinne der chemischen Reaktionskinetik!) nicht zu erwarten. Die Abnahme der Hubhöhe ist nach Eckstein durch eine »Funktionsänderung« des Kontraktionsvorganges bedingt, die nicht chemischer Natur ist. Danach scheinen also zwischen Frequenz und Hubhöhe keine direkten Beziehungen zu bestehen, sondern wir haben es mit zwei Prozessen zu tun, von denen jeder für sich unabhängig durch die Temperatur beeinflußt werden kann. Im Gegensatz dazu nimmt allerdings Gellhorn<sup>3)</sup> auf Grund von Versuchen am Frosehherzstreifen an, daß die Temperatur-Kontraktilitätskurve durch die Temperatur-Frequenzkurve zwangsläufig bestimmt ist. Die Methodik scheint auch hier eine ausschlaggebende Rolle zu spielen.

Die Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Hubhöhe des Herzmuskels erscheint deshalb besonders wichtig, weil bei der Digitoxinvergiftung die Hubhöhe nach vorübergehender Steigerung im therapeutischen Stadium ebenfalls abnimmt und schließlich null wird. Sowohl die thermische Beeinflussung als die Digitoxinvergiftung bewirken also eine Störung des Kontraktionsablaufes, aber in ganz verschiedener Richtung: bei der am unvergifteten Herzen durch Temperatursteigerung hervorgerufenen Abnahme der systolischen Hubhöhe handelt es sich um eine durch Wärmeschädigung kontraktiler Elemente bedingte Abnahme der Kontraktilität der Herzmuskels (Änderung des Dispersitätsgrades?), die reversibel ist, und die nach Eckstein<sup>1)</sup> nur auf einer funktionellen Änderung des Kontraktionsvorganges beruht. Bei der Digitoxinvergiftung dagegen haben wir eine Abnahme der Hubhöhe durch sukzessive steigenden Tonus (Ansteigen der Fußpunkte), also eine ganz andersartige Beeinträchtigung des Kontraktionsvorganges, die wahrscheinlich durch

1) A. Eckstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 183, S. 40.

2) V. v. Weizsäcker, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1913, Bd. 72, S. 282.

3) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 203, S. 141.

einen Quellungsvorgang hervorgerufen wird und irreversibel ist (vgl. Schott<sup>1</sup>).

Es fragt sich nun, ob die durch Temperatursteigerung am unvergifteten Herzen bedingte reversible Abnahme der Hubhöhe so bedeutend ist, daß sie auf den Vorgang der Digitoxinvergiftung, speziell auf die irreversible Tonuszunahme, in beschleunigendem Sinne einzuwirken vermag. Im folgenden gebe ich eine auf etwa 100 Versuchen basierende summarische Tabelle wieder (Tabelle 3), in welcher die jeweilige Änderung der Hubhöhe am normalen isolierten Froschherzen in verschiedenen Temperaturintervallen verzeichnet ist.

Tabelle 3.

Einfluß der Temperatur auf die Hubhöhe<sup>2</sup>) des normalen isolierten Froschherzens.

Temperaturzunahme im Temperatur- intervall von 14—32° um Grad	Abnahme der Hubhöhe in mm (totale Hubhöhe = 9—20 mm)	Abnahme der Hubhöhe in mm pro 1°	Zunahme der Hubhöhe in mm (totale Hubhöhe = 9—20 mm)	Zunahme der Hubhöhe in mm pro 1°
4—6	0—4,0	0—1,0	0—2,5	0—0,62
7—10	0—6,0	0—0,87	0—6,0	0—0,87
11—13	0—5,5	0—0,42	0—2,0	0—0,18
14—16	0—1,0	0—0,07	0—3,0	0—0,21

Aus Tabelle 3 geht eindeutig hervor, daß die Hubhöhe durch die Temperatur außerordentlich variabel beeinflußt wird, und zwar zeigt sich mit steigender Temperatur nicht nur eine Abnahme, wie zu erwarten, sondern fast ebensooft eine Zunahme der Hubhöhe. In vielen Fällen fehlt eine Beeinflussung der Hubhöhe überhaupt vollständig. Im großen ganzen ist die Hubhöhe wenig abhängig von Änderungen der Temperatur; so zeigte sich z. B. in den Versuchen, daß bei einer Temperatursteigerung um 14—16° die Änderungen der Hubhöhe kleiner waren, als bei einer Temperaturzunahme von bloß 4—6°.

Von wesentlichem Einfluß ist die Dauer der Temperatureinwirkung: Im Beginn derselben besteht oft eine Zunahme der Hubhöhe, später eine Abnahme. Deshalb wurde bei allen Versuchen so lange gewartet (5—10 Minuten), bis die Hubhöhe konstante Werte zeigte.

1) A. Schott, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 114, S. 32.

2) Als Hubhöhenwerte figurieren überall die am Kymographion registrierten Hebelausschläge. Die durch die Hebelübertragung bewirkte Vergrößerung war in allen Versuchen dieselbe.

Aus dem Vergleich von thermischer Beeinflussung der Frequenz einerseits, der Hubhöhe andererseits, ergibt sich ferner, daß bei der angegebenen Versuchsanordnung von einem Parallelismus in der Temperaturbeeinflussung von Frequenz und Hubhöhe derart, daß bei starker Frequenzzunahme die Hubhöhe wenig beeinflußt wird und umgekehrt, nicht die Rede sein kann. Im Gegenteil geht aus den Versuchen hervor, daß die beiden Hauptfaktoren der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens, Frequenz und Hubhöhe an einem und demselben Herzen durch die Temperatursteigerung sehr ungleich betroffen werden. Diese Diskrepanz ist wohl darauf zurückzuführen, daß die den Erscheinungen zugrunde liegenden Funktionen, nämlich Reizerzeugung und Reizleitung einerseits, Kontraktilität der Muskelfasern andererseits, weitgehend unabhängig voneinander sind. Diese Tatsache läßt es auch gerechtfertigt erscheinen, daß die thermische Beeinflussung von Frequenz und Hubhöhe experimentell getrennt untersucht werden.

Auf Grund der Versuche über die Temperaturabhängigkeit von Frequenz und Kontraktilität am unvergifteten isolierten Froschherzen gelange ich also zu dem Schluß, daß diese beiden Faktoren bei der angegebenen Versuchsanordnung keinen erheblichen Einfluß auf die Temperaturabhängigkeit der Digitaliswirkung auszuüben vermögen. Falls sich also bei der Digitalisvergiftung des isolierten Froschherzens durch Temperaturänderung eine wesentliche Beeinflussung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins bzw. des Digitaligenins zeigt, ist dieselbe weder auf thermische Beeinflussung der Hubhöhe, noch der Frequenz, als den wesentlichsten Faktoren der Arbeitsleistung des Herzens, sondern auf eine Beeinflussung des Vergiftungsprozesses selbst durch die Temperatur, zurückzuführen.

Damit haben wir die Grundlage geschaffen zur isolierten Betrachtung der Temperaturabhängigkeit der uns hier interessierenden pharmakologisch-toxischen Prozesse der Digitalis-, speziell der Digitoxin- und Digitaligeninvergiftung des isolierten Froschherzens. Daß mit dieser Kontrolle der Arbeitsleistung des Herzens (Frequenz und Hubhöhe) bei verschiedenen Temperaturen (bei Straubscher Versuchsanordnung) nicht alle Faktoren ausgeschaltet worden sind, welche eine Beeinflussung der Digitoxinwirkung durch das biologische Substrat bedingen können, ist wohl selbstverständlich. Ich verweise da nur auf die Möglichkeit der erhöhten Irritabilität des Substrates bei erhöhter Temperatur und damit erhöhter Giftempfindlichkeit, unabhängig von größerer Aktivität des Digitoxins bei erhöhter Temperatur, analog wie Hartmann<sup>1)</sup> er-

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918, Bd. 170, S. 585.

höhte Giftempfindlichkeit des Froschherzens für die verschiedensten Substanzen bei erhöhter Temperatur unabhängig von der Konzentration, d. h. trotz gleichbleibender Konzentration der Giftlösung, fand. Trotzdem halte ich nach den vorausgehenden Resultaten bei kritischer Verwertung derselben den Versuch für berechtigt, durch Bestimmung des T.K. der Digitoxinvergiftung am isolierten Froschherzen festzustellen, ob eine Temperaturabhängigkeit der Digitoxinwirkung im Sinne der chemischen Reaktionskinetik nach van 't Hoff besteht.

