XI.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.

Über die Abhängigkeit der Strophantinwirkung von der Intensität der Herztätigkeit.

Von

Dr. Viktor Weizsäcker,

Assistent der Klinik.

(Mit 1 Figur.)

Da Giftwirkungen Resultate eines Zusammenwirkens spezifischer Substanzen mit lebenden Zellen sind, so werden sie häufig nicht nur von der Menge des Giftes, sondern auch von Art und Intensität der Funktionen abhängen müssen. Besonders wenn wir in quantitativer Weise vom Grade der Giftigkeit einer Substanz sprechen, berücksichtigen wir diesen Umstand nicht genügend, indem wir einfach dasjenige Quantum angeben, welches eine bestimmte Wirkung oder einen bestimmten Endzustand herbeiführt. Auch der Ausgangspunkt und der Zustand der Zelle während der Einwirkung ist von Bedeutung, und experimentell wird man Giftwirkungen nicht nur durch Variation der Giftmenge, sondern auch durch Variation der Funktionen beeinflussen können. Die Giftigkeit der Substanz wird in diesem Fall ein relativer Begriff sein und sowohl von der Giftmenge als auch von der Funktion abhängig sein.

Es ist denkbar, daß diese Auffassung Beziehung hat zur Theorie mancher kombinierten Vergiftungen, wie z. B. der Mischnarkosen. Denn es ist bekannt, daß eine durch ein Gift herabgesetzte Funktion von einem zweiten Gift quantitativ anders beeinflusst werden kann als eine normale Funktion. Ähnlich können auch schon die physiologischen Schwankungen der normalen Funktion, die bei manchen Organen gewaltige Beträge erreichen, von Bedeutung sein für die Beeinflussbarkeit durch spezifische Substanzen.

Von dieser Überlegung ausgehend, stellen sich die folgenden Untersuchungen die Frage, ob die Intensität der Herzfunktion von

Einfluß sei auf die Wirkungsgeschwindigkeit spezifischer Substanzen, und zwar in dieser Mitteilung der digitalisartig wirkenden Herzgifte. Wir fragen hier nicht: wie beeinflußt die Substanz die Herztätigkeit, sondern wie beeinflußt die Herztätigkeit den Eintritt einer bestimmten Wirkung. Gerade der Muskel bietet ja die bequeme Möglichkeit, die Stärke der Funktion weitgehend experimentell zu variieren.

Zunächst ist zu erörtern, was man als Wirkung bezeichnen soll. Man hat sich bei den digitalisartigen Giften daran gewöhnt, die Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes als Maßstab zu betrachten. Von Sluyterman¹⁾ sind der Eintritt des Halbrhythmus und die Reversibilität der Wirkung herangezogen worden. Vor allem der Herzstillstand kann ja aus den verschiedensten Ursachen eintreten. Die Versuche am ganzen und spontan schlagenden Froschherzen müssen mit dem komplizierten Zusammenspiel von Reizbildung, Reizleitung und Kontraktilität rechnen. Die Giftwirkung ist eine Wirkung auf einen komplexen Mechanismus, und das ist oft genug ein Mißstand für die experimentelle Analyse. Die meisten dieser Faktoren sind bei Verwendung des isolierten und künstlich gereizten Ventrikels ausgeschaltet und dieses Präparat empfahl sich für den vorliegenden Zweck auch dadurch, daß die Beherrschbarkeit seiner Funktionen der des Skelettmuskels kaum nachsteht. Hier ergab sich als der gegebene Gradmesser der Giftwirkungen die Zeit, welche vergeht bis zur Abnahme der Kontraktionsarbeit bis auf 0 oder bis auf einen näher zu bestimmenden Betrag (s. u.). Eine Eigenart der digitalisartigen Wirkung ist die, daß — innerhalb eines ziemlich großen Bereichs — mit abnehmenden Konzentrationen nicht der Grad der Funktionshemmung abnimmt, sondern die Geschwindigkeit, mit der diese zustande kommt.

Der isolierte und mit rhythmischen Induktionsschlägen gereizte Ventrikel befand sich in dem hier skizzierten Apparat. Für die nähere Beschreibung verweise ich auf Pflügers Archiv Bd. 147, S. 145, 1912. Hier sei wiederholt, daß die Herzkanüle die sehr einfache Form *K* besitzt. Sie wird in das rechte atrioventrikuläre Ostium eingebunden. Der Raum *P* ist luftblasenfrei mit Paraffinum liquidum gefüllt, das Herz wirkt auf ein Quecksilbermanometer. Stets wird durch *D* ein lebhafter Luftstrom in die Ringerlösung geschickt, der zugleich für Mischung und Sauerstoffversorgung garantiert. Bei den Versuchen mit künstlicher Durchspülung des ruhenden Herzens wird die Kanüle oben mit einem Stopfen verschlossen; durch eine der Bohrungen geht ein Rohr, das zu einem luftgefüllten Gummi-

