

die früher gemachten Annahmen über die Ursachen der Digitalisresistenz der Kröte nicht zutreffen.

Nach der Inkubation mit Leberschnitten wurde das eingesetzte Digitoxin unverändert und quantitativ zurückerhalten. Die papierchromatographische Analyse der Materialien, die in den ersten 48 Std nach Injektion aus Geweben und Ausscheidungen isoliert wurden, zeigte gleichfalls, daß die Kröte weder zu einer Glykosidspaltung noch zu einer Hydroxylierung am C₍₁₂₎ fähig ist. Eine Zerstörung des Moleküls wurde durch Glykosidbilanzen „0“, 12 und 48 Std nach Digitoxin-Injektion ausgeschlossen. — Die Kröte vermag zwar binnen 48 Std über 60% der Dosis (20 µg/g) im Harn auszuschcheiden, jedoch reicht dies zu einer schnellen Befreiung der Gewebe von Digitoxin nicht aus. Im Kot wurden nur sehr geringe Glykosidmengen gefunden, die in der Bilanz keine Rolle spielen. Eine Ausscheidung von Digitoxin über die Hautdrüsen, in welchen Herzgifte vom Bufadienolid-Typ gefunden werden, sowie über die Haut insgesamt läßt sich nicht nachweisen. — Das Krötenherz verfügt durchaus über die Fähigkeit, Digitoxin aus dem Blut anzureichern und unterscheidet sich darin nicht von den Herzen anderer, digitalisempfindlicherer Tierarten.

Die Digitalisresistenz der Kröte kann also weder durch schnelle Inaktivierung noch durch rapide Ausscheidung und auch nicht durch eine abnorme Verteilung des Glykosids im Organismus erklärt werden. Die Speciesunterschiede in der Digitalisempfindlichkeit werden nach allem nicht vom Stoffwechselschicksal der Glykoside, sondern offenbar von der Ansprechbarkeit der Digitalisreceptoren bestimmt.

Professor Dr. K. REPKE,

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften
zu Berlin, Berlin-Buch, Lindener Weg 70

K. REPKE u. H. J. PORTIUS (Berlin-Buch): Untersuchungen zur Ursache der Wirkungsunterschiede zwischen Digitoxin und Dihydrodigitoxin

Die bekannten Differenzen in der Toxizität von Digitoxin und Dihydrodigitoxin lassen sich nicht auf Unterschiede in ihrem Stoffwechselschicksal zurückführen, sondern müssen auf Differenzen in ihrer Fähigkeit zur Beeinflussung der Digitalisreceptoren beruhen. In der Absicht, die biochemische Natur der Receptoren zu charakterisieren, untersuchten wir den Einfluß von Digitoxin, Dihydrodigitoxin und weiteren Herzgiften auf die Membran-ATPase menschlicher Erythrocyten, die kürzlich von POST et al.¹ als Kationenpumpe erkannt wurde. Herzgifte hemmen nur die durch Zusatz von Na⁺ + K⁺ bewirkte Extrapaltung

von ATP. Ca^{++} wirkt in höheren Konzentrationen additiv hemmend. Bei einer K^+ -Konzentration, die für eine volle Aktivierung des Fermentes ausreicht, wird eine 50%ige Hemmung der Extraspaltung bei $1,5 \cdot 10^{-7}$ molar Digitoxin bzw. $22,5 \cdot 10^{-7}$ molar Dihydro-digitoxin erreicht. Die für halbe Maximalhemmung benötigten Konzentrationen verhalten sich bei Digitoxin:Dihydro-digitoxin wie 1:15, bei Cymarin:„Allo“-cymarin wie 1:>1000, bei Digitoxigenin:3-Dehydro-digitoxigenin:3-Epi-digitoxigenin:„Iso“-digitoxigenin wie 1:5:13:>1000 und bei Digitoxigenin:Cortisol wie 1:≥1000.

Jede Veränderung in der Konstitution von Herzgiften, welche zu einer Verminderung der Toxizität im Tierversuch führt, schwächt also auch die hemmende Wirkung auf die $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -aktivierte ATPase ab. Die Verhältniszahlen der fermenthemmenden Wirksamkeit und der Toxizität weisen bei allen Verbindungen eine enge Parallelität auf. Die Unterschiede in der Toxizität von Digitoxin und Dihydro-digitoxin sowie der anderen untersuchten Verbindungen können nach allem auf ihrer unterschiedlichen Fähigkeit zur Hemmung der ATPasen beruhen, die am Ionen-transport durch Zellmembranen beteiligt sind. Die Beobachtungen insgesamt legen den Schluß nahe, daß derartige ATPasen einen Angriffspunkt der Herzglykoside darstellen.

Literatur

¹ POST, R. L., C. R. MERRITT, C. R. KINSOLVING and C. D. ALBRIGHT: J. biol. Chem. **235**, 1796, (1960).

Professor Dr. K. REPKE,

Institut für Medizin und Biologie, der Deutschen Akademie der Wissenschaften
zu Berlin, Berlin-Buch, Lindenberger Weg 70

W. FÖRSTER (Magdeburg): Weitere Untersuchungen über strukturabhängige Unterschiede im Wirkungsmechanismus von Cardenoliden und Bufadienoliden

In Fortsetzung von früheren Untersuchungen¹ wurden sechs Genine aus der Cardenolid- und Bufadienolidreihe (die beiden 3,14-Dihydroxyverbindungen Digitoxigenin und Bufalin, die beiden 3,14,12-Trihydroxyverbindungen Digoxigenin und 12 β -Hydroxybufalin und die beiden 3,14,16-Trihydroxyverbindungen Gitoxigenin und Desacetylbufotalin) nach Herzschiädigung mit Azid, Jodacetat, Mersalyl, Bariumchlorid, Butallylonal (= Perocton), N-Äthylmaleinimid, Fluorid, Jodacetamid und Phenylbutazon untersucht. Die Versuche wurden an isolierten spontan schlagenden Meerschweinchen-Aurikelpräparaten durchgeführt. Am ungeschädigten Herzpräparat wurden äquieffektive Konzentrationen der Genine bestimmt. Durch die genannten neun herzschiädigenden Verbindungen