#### IV. Die Temperaturabhängigkeit der Digitaliswirkung am isolierten Froschherzen.

##### 1. Digitoxin.

Wie einleitend gesagt wurde, kommen vor allem die Phasen der Giftfixation und der Giftwirkung am biologischen Substrat als solche in Frage, bei denen chemische Reaktionen mit im Spiele sein können, bei denen wir also eine Temperaturabhängigkeit im Sinne der van 't Hoff'schen Regel vermuten dürfen. Ich werde im folgenden diese beiden Phasen getrennt besprechen und beginne mit der Fixationsphase des Digitoxins (II. Phase).

##### a) Beeinflussung des Fixationsstadiums (II. Phase der Digitoxinvergiftung) durch die Temperatur.

Wie ich a. a. O.<sup>1)</sup> gezeigt habe, beginnt die Phase der Giftfixation am biologischen Substrat mit einer sogenannten Latenzphase, d. h. die Fixation erfolgt zunächst, ohne daß sofort eine sichtbare Giftwirkung eintritt. Die Dauer dieser Latenzphase variiert mit der Konzentration; sie beträgt z. B. für Digitoxinlösungen 1 : 50—200000 im Normalringer bei Temperaturen zwischen 16° und 18° 1—4 Minuten. Sie ist aber nicht identisch mit der totalen Fixationszeit, sondern stellt nur den Beginn (zeitlich etwa  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ ) derselben dar; denn die gesamte Fixationszeit beträgt bei den erwähnten Konzentrationen 3—4 bis 12—16 Minuten. Da Proportionalität besteht zwischen Konzentration und Fixationszeit einerseits, Latenzzeit und Konzentration andererseits, können wir die Latenzphase als Maß der Fixationsgeschwindigkeit bei verschiedenen Temperaturen benutzen. Es stellt sich also das Problem in folgender Form: Ist der T.K. der Latenzzeit von der Größenordnung der T.K. chemischer Reaktionen, d. h. hat  $Q_{10}$  den Wert 2—3?

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 130, S. 111.

Tabelle 4 soll diese Verhältnisse illustrieren; sie stützt sich im wesentlichen auf die nach Formel (1) für die Latenzzeit bei verschiedenen Temperaturen errechneten Werte.

Tabelle 4.

Temperaturkoeffizienten der Latenzzeit (Fixationszeit) des Digitoxins.  
 $t^0$  = Temperatur.  $Q_{10}$  = Temperaturkoeffizient der Latenzzeit.

Konzentration	Digitoxin					
	in Normalringer			in Ca-freiem Ringer		
	$t^0$	Latenzzeit in Sekunden	$Q_{10}$	$t^0$	Latenzzeit in Sekunden	$Q_{10}$
1: 50 000	16—18	60	} 2,30	16—18	72	} 3,50
	20—21	42		29	16	
1: 100 000	16—18	120	} 3,83	29	24	} 2,57
	29	24		32	18	
1: 200 000	20—21	240	} 2,32	26	30	} 2,13
	26	150		29	24	

Wie Tabelle 4 zeigt, liegen die  $Q_{10}$ -Werte der Latenzzeit (Fixationszeit) zwischen 2—3, haben also dieselbe Größenordnung wie die T.K. chemischer Reaktionen. Nur ein einziger Wert geht bis 3,8, ein Vorkommnis, das bei der relativ großen Inkonstanz derartiger biologischer Reaktionen und den großen individuellen Schwankungen nicht sehr überraschend ist. (Vgl. Przi Bram<sup>1)</sup>, Kanitz<sup>2)</sup> und Tabulae Biologicae<sup>3)</sup>.) Deshalb kann als wahrscheinlich angenommen werden, daß die durch Temperatursteigerung bewirkte Aktivierung des Fixationsprozesses am biologischen Substrat im Sinne der van 't Hoff'schen Regel erfolgt. Daraus darf wohl der Schluß gezogen werden, daß die Fixation des Digitoxins am Herzsubstrat auf dem Wege chemischer Bindung vor sich geht, oder zum mindesten, daß dieser Fixationsvorgang von einem chemischen Prozeß begleitet wird.

Da die Latenzzeit bei den einzelnen Versuchen ziemlich stark variiert, ist es verständlich, daß auch die T.K. der Latenzzeit eine gewisse Variationsbreite aufweisen. Immerhin ist aus den  $Q_{10}$ -Werten der Tabelle zu ersehen, daß alle Werte  $> 2$  sind, was im Sinne einer chemischen Reaktionsbeschleunigung spricht (Exponentialgesetz). Des weiteren geht aus der Tabelle hervor, daß der Prozeß der Digitoxin-

1) H. Przi Bram, Temperatur und Temperaturen im Tierreich.

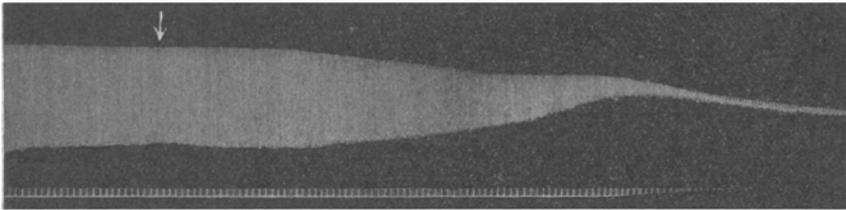
2) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915.

3) Tabulae Biologicae Bd. 2, S. 18. Berlin 1925, W. Junk.

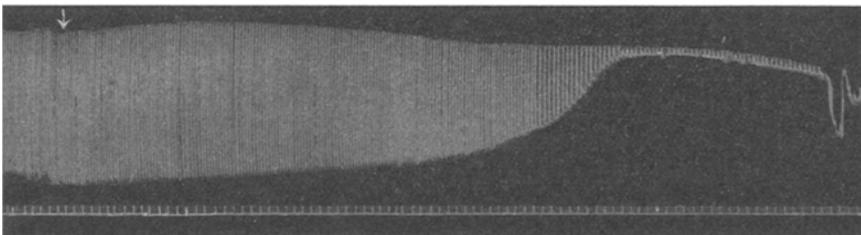
fixation in gleichem Maße thermisch aktiviert wird, ob das Digitoxin in einem Ca-haltigen (Normalringer) oder in einem (praktisch) Ca-freien Milieu zur Einwirkung gelangt. Diese Tatsache bestätigt die Auffassung, daß der Prozeß der Digitoxinfixation am biologischen Substrat durch die gleichzeitige Gegenwart oder Abwesenheit von Calcium nicht wesentlich beeinflußt wird.

b) Einfluß der Temperatur auf das Wirkungsstadium  
(III. Phase) der Digitoxinwirkung.

Zur Prüfung der Frage, ob die Phase der sichtbaren toxischen Wirkung (Tonus und irreversibler Stillstand) des Digitoxins am isolierten Froschherzen unter dem Einfluß und unter Beteiligung chemischer Vorgänge zustande komme, wurde der T.K. der III. Phase der Digitoxinvergiftung (=Wirkungsphase) bestimmt. Als Maß der Wirkungszeit wurde die ganze, vom Beginn der Gifteinwirkung bis zum systolischen irreversiblen Stillstand ablaufende Zeitdauer gewählt.



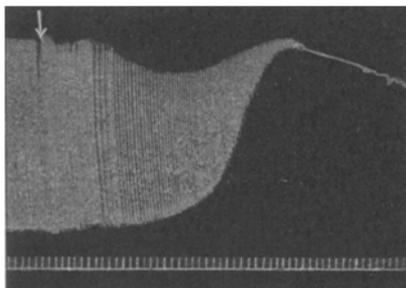
Kurve 1a. Digitoxin 1:50 000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 16° C tonischen irreversiblen Stillstand in 10 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.