1) Zeitschr. f. Biol. 57, 1911.

ballon führt. Dieser Ballon wird durch einen mit Motor betriebenen Exzenter rhythmisch komprimiert; die Bewegung überträgt sich auf den Luft-raum L und wirkt so als Pumpe auf das ruhende Herz. Die Bewegungen des Herzens werden, wie sonst, auf die rotierende Trommel registriert. Es ergibt sich eine Kurve, in der alle eventuellen Spontankontraktionen als Störungen erkennbar und auszählbar sind. Auch bei dieser Anordnung kann fortgesetzte Luftspülung durch D stattfinden¹⁾. E_1 und E_2

Fig. 1.

sind die Reizelektroden. Unbedingtes Erfordernis ist sorgfältiges Auswaschen des Ventrikels mit reiner Ringerlösung vor dem Versuch. Die Füllung erfolgte, soweit nicht anderes angegeben wird, mit 5 ccm Ringerlösung, die ziemlich reichlich NaHCO_3 enthält. Gleichmäßigkeit und Ausgiebigkeit der Ventilation ist unerlässliche Vorbedingung für gute Resultate.

Für die Überlassung eines kristallisierten Strophantinpräparates sind wir Herrn Geheimrat Thoms zu besonderem Danke verpflichtet. Es ist

1) Vgl. Pflügers Archiv 148, S. 539, 1912.

identisch mit dem Körper, den Thoms seinerzeit als Gratusstrophantin dargestellt und bezeichnet hat¹⁾.

Die Temperatur des Versuchsraumes blieb während der gesamten Versuchsreihe, d. h. mehrere Wochen lang, auf etwa 1,5° konstant, schwankte meist nur zwischen 16° und 17°. Für die Temperaturversuche ging ich ebenso vor, wie ich es Pflügers Archiv 148, S. 536 beschrieben habe.

Um Versuche an verschiedenen Herzen zu vergleichen, ist es wünschenswert, daß die Herzen annähernd gleich groß seien. 5 ccm einer 0,002%igen Strophantinlösung vergiften ein kleines Temporariaherz von 50 mg in 9 Minuten, ein Herz einer ungarischen Esculenta von 300 mg in 14 Minuten. Ob ich dagegen 1 ccm, 5 ccm oder einen Durchlaufversuch mit 50 ccm anstellte, war für die Geschwindigkeit der Vergiftung gleichgültig, wie dies nach W. Straubs²⁾ Versuchen auch erwartet werden mußte. Die Wirkungsgeschwindigkeit ist auch etwa dieselbe am spontan schlagenden und am künstlich gereizten Herzen, vorausgesetzt, daß wir gleiche Frequenzen vergleichen.

Da das Herz in Paraffinum liquidum eintaucht, habe ich untersucht, ob Strophantin in dieses übergeht. Eine gründlich mit Paraffin geschüttelte und abzentrifugierte Strophantinlösung zeigte aber keine Abnahme ihrer Wirkungszeit am Testherzen.

Wie erwähnt, habe ich die Abnahme der Herzarbeit unter Strophantin allen Vergleichen zugrunde gelegt. Am einfachsten war der Vergleich der bei langsamem Trommelgang verzeichneten Kontraktionskurven; die Geschwindigkeit, mit der die Arbeit der Einzelkontraktionen sinkt, wird hier sofort erkannt; als »komplette Wirkung« habe ich den Punkt bezeichnet und allen Vergleichen zugrunde gelegt, an dem die Abnahme der Herzarbeit aufhört und einem nahezu stationären und äußerst reduzierten Tätigkeitszustande Platz macht. Dieser Punkt wird gesetzmäßig erreicht und ist für die vorliegenden Zwecke mit völlig genügender Schärfe feststellbar. Die in den folgenden Tabellen unter »komplette Wirkung« angeführten Zahlen bedeuten somit die Zeit vom Einfüllen der Giftlösung bis zum Eintritt dieses Punktes.

I.

Der Eintritt der Strophantinwirkung erfolgt um so rascher, je schneller das Herz schlägt.

Die ersten Erscheinungen bei 5 ccm einer 0,002%igen Strophantin-Ringerlösung sieht man nach einigen Minuten der Einwirkung: ganz geringe Abnahme der systolischen Höhe, Trägerwerden der Diastole, zunehmende Unvollständigkeit der diastolischen Wiederausdehnung,

1) Ber. d. Deutsch. Pharmazeut. Ges. 1904.