Kurve 1b. Digitoxin 1:50 000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 22° C tonischen irreversiblen Stillstand in 6,5 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.

Wie Kurve 1a—c zeigen, hat die Temperatur einen sehr bedeutenden Einfluß auf die Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins: In den ange-

fürten Beispielen geht die Zeitdauer bis zum irreversiblen Stillstand von 10 Minuten bei 18° C auf 3,6 Minuten bei 26° C zurück.



Kurve 1c. Digitoxin 1:50 000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 26° C tonischen irreversiblen Stillstand in 3,6 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.

Zur exakten Bestimmung der Abhängigkeit der Wirkungsgeschwindigkeit von der Temperatur wurde in großen Versuchsserien der T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit  $Q_{10}$  nach der van 't Hoff'schen Regel berechnet.

Tabelle 5 und 6 geben die für  $Q_{10}$  erhaltenen Werte wieder, und gleichzeitig die nach der Formel von Arrhenius errechneten Kontrollwerte  $z_3$  und  $q$  (s. S. 47—48). Alle drei Werte zeigen gute Übereinstimmung mit den theoretisch nach der van 't Hoff'schen Regel zu erwartenden Resultaten. Daraus darf wohl der Schluß gezogen werden, daß beim Zustandekommen der sichtbaren Digitoxinwirkung (= Wirkungsphase) am biologischen Substrat chemische Prozesse irgendwie aktiv beteiligt sind.

Wie die Tabellen 5 und 6 zeigen, ist die Übereinstimmung der  $Q_{10}$ -Werte mit den theoretisch zu erwartenden Resultaten eine sehr gute; die T.K. liegen fast ausschließlich zwischen 2—3. Nur bei einzelnen Versuchen bei höherer Temperatur, d. h. über 29° C, ergab sich eine sehr starke Zunahme der T.K., die wohl darauf zurückzuführen ist, daß bei diesen Temperaturen, die schon dem Bereich der reversiblen Wärmeschädigung angehören, Prozesse am biologischen Substrat aktiviert werden, die mit der Digitoxinwirkung nichts mehr zu tun haben. Daraus ergeben sich dann durch Superposition  $Q_{10}$ -Werte, die weit über der Norm chemischer Reaktionsbeschleunigungen liegen. Ganz analog wurden von Kanitz<sup>1)</sup>, Snyder<sup>2)</sup> u. a. abnorm hohe T.K. bei tiefen

1) A. Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge. Berlin 1915. — Derselbe, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, Bd. 118, S. 601.

2) Univ. of California publ. in physiol. 1905, Bd. 2, S. 125 (zitiert nach Kanitz).

Temperaturen (um 0° herum bei Kaltblütern, um 19—20° bei Warmblütern) gefunden, für deren Auftreten man bisher keine zureichende Erklärung gefunden hat.

Bezüglich der Berechnung der T.K. und der Kontrollwerte ist noch folgendes zu bemerken: Als Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  wurden in der Formel (1) jeweils die reziproken Werte der experimentellen Stillstandszeiten  $z_1$  und  $z_2$  eingesetzt, so daß also:

$$k_1 = \frac{1}{z_1} \quad \text{und} \quad k_2 = \frac{1}{z_2}.$$

Tabelle 5.

Einfluß der Temperatur auf die Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins am isolierten Froschherzen.

A. In Normalringer.

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $z_1$  und  $z_2$  = Stillstandszeit in Minuten bei den Temperaturen  $t_1$  und  $t_2$ .  $Q_{10}$  = T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit.  $z_3$  und  $q$  = Kontrollwerte nach Formel (2) und (3) (S. 47 und 48).

Digitoxin- konzentration	$t_1$	$t_2$	$t_2 - t_1$	$z_1$	$z_2$	$z_3$ 1)		$Q_{10}$ 2)	$q$ 3)	
						$q = 15\,000$	$q = 11\,000$			
1 : 50 000	16,0	21,0	5,0	10,3	6,5	7,45	6,63	2,52	16 430	
	16,0	22,0	6,0	10,3	6,0	6,87	6,07	2,44	15 640	
	16,0	18,4	2,4	10,3	8,0	8,80	8,31	2,87	17 710	
	16,0	25,0	9,0	10,3	5,0	5,79	4,70	2,23	13 810	
	18,4	21,0	2,6	8,0	6,5	6,77	6,37	2,22	13 650	
	21,0	25,0	4,0	6,5	5,0	5,05	4,61	1,92	11 500	
	18,4	22,0	3,6	8,0	6,0	3,60	2,62	2,20	13 720	
	21,0	26,0	5,0	6,5	3,6	4,54	4,24	3,26	23 390	
	22,0	25,0	3,0	6,0	5,0	4,98	4,64	1,86	10 700	
	18,4	25,0	6,6	5,0	3,6	3,29	2,81	1,64	8 225	
	18,4	26,0	7,6	8,0	3,6	4,94	4,21	2,86	18 280	
	1 : 100 000	14,5	25,0	10,5	17,0	6,0	8,60	6,70	2,69	17 820
		14,5	28,0	13,5	17,0	5,6	7,20	5,27	2,70	17 900
		14,5	32,0	17,5	17,0	3,6	4,26	3,80	2,42	15 540
21,0		25,0	4,0	8,0	6,0	6,22	5,68	2,05	12 570	
21,0		28,0	7,0	8,0	5,6	5,27	4,42	1,65	8 800	
21,0		28,0	7,0	8,0	3,6	5,27	4,42	2,92	19 910	
21,0		32,0	11,0	8,0	3,6	4,06	3,18	2,06	13 000	
25,0	32,0	7,0	6,0	3,6	3,92	3,36	2,07	13 250		

1)  $z_3$  = nach Formel (2), S. 47 berechnete Werte von  $z_2$ , unter Zugrundelegung der Grenzwerte für  $q$  (15000 und 11000).

2) Berechnung nach Formel (1), S. 46.

3) Theoretischer Wert für  $q$  = (10000) 11000—15000 (17000). Berechnung der  $q$ -Werte nach Formel (3), S. 48.

Tabelle 6.

Einfluß der Temperatur auf die Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins am isolierten Froschherzen.

B. In Ca-freiem Ringer.

Digitoxin- konzentration	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>2</sub> - t <sub>1</sub>	z <sub>1</sub>	z <sub>2</sub>	z <sub>3</sub>		Q <sub>10</sub>	q
						q = 15 000	q = 11 000		
1: 50 000	16,3	26	9,7	10,0	3,6	5,39	4,30	2,87	18 200
	16,3	26	9,7	10,0	6,2	5,39	4,30	1,63	8 508
	16,3	29	12,7	10,0	4,2	4,48	3,35	2,00	9 469
	16,3	32	15,7	10,0	2,5	3,75	2,63	2,40	15 560
	21,0	26	5,0	9,0	6,2	6,58	5,88	2,10	13 100
	21,0	29	8,0	9,0	4,2	5,30	4,58	2,60	16 910
1: 200 000	21,0	32	11,0	9,0	2,5	4,63	3,64	3,20	17 150
	18,0	26	8,0	23,4	12,0	13,40	11,70	2,30	14 500
	18,0	28	10,0	23,4	10,0	12,40	9,94	2,34	15 000
	26,0	28	2,0	12,0	10,0	10,60	10,10	2,49	16 320

Ferner bedeuten in Tabelle 5 und 6 die unter z<sub>3</sub> angeführten Doppelwerte die nach Formel (2), (S. 47), errechneten Kontrollwerte für z<sub>2</sub>. Sie stellen die theoretisch zu erwartenden Stillstandszeiten dar, wenn in Formel (2) für k<sub>1</sub> der reziproke Wert des experimentellen Wertes von z<sub>1</sub> eingesetzt wird  $\left(z_1 = \frac{1}{k_1}\right)$ . Für die Kontrollrechnung wurde in Formel (2) für den Wert q natürlich nicht der experimentell erhaltene Wert eingesetzt, da dadurch die ganze Kontrolle illusorisch würde, sondern die beiden theoretischen Grenzwerte von q (15000 und 11000). Deshalb sind für z<sub>3</sub> jeweils zwei Werte angegeben. Wenn die van 't Hoff'sche Regel anwendbar ist, muß der experimentelle Wert z<sub>2</sub> zwischen diesen beiden Werten liegen, was auch mit ganz wenigen Ausnahmen der Fall ist. Die Kontrollwerte z<sub>3</sub> bilden also gleichzeitig einen Maßstab für die Abweichungen der experimentellen Stillstandszeiten vom theoretisch zu erwartenden Wert.

Bei höherer Temperatur wurden zum Teil stark abweichende T.K. konstatiert; so erhielt ich abnorm hohe Q<sub>10</sub>-Werte z. B. bei den folgenden, in Tabelle 7 (s. S. 69) zusammengestellten Versuchen.

Daß hier störende Faktoren, wahrscheinlich Wärmeschädigungen, am Zustandekommen dieser abnormen Q<sub>10</sub>-Werte beteiligt sind, geht schon daraus hervor, daß bei Temperaturen unter 28—29° keine derartigen Abweichungen beobachtet werden konnten. Bei diesen hohen Temperaturen scheinen chemische Prozesse sehr stark aktiviert zu werden, die unter physiologischen Bedingungen überhaupt nicht oder ganz anders verlaufen. Die hohen T.K. machen es wahrscheinlich, daß

Tabelle 7.

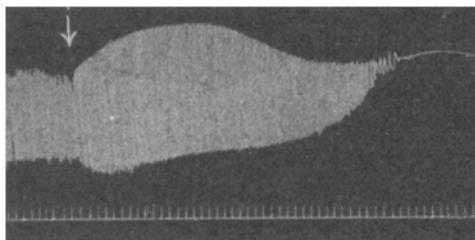
Abnorme Temperaturkoeffizienten der Digitoxinwirkung bei höherer Temperatur (31—32°).

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $z_1$  und  $z_2$  = Stillstandszeiten bei den Temperaturen  $t_1$  und  $t_2$ .  $Q_{10}$  = T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins.

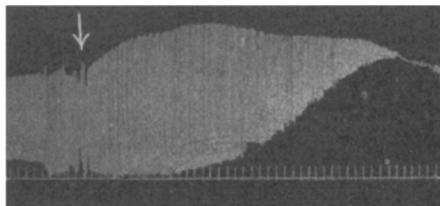
Konzentration	$t_1$	$t_2$	$t_2 - t_1$	$z_1$	$z_2$	$Q_{10}$
Digitoxin in Ca-freiem Ringer 1:200 000	18	31	13	23,4	4,8	3,38
	18	32	14	23,4	4,3	3,35
	26	32	6	12,0	4,3	5,53
	26	31	5	12,0	4,8	6,25
	28	32	4	10,0	4,3	8,24
	28	31	3	10,0	4,8	11,5

verschiedene thermisch stark aktivierbare Prozesse in Gang kommen, deren T.K. sich gegenseitig superponieren, so daß der ebenfalls thermisch aktivierbare Prozeß der Digitalisvergiftung nicht mehr isoliert in Erscheinung tritt.

Daß bei höheren Temperaturen, die bereits im Gebiet reversibler Wärmeschädigungen liegen, die Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit nicht mehr von der angewandten Digitoxinkonzentration, sondern fast nur noch vom Temperaturfaktor beeinflusst wird, zeigen die Kurven

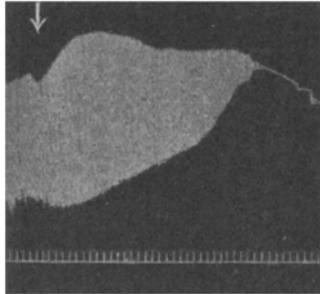


Kurve 2 a. Digitoxin 1:100 000 in Ca-freiem Ringer ↓ erzeugt bei 32° C tonischen irreversiblen Stillstand in 4 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.



Kurve 2 b. Digitoxin 1:200 000 in Ca-freiem Ringer ↓ erzeugt bei 22° C tonischen irreversiblen Stillstand in 4 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.

2a—c deutlich genug: die Stillstandszeit ist bei den drei Versuchen ungefähr dieselbe, trotzdem die Digitoxinkonzentration von 1:100000



Kurve 2c. Digitoxin 1:300 000 in Ca-freiem Ringer ↓ erzeugt bei 32° C tonischen irreversiblen Stillstand in 3,5 Minuten. Zeitschreibung 6 Sekunden.

auf 1:300000 abnimmt. Hier sind sicher Faktoren mit im Spiel, die mit der unter physiologischeren Temperaturbedingungen ablaufenden Digitoxinvergiftung nichts zu tun haben. Daraus ergibt sich von neuem die Bestätigung der Tatsache, daß wir bei biologischen Prozessen die Gültigkeit der van 't Hoff'schen Regel nur in einem beschränkten, für den betreffenden Vorgang mehr oder weniger physiologischen Temperaturgebiet prüfen dürfen.

Aus den Tabellen 5 und 6 ist dagegen zweifellos ersichtlich, daß die T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins in einem Temperaturbereich, den man als physiologisch bezeichnen kann, in weitgehender Weise mit Werten übereinstimmen, wie sie für chemische Reaktionen charakteristisch sind: die meisten Werte liegen zwischen 2—3, wenige darunter. Nur eine Anzahl, die ausnahmslos dem Temperaturbereich von 29—32° angehören, sind, wie Tabelle 7 zeigt, extrem hoch; hier sind Werte, die bis  $Q_{10} = 11,5$  ansteigen.

Die in den Tabellen 5 und 6 (auszugsweise) zusammengestellten Versuchsergebnisse erlauben also den Schluß, daß in der Phase der sichtbaren toxischen Digitoxinwirkung am isolierten Froschherzen sich chemische Prozesse abspielen, die am Zustandekommen der Digitoxinwirkung irgendwie aktiv beteiligt sind. Welcher Art diese chemischen Vorgänge sind, ist noch völlig unbekannt: Man kann vermuten, daß es sich um eine Reaktion zwischen den reaktionsfähigen OH-Gruppen des Digitoxins und irgendeinem Faktor chemischer Natur des biologischen Substrates handelt. Ob dabei alle fünf OH-Gruppen des Digitoxinmoleküls reagieren, oder nur ein Teil davon, entzieht sich vorläufig der Feststellung.

c) Einfluß der Frequenz auf die Wirkungsbeschleunigung des Digitoxins durch die Temperatur.

Wie S. 55 festgestellt werden konnte, ist der Einfluß der Temperatur auf die Frequenz des normalen Froschherzens (Straub-Herz) teils sehr inkonstant, teils sehr gering, so daß der Faktor der Frequenz bei den hier in Frage stehenden Digitalisversuchen eigentlich vernachlässigt werden könnte. Da demselben aber gerade in diesem Zusammenhang von vielen Seiten eine erhöhte Bedeutung beigemessen wird, muß ich auf diese Frage nochmals kurz zurückkommen. Zu diesem Zwecke habe ich im folgenden die bei der thermischen Reaktionsbeschleunigung der Digitoxinwirkung am biologischen Substrat gefundenen T.K. mit den früher ermittelten Werten der Frequenzbeeinflussung durch die Temperatur in tabellarischer Form (s. Tabelle 9) in Beziehung gebracht. Tabelle 8 erbringt den experimentellen Nachweis, daß gesetzmäßige Beziehungen zwischen Frequenz und Giftwirkung, wie sie z. B. v. Weizsäcker<sup>1)</sup> am gereizten Froschventrikel für Strophantin festgestellt hat, hier nicht bestehen. Weizsäcker fand übrigens bei Versuchen am ganzen Froschherzen ebenfalls, daß Temperaturerhöhung eine, im Gegensatz zu den Versuchen am isolierten Ventrikel, von der Frequenz unabhängige Beschleunigung der Strophanthinwirkung herbeiführt.

Tabelle 8.

Einfluß der Frequenz auf die Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins bzw. auf den Temperaturkoeffizienten der Digitoxinwirkung.

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $v_1$  und  $v_2$  = Frequenz bei Temperatur  $t_1$  und  $t_2$ .  
 $Q_{10}$  = Temperaturkoeffizient der Digitoxinwirkung.

Digitoxin- konzentration	Nr.	$t_1$	$t_2$	$t_2 - t_1$	$v_1$	$v_2$	Frequenz		Zeit bis zum irre- versiblen Stillstand in Minuten	$Q_{10}$	Absolute Frequenzzahl bis zum Eintritt des Stillstandes
							Zu- oder Abnahme pro 1 Minute	Zu- oder Abnahme pro 1 $\frac{1}{2}$ Minute			
In Normalringer 1:50 000. . . . .	1	17,0	21	4,0	25	28	+ 3	+ 0,75	6,0	2,44	168
	2	15,5	21	5,5	32	36	+ 4	+ 0,73	8,6	1,43	310
	3	17,2	21	3,8	45	45	—	—	6,5	2,52	293
1:100 000	4	14,5	28	13,5	32	28	— 4	— 0,3	5,6	2,25	157
	5	18,0	28	10,0	38	38	—	—	3,6	2,60	137
In Ca-freiem Ringer 1:50 000	6	17,0	29	12,0	28	28	—	—	4,2	2,0	118
	7	17,0	29	12,0	34	52	+ 18	+ 1,5	4,2	2,0	218
1:100 000	8	17,0	29	12,0	19	22	+ 3	+ 0,25	6,2	3,78	136
	9	18,0	29	11,0	38	34	— 4	— 0,36	4,0	2,20	136

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 282.

Zur Erläuterung von Tabelle 8 sei noch folgendes bemerkt: In der Tabelle sind Versuche bei gleicher Temperatur und Konzentration, aber mit verschiedener Anfangsfrequenz  $v_1$  gruppenweise zusammengestellt. Die Verfolgung der thermischen Beeinflussung der Frequenz führte zu folgendem Resultat:

In Gruppe 1/3 hat zufällig gerade das Herz 1 mit der geringsten Frequenz die kürzeste Stillstandszeit, die noch etwas kürzer ist als bei dem Herzen 3 mit fast doppelt so großer Frequenz. Bei Gruppe 4/5, mit geringem Frequenzunterschied der beiden Herzen, besteht eine sehr große Differenz in der Stillstandszeit; während bei der Gruppe 6/7, mit großem Frequenzunterschied (die Frequenz von Herz 7 ist fast doppelt so groß wie diejenige von Herz 6), die Stillstandszeiten identisch sind. Umgekehrt sieht man bei Gruppe 8/9 eine dem Frequenzunterschied etwa parallele Differenz in der Stillstandszeit.

Weiterhin zeigt die Tabelle, daß auch dann, wenn man die absolute Zahl der Herzschläge vom Anfang der Giftwirkung bis zum Eintritt des irreversiblen Stillstandes berücksichtigt, sich am Straubsehen Herzen keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen absoluter Frequenzzahl und Stillstandszeit feststellen lassen; mit anderen Worten: Dauer und Konzentration des einwirkenden Digitoxins haben auf die Geschwindigkeit der Digitoxinwirkung einen viel maßgebenderen Einfluß als die Herzfrequenz. Diese Tatsache macht es erklärlich, daß für die T.K. der Digitoxinwirkung bei ganz verschiedenen Frequenzen nahezu konstante Werte erhalten wurden.

Diese Versuche beweisen also, daß der T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins der van 't Hoff'schen Regel ganz unabhängig von der jeweiligen Frequenz folgt, dies auch dann, wenn durch die Temperatursteigerung eine erhebliche Frequenzzunahme hervorgerufen wurde.

#### d) Einfluß der Hubhöhe auf die thermische Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins.

In analoger Weise wie bei der Frequenz wurde auch der Einfluß der Hubhöhe auf die thermische Beschleunigung der Digitoxinwirkung geprüft. Die Resultate gibt nachfolgende Tabelle 9 wieder.

In der Tabelle 9 sind jeweils Versuche bei gleicher Temperatur und gleicher Digitoxinkonzentration, aber mit verschiedener Anfangshubhöhe ( $m_1$ ) gruppenweise zusammengestellt. Wenn man die einzelnen Gruppen verfolgt, sieht man, daß analog wie bei der Frequenz, gar keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Hubhöhe und Digitoxin-

Tabelle 9.

Einfluß der Hubhöhe auf die thermische Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins.

$t_1$  = Anfangs-,  $t_2$  = Versuchstemperatur.  $m_1$  und  $m_2$  = Hubhöhe bei  $t_1$  und  $t_2$ .  
 $z_2$  = Zeit bis zum irreversiblen Stillstand in Minuten bei Temperatur  $t_2$ .  
 $Q_{10}$  = T.K. des Digitoxinstillstandes.

Konzentration	Nr.	$t_1$	$t_2$	$t_2 - t_1$	$m_1$	$m_2$	$m_2 - m_1$ (total)	$m_2 - m_1$ in % der Gesamthöhe	$z_2$	$Q_{10}$	
A. Digitoxin in Normalringer 1 : 50 000	1	16,0	21	5,0	11,0	10,0	- 1,0	- 9,1	6,5	2,52	
	2	17,2	21	3,8	20,0	22,0	+ 2,0	+ 10,0	6,5	2,52	
	3	17,0	21	4,0	17,5	20,0	+ 2,5	+ 14,2	6,0	2,44	
	1 : 100 000	4	17,5	25	7,5	13,5	9,5	- 4,0	- 29,6	5,0	2,23
		5	17,5	25	7,5	28,0	24,0	- 4,0	- 14,2	3,6	2,23
		6	16,0	25	9,0	20,5	14,5	- 6,0	- 29,2	8,6	2,23
		7	17,0	25	8,0	7,0	6,5	- 0,5	- 7,1	6,0	2,76
	1 : 400 000	8	17,5	28	10,5	9,0	15,0	+ 6,0	+ 6,6	8,0	2,72
		9	14,5	28	13,5	13,0	9,0	- 4,0	- 30,7	5,6	2,70
	1 : 400 000	10	18,0	29	11,0	20,0	17,0	- 3,0	- 15,0	20,0	—
		11	17,0	29	12,0	22,0	20,0	- 2,0	- 9,1	11,2	—
B. Digitoxin in Ca-freiem Ringer 1 : 50 000	12	17,0	29	12,0	11,5	10,0	- 1,5	- 13,0	4,2	2,0	
	13	17,0	29	12,0	11,0	11,0	—	—	4,2	2,0	
	14	18,0	29	11,0	14,5	9,0	- 5,5	- 31,1	4,0	3,78	
	15	17,0	29	12,0	9,0	5,0	- 4,0	- 44,4	6,2	2,2	
	1 : 200 000	16	17,0	32	15,0	16,0	19,0	+ 3,0	+ 18,7	4,8	3,38
17		17,0	32	15,0	11,0	10,0	- 1,0	- 9,1	4,3	3,35	

wirkung, gemessen an der Zeit bis zum irreversiblen Stillstand, festzustellen sind: das eine Mal zeigen die Versuche mit absolut kleinerer Hubhöhe und mit relativ starker Verringerung derselben durch die Temperatur kürzere Stillstandszeiten als diejenigen mit größerer Anfangskontraktionsgröße und mit geringerer thermischer Abnahme der Hubhöhe; ein anderes Mal ist es umgekehrt. Vergleicht man die  $Q_{10}$ -Werte der Digitoxinwirkung, unter Berücksichtigung der Hubhöhen untereinander (Tabelle 9), so ist festzustellen, daß ein regelmäßiger oder sonstwie erheblicher Einfluß der Hubhöhe auf die T.K. der Digitoxinwirkung nirgends zu konstatieren ist, auch dort nicht, wo die prozentuale Abnahme der Hubhöhe groß ist (bis 44% der Gesamthöhe!).

Wie aus Tabelle 9 weiterhin hervorgeht, liegen die T.K. der Digitoxinwirkung auch bei diesen Versuchen, sowohl in Normalringer als

in Ca-freiem Ringer zwischen 2—3, die  $Q_{10}$ -Werte sind also ganz unbeeinflusst vom Ca-Gehalt der Ringerlösung. Bei höherer Temperatur ( $32^\circ$ ), bei der bereits reversible Wärmeschädigungen beginnen, gehen die  $Q_{10}$ -Werte, entsprechend den früheren Versuchen, auf über 3 (Tabelle 9, Nr. 16/17).

Die bisherigen Versuchsergebnisse führen also zu dem Schluß, daß die T.K. der Digitoxinwirkung, da sie weder durch Änderung der Frequenz noch durch Änderung der Hubhöhe erheblich beeinflußt werden, allein auf die thermische Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins zu beziehen sind. Der Vorgang der Wirkungsbeschleunigung des Digitoxins am biologischen Substrat folgt also der van 't Hoff'schen Regel, mithin dem gleichen Gesetz der Reaktionskinetik, wie rein chemische Prozesse. Dieses allgemeine Resultat berechtigt zu der Annahme, daß die Wirkung des Digitoxins am biologischen Substrat durch einen chemischen Vorgang ausgelöst oder von einem solchen begleitet wird.

#### e) Einfluß der Temperatur auf die Grenzkonzentration des Digitoxins.

Die Wirkung erhöhter Temperatur auf den Ablauf der Digitoxinvergiftung am isolierten Froschherzen macht sich noch in einer anderen Richtung geltend: sie setzt den Schwellenwert der Grenzkonzentration herab, d. h. der irreversible tonische Stillstand tritt bei erhöhter Temperatur auch dann noch ein, wenn eine so weit verdünnte Giftlösung zur Anwendung gelangt, daß damit bei gewöhnlicher Temperatur ( $16\text{--}18^\circ$ ) ein systolischer irreversibler Stillstand nicht oder nur im Verlauf von Stunden auslösbar ist. So kann z. B. mit der Konzentration von 1:400 000 bei einer Temperatur von  $32^\circ$  noch ein maximaler tonischer irreversibler Digitoxinstillstand erzeugt werden (vgl. Tabelle 9, Nr. 10/11), während die Grenzkonzentration bei  $18^\circ$  1:250 000 beträgt. Den Nachweis, daß durch Temperaturerhöhung der Schwellenwert der Grenzkonzentration heraufgesetzt wird, hatte schon früher Issekutz<sup>1)</sup> für verschiedene digitalisartig wirkende Substanzen, z. B. für Strophanthin, Digipurat, Digitoxin Merck erbracht.

Ob bei höherer Temperatur ein geringeres Giftquantum genügt (geringere Molzahl), ob die Giftempfindlichkeit des Herzens mit steigender Temperatur zunimmt (Aktivierung nervöser Elemente?), ob die Giftigkeit des Digitoxins bei höherer Temperatur zunimmt (wie das

1) v. Issekutz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1915, Bd. 78, S. 155.

Hartmann<sup>1)</sup> für viele Stoffe am isolierten Froschherzen gezeigt hat), oder ob es sich schließlich um eine reine Temperaturwirkung (Vermehrung der inneren Energie des Muskels und Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselfvorgänge) handelt, entzieht sich vorläufig der experimentellen Kontrolle.

### V. Die thermische Beeinflussung der Bigitaligeninwirkung am isolierten Froschherzen.

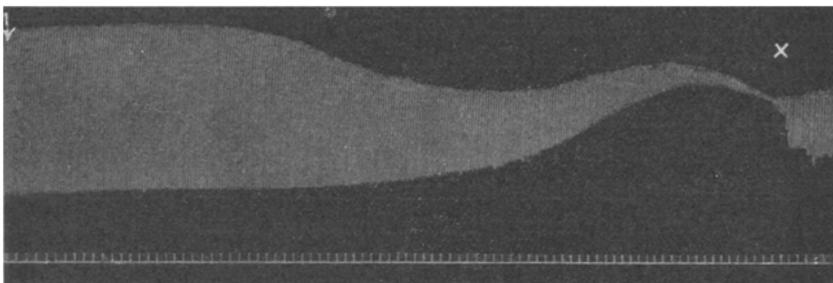
Die Bigitaligeninwirkung ist dadurch charakterisiert, daß nach meist sehr ausgesprochener therapeutischer Phase (= Zunahme der systolischen Hubhöhe), ein sukzessive ansteigender Tonus eintritt, der mit einer maximalen systolischen Kontraktur (Stillstand) endet, die im Gegensatz zum Digitoxin durch Auswaschen leicht reversibel ist. Ferner unterscheidet sich die Bigitaligeninwirkung von derjenigen des Digitoxins dadurch, daß in der Regel keine Latenzphase besteht, d. h. die Wirkung beginnt unmittelbar mit der Giftverabreichung, so daß wir nicht imstande sind, ein Latenzstadium bzw. ein Fixationsstadium von einem Wirkungsstadium experimentell abzugrenzen; dies auch deshalb nicht, weil die Wirkung des Genins (im folgenden = Bigitaligenin) in jedem Moment der Vergiftung durch Auswaschen reversibel ist.

Es stellt sich also hier die besonders interessante Frage, ob der Vergiftungsprozeß trotz seiner leichten Reversibilität, analog wie beim Digitoxin, von einem Vorgang chemischer Natur begleitet oder durch einen solchen ausgelöst werde. Als Kriterium hierfür benutzte ich, wie bei den Digitoxinversuchen, die Bestimmung des T.K., d. h. ich suchte festzustellen, ob der T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit des Genins in die Größenordnung der  $Q_{10}$ -Werte chemischer Reaktionen falle, oder andererseits, ob aus der Größe der  $Q_{10}$ -Werte geschlossen werden könne, daß lediglich eine Bindung physikalisch-chemischer Art, etwa in Form einer adsorptiven Bindung, erfolge. Die Experimente am isolierten Froschherzen ergaben, daß auch der Vorgang der Bigitaligeninvergiftung eine parallel mit der Temperatur ansteigende Beschleunigung der Wirkungsgeschwindigkeit erfährt. In welchem Maße dieselbe erfolgt (linear oder exponentiell) geht aus Tabelle 10 hervor, in welcher die  $Q_{10}$ -Werte der Wirkungsbeschleunigung angegeben sind.

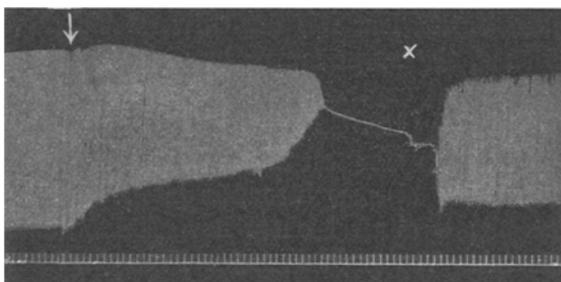
In mehr anschaulicher Weise zeigen die Kurven 3a—c, daß in einem bestimmten Temperaturgebiet, etwa zwischen 18 und 28° C, die Wirkungsgeschwindigkeit des Bigitaligenins eine ganz wesentliche Beschleunigung erfährt: während bei 18° der reversible tonische Bigitali-

1) Pfügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918, Bd. 170, S. 585.

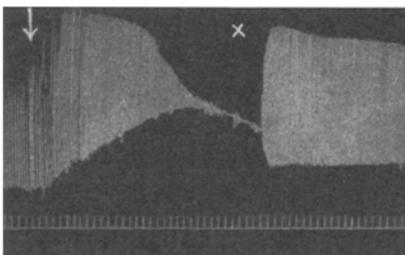
geninstillstand z. B. in 8,4 Minuten erfolgt, tritt er bei 28° schon im Verlauf von 2,5 Minuten ein.



Kurve 3a. Bigitaligenin 1:6000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 18° C reversiblen tonischen Stillstand in 8,8 Minuten. Bei × Auswaschen mit Normalringer. Zeitschreibung 6 Minuten.



Kurve 3b. Bigitaligenin 1:6000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 25° C tonischen reversiblen Stillstand in 4 Minuten. Bei × Auswaschen mit Normalringer. Zeitschreibung 6 Sekunden.



Kurve 3c. Bigitaligenin 1:6000 in Normalringer ↓ erzeugt bei 29° C reversiblen tonischen Stillstand in 2,5 Minuten. Bei × Auswaschen mit Normalringer. Zeitschreibung 6 Sekunden.

Aus Tabelle 10 ist zu ersehen, daß die  $Q_{10}$ -Werte der Geninwirkung die gleiche Größenordnung besitzen wie diejenigen des Digitoxins; sie liegen ebenfalls zwischen 2—3, d. h. sie haben also die Größenordnung

Tabelle 10.

Einfluß der Temperatur auf die Wirkungsgeschwindigkeit des Bigitaligenins  
am isolierten Froschherzen.

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $z_1$  und  $z_2$  = Stillstandszeit bei den Temperaturen  
 $t_1$  und  $t_2$ .  $Q_{10}$  = T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit.  $z_3$  und  $q$  = Kontrollwerte  
nach Formel (2) bzw. (3), S. 47 und 48.

Konzentration	$t_1$	$t_2$	$t_2 - t_1$	$z_1$	$z_2$	$z_3^{1)}$		$Q_{10}^{2)}$	$q^{3)}$
						$q = 15\ 000$	$q = 11\ 000$		
A. Bigitaligenin in Normalringer 1 : 6000	16	18	2	10,0	7,8	8,77	8,35	3,46	20 870
	16	22	6	10,0	5,2	6,77	5,89	2,97	18 560
	16	26	10	10,0	3,4	5,28	4,19	2,94	18 600
	16	29	13	10,0	5,0	4,41	3,18	1,70	9 295
	16	29	13	10,0	3,0	4,41	3,18	2,52	16 170
	16	32	16	10,0	1,2	3,68	2,56	3,76	23 340
	16	32	16	10,0	3,6	3,68	2,56	1,89	11 200
	16	32	16	10,0	1,2	3,68	2,56	3,76	23 340
	17	29	12	11,0	5,0	5,18	3,93	1,93	11 500
	17	29	12	11,0	3,0	5,18	3,93	2,95	18 930
	17	32	15	11,0	3,6	4,31	3,00	2,11	13 150
	18	22	4	7,8	5,2	7,60	3,49	2,76	17 380
	18	26	8	7,8	3,4	4,70	3,91	2,82	17 630
	18	29	11	7,8	3,0	3,91	3,12	2,38	15 230
	18	32	14	7,8	1,2	3,27	2,35	3,81	23 700
	18	32	14	7,8	3,6	3,27	2,35	1,74	9 691
	22	26	4	5,2	3,4	4,03	2,70	2,89	18 710
	22	29	7	5,2	3,0	4,54	3,88	2,19	13 950
29	32	3	5,0	3,6	4,18	3,91	2,99	20 130	
B. Bigitaligenin in Ca-freiem Ringer 1 : 6000	16	26	10	10,6	4,0	2,96	1,86	2,65	16 830
	16	29	13	10,6	3,5	4,66	4,35	2,35	14 860
	16	29	13	10,6	4,0	4,66	4,35	2,12	13 080
	21	25	4	11,0	8,0	8,55	7,81	2,17	13 830
	1 : 10 000	21	29	8	14,4	7,6	8,7	7,3	2,25

von T.K. chemischer Reaktionen. Daraus darf der Schluß gezogen werden, daß wahrscheinlich auch bei der Bigitaligeninwirkung eine Bindung chemischer Art zwischen Substrat und Genin (das nach Cloetta<sup>4)</sup>

1)  $z_3$  = nach Formel (2), S. 47 berechnete Werte von  $z_2$ , unter Zugrundelegung der Grenzwerte für  $q$  (15000 und 11000).

2) Berechnung nach Formel (1), S. 46.

3) Theoretischer Wert für  $q = (10000) 11000-15000 (17000)$ . Berechnung der  $q$ -Werte nach Formel (3), S. 48.

4) M. Cloetta, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 88, S. 113. — Derselbe, Ebenda 1926, Bd. 112, S. 261.

drei reaktionsfähige OH-Gruppen besitzt) zustandekommt. Aus der leichten Reversibilität des Vergiftungsprozesses darf man vielleicht schließen, daß nur eine »lockere« Bindung, etwa durch Nebervalenzen, erfolgt.

In Tabelle 10 sind auch die durch Berechnung nach der Arrhenius-schen Formel (vgl. S. 47—48) erhaltenen Kontrollwerte  $z_3$  und  $q$  angegeben, aus welchen, wie beim Digitoxin, eine erfreuliche Übereinstimmung der experimentellen mit den theoretisch zu erwartenden Resultaten hervorgeht. ( $z_2$  muß theoretisch mit  $z_3$  übereinstimmen,  $q$  einen Wert zwischen 10000—17000 aufweisen.)

Ferner geht aus Tabelle 10 hervor, daß die thermische Beeinflussung der Geninwirkung ganz gleichartig verläuft, ob das Gift dem Herzen in Verbindung mit Calcium (Normalringer) oder ohne Calcium (Ca-freier Ringer) verabreicht wird (gleiche Stillstandszeiten, gleiche T.K.). Aus dieser Beobachtung ergibt sich wieder, daß die Calciumanwesenheit keine Voraussetzung der Digitaliswirkung ist, sondern lediglich einen synergistischen, aber in anderer Richtung wirkenden Faktor darstellt<sup>1)</sup>. Jedenfalls tritt die synergistische Wirkung des Calciums hinter der so stark aktivierenden thermischen Beeinflussung der Geninvergiftung vollständig zurück.

Auch bei den Geninversuchen wurden, wie Tabelle 11 zeigt, einzelne abnorm hohe  $Q_{10}$ -Werte gefunden und zwar, analog wie beim Digitoxin, ausschließlich bei höheren Temperaturen, d. h. zwischen 29—32°. Es dürfte sich in diesem Gebiet der reversiblen Wärmeschädigung (in Ca-freiem Ringer sind die Froschherzen noch wärmeempfindlicher als im Normalringer) ebenfalls um Aktivierung von Prozessen handeln, welche durch Veränderungen des Substrats bedingt sind, mit denen der Vorgang der Geninvergiftung also nichts zu tun hat.

Daß auch bei den Geninversuchen der Einfluß der Temperatur auf Frequenz und Hubhöhe des Herzens ohne wesentliche Bedeutung für den Ablauf der thermisch beeinflussten Geninwirkung ist, ist nach den in übereinstimmender Weise wie beim Digitoxin durchgeführten, hier aber aus Raumgründen nicht reproduzierten Versuchen, als sicher anzunehmen. Da die Versuchsergebnisse dieselben sind wie beim Digitoxin, erübrigt es sich, die Verhältnisse im einzelnen durch tabellarische Zusammenstellungen zu belegen.

Daß ferner die Versuche ganz identisch verlaufen, ob das Genin im Normalringer oder in Ca-freiem Ringer zur Einwirkung gelangt,

---

1) H. Fischer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 130, S. 194.

Tabelle 11.

Abnorm hohe Temperaturkoeffizienten der Bigitaligeninwirkung bei höherer Temperatur.

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $z_1$  und  $z_2$  = Zeit bis zum Eintritt des Stillstandes bei den Temperaturen  $t_1$  und  $t_2$ .  $Q_{10}$  = Temperaturkoeffizient der Bigitaligeninwirkung (29—32°).

Konzentration	$t_1$	$t_2$	$t_2-t_1$	$z_1$	$z_2$	$Q_{10}$
Bigitaligenin in Normalringer 1:6000 . .	16	32	16	10,0	1,2	3,76
	17	32	15	11,0	1,2	4,38
	26	32	6	3,4	1,2	5,67
1:10 000	21	32	11	12,0	1,8	5,60
in Ca-freiem Ringer 1:6000 . . . . .	25	29	4	8,0	3,5	7,90
	25	29	4	8,0	4,0	5,66

geht schon aus Tabelle 10 mit genügender Deutlichkeit hervor. Zur weiteren Illustrierung habe ich in Tabelle 12 noch einige Versuche zusammengestellt, die einerseits mit Normalringer, andererseits mit Ca-freiem Ringer bei ganz gleicher Temperatur durchgeführt wurden. Tabelle 12 zeigt, daß die thermische Beschleunigung der Geninwirkung in beiden Fällen übereinstimmende, zwischen 2—3 liegende  $Q_{10}$ -Werte liefert. Das darf wohl als hinreichender Beweis dafür gelten, daß die Geninwirkung auch ganz unabhängig von der Gegenwart von Calcium zustandekommen kann.

Tabelle 12.

Thermische Beeinflussung des Bigitaligenins in Normalringer und in Ca-freiem Ringer.

$t_1$  und  $t_2$  = Temperatur.  $z_1$  und  $z_2$  = Stillstandszeit bei den Temperaturen  $t_1$  und  $t_2$ .  $Q_{10}$  = Temperaturkoeffizient der thermischen Bigitaligeninbeschleunigung.  $t_1 = 16^\circ \text{C}$ .  $z_1 = 10$ .

Konzentration	Bigitaligenin							
	in Normalringer				in Ca-freiem Ringer			
	$t_2$	$t_2-t_1$	$z_2$	$Q_{10}$	$t_2$	$t_2-t_1$	$z_2$	$Q_{10}$
1:6000	26	10	3,4	2,94	26	10	4,0	2,65
	29	13	3,0	2,52	29	13	3,5	2,35

Die am isolierten Froschherzen mit Bigitaligenin durchgeführten Temperaturversuche haben also, analog wie beim Digitoxin, zu dem Resultat geführt, daß die Wirksamkeit des Genins am biologischen Substrat an einen chemischen Prozeß gebunden ist, der vielleicht darin

besteht, daß reaktionsfähige OH-Gruppen des Genins mit einem Bestandteil des biologischen Substrates eine reversible Bindung (vielleicht durch Nebervalenzen?) eingehen.

#### Zusammenfassung.

1. Bei der Straubschen Versuchsanordnung ist die durch Temperaturerhöhung bewirkte Beschleunigung der Digitoxinwirkung am isolierten Froschherzen von der thermischen Beeinflussung der normalen Funktionen des Herzens selbst, speziell von Frequenz und Hubhöhe, weitgehend unabhängig. Diese Tatsache ermöglicht es, die thermische Beschleunigung der Digitoxinvergiftung als Indikator dafür zu benutzen, ob die Wirkung des Digitoxins am biologischen Substrat von einem chemischen Prozeß begleitet oder durch einen solchen ausgelöst werde. Dies wäre dann der Fall, wenn die thermische Beschleunigung der Digitoxinwirkung der van 't Hoff'schen Regel der chemischen Reaktionskinetik folgen würde, welche aussagt, daß die Reaktionsbeschleunigung pro  $10^{\circ}\text{C}$  das 2—3fache des Ausgangswertes beträgt.

Geprüft wurden in dieser Hinsicht die Fixationszeit (II. Phase) und die Wirkungszeit (III. Phase) der toxischen Digitoxinwirkung und zwar mit folgenden Resultaten:

2. Die thermische Beeinflussung der Fixationsphase des Digitoxins hat den T.K. 2—3, liegt also in der Größenordnung der  $Q_{10}$ -Werte chemischer Reaktionen. Daraus wird geschlossen, daß der Vorgang der Digitoxinfixation am lebenden Substrat als eine Bindung chemischer Art aufzufassen ist, oder mindestens, daß die Giftfixation von einem Prozeß chemischer Art begleitet wird. Über die Natur dieses chemischen Vorganges läßt sich vorläufig nichts Bestimmtes aussagen; hingegen ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß eine oder mehrere der fünf reaktionsfähigen OH-Gruppen des Digitoxinmoleküls mit einem Substratmolekül in Beziehung tritt.

3. Die thermische Beeinflussung der Wirkungsphase des Digitoxins, d. h. der Zeitspanne von der Giftfixation bis zum Eintritt des tonischen, irreversiblen Stillstandes, zeigt ebenfalls eine Temperaturabhängigkeit, die derjenigen chemischer Reaktionen entspricht; d. h. der T.K. der Wirkungsgeschwindigkeit des Digitoxins liegt ebenfalls zwischen 2—3. Daraus wird der Schluß gezogen, daß die Wirkung des Digitoxins wahrscheinlich an einen chemischen Prozeß gebunden ist. Worin dieser chemische Prozeß besteht, ist vorläufig nicht bekannt.

4. Die thermische Beschleunigung der Digitoxinwirkung erfolgt in ganz gleichartiger Weise, ob das Digitoxin in calciumhaltigem oder in

praktisch calciumfreiem Ringer zur Anwendung gelangt; die T.K. der Wirkungsbeschleunigung haben in beiden Fällen den Wert  $Q_{10} = 2-3$ . Dies ist ein erneuter Beweis dafür, daß es sich bei der Digitoxinwirkung um einen Prozeß handelt, der völlig unabhängig ist von der gleichzeitigen Anwesenheit von Calcium.

5. Durch Temperaturerhöhung wird die Grenzkonzentration des Digitoxins, d. h. diejenige Konzentration, welche eben noch einen systolischen irreversiblen Stillstand herbeizuführen vermag (bei  $18^{\circ}C = 1:250000$ ), nach der Seite stärkerer Verdünnungen hinausgeschoben, so daß auch noch die Konzentration  $1:400000$  (bei  $29^{\circ}$ ) zu einem tonischen irreversiblen Stillstand führt.

6. Die Wirkung des Bigitaligenins am isolierten Froschherzen weist, analog wie diejenige des Digitoxins, mit steigender Temperatur eine Beschleunigung auf, deren T.K. den Wert  $2-3$  hat. Daraus wird der Schluß gezogen, daß auch die toxische (reversible) Bigitaligeninwirkung auf einem Vorgang chemischer Natur basiert. Worin dieser Vorgang besteht, ist vorläufig nicht festgestellt. Da es sich bei der pharmakologischen Wirkung des Bigitaligenins um einen reversiblen Prozeß handelt, ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß bei einer allfälligen chemischen Bindung zwischen Substrat und Bigitaligenin nur eine »lockere« Bindung, vielleicht durch Nebenvalenzen, erfolgt.

7. Die thermische Beschleunigung der Bigitaligeninwirkung geht, analog wie beim Digitoxin, in gleicher Weise in Ca-freiem und in Ca-haltigem Ringer vor sich. In beiden Fällen beträgt der T.K. der Bigitaligeninwirkung  $Q_{10} = 2-3$ . Daraus wird der Schluß gezogen, daß die Bigitaligeninwirkung von der Gegenwart oder Abwesenheit des Calciums weitgehend unabhängig ist.

8. Durch Temperaturerhöhung wird die Grenzkonzentration des Bigitaligenins, analog wie beim Digitoxin, ebenfalls nach der Seite stärkerer Verdünnungen hinausgeschoben, so daß z. B. bei der Temperatur von  $27^{\circ}$  noch eine Verdünnung von  $1:20-25000$  zu einem tonischen reversiblen Stillstand führt, während die Grenzkonzentration bei gewöhnlicher Temperatur ( $18^{\circ}$ )  $1:12000$  beträgt.

9. Da es sich bei der Wirkung des Digitoxins um einen irreversiblen, bei der Geninwirkung um einen reversiblen Vorgang handelt, und da trotzdem beide Prozesse dem T.K. chemischer Reaktionen in gleicher Weise gehorchen, ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß bei der chemischen Wirkung des Digitoxins das biologische Substrat infolge der Fixation des Giftes geschädigt wird, beim Bigitaligenin dagegen nicht.