2) Biochem. Zft. 28, S. 392, 1910.

damit Hand in Hand Abnahme der Schlagvolumina bis zu fast unmerklichen Kontraktionen im systolischen Zustand. All diese Erscheinungen erfolgen um so später, je langsamer das Herz schlägt. Ich führe einige Versuche an:

Versuch 1.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16,8°.

1,12 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 33.

1,24 Uhr Komplette Wirkung nach 400 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung: die Vergiftung erweist sich als reversibel.

2,38 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 11.

3,5 Uhr komplette Wirkung nach 300 Kontraktionen.

Resultat: Bei dreimal kleinerer Frequenz steigt die Wirkungszeit von 12 auf 27 Minuten.

Versuch 2.

Ziemlich große ungarische Esculenta. Herzgewicht 210 mg.

Temperatur 17,5°.

11,29 Uhr 0,002% Strophantin. Frequenz 18.

12,02 Uhr komplette Wirkung nach 600 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

12,35 Uhr 0,002% Strophantin. Frequenz 35.

12,50 Uhr komplette Wirkung nach 520 Kontraktionen.

Resultat: Bei doppelter Frequenz erfolgt die Wirkung in der halben Zeit.

Versuch 3.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Herzgewicht 142 mg. Temperatur 17,2°.

12,20 Uhr 0,002% Strophantin. Frequenz 25.

12,40 Uhr komplette Wirkung nach 475 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

1,05 Uhr 0,002% Strophantin. Frequenz 15.

1,35 Uhr komplette Wirkung nach 490 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

2,36 Uhr 0,002% Strophantin. Frequenz 35.

2,50 Uhr komplette Wirkung nach 500 Kontraktionen.

Resultat: Wie bisher, nämlich:

Frequenz	Minuten bis zur Wirkung	Zahl der Kontraktionen
25	20	475
15	30	490
35	14	500

Es zeigt sich danach, daß die Zahl der Kontraktionen, nicht die Zeit der Einwirkung, für den Eintritt der Wirkung maßgebend war. Innerhalb welcher Grenzen bestand dieser Satz zu Recht? Wurde der ruhende Muskel durch Strophantin überhaupt nicht verändert? Diese Frage wurde geprüft, indem das nicht oder sehr selten schlagende Herz zunächst eine Zeitlang mit der Gifflösung künstlich durchspült¹⁾ und dann mit Frequenz 30—35 gereizt wurde. Je länger nun die Ruheperiode gedauert hatte, um so rascher trat in der folgenden Arbeitsperiode die komplette Wirkung ein. Allerdings waren die Vorperioden meist nicht völlig frei von spontane Kontraktionen (Lucianische Gruppen). Im allgemeinen resultierte aber eine Schlagfrequenz von nicht mehr als drei Schlägen pro Minute in diesen »Ruheperioden«.

Versuch 4.

Mittelgroße ungarische Esculenta. Herzgewicht 167 mg. Temperatur 16,7°.

12,19—12,31 Uhr 0,002% Strophantin und künstliche Durchspülung. Dabei etwa 40 Spontankontraktionen.

12,31 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 31.

12,44 Uhr komplette Wirkung nach 400 Kontraktionen.

Versuch 5.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16,2°.

9,39—10,19 0,002% Strophantin und künstliche Durchspülung. Dabei 120 Spontankontraktionen.

10,19 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 33.

10,22 Uhr komplette Wirkung nach 80 Kontraktionen.

Versuch 6.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 17°.

7,52 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

8,05 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

9,02 Uhr 0,002% Strophantin, künstliche Durchspülung; dabei etwa 150 Spontankontraktionen.

9,42 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 30.

9,49 Uhr komplette Wirkung nach weiteren 200 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

9,55 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

10,43 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen.

1) Beschreibung s. o.

Versuch 7.

Kleine ungarische Esculenta. Temperatur 16,5°.

11,57 Uhr 0,002% Strophantin. Künstliche Durchspülung. Dabei etwa 130 Spontankontraktionen bis

12,42 Uhr künstliche Reizung mit Frequenz 30.

12,47 Uhr komplette Wirkung nach weiteren 280 Kontraktionen.

Versuch 8.

Mittelgroßer ungarischer Frosch. Temperatur 16°.

12,22 Uhr 0,002% Strophantin. Reizfrequenz 30.

12,35 Uhr komplette Wirkung nach etwa 350 Kontraktionen. Durchspülung mit Ringerlösung.

1,03—2,03 Uhr 0,002% Strophantin künstlich durchspült, dabei nur sieben Spontankontraktionen.

2,03 Uhr künstlich gereizt mit Frequenz 30.

2,05 Uhr komplette Wirkung nach etwa 70 Kontraktionen.

Aus zahlreichen Versuchen ging hervor, daß bei diesen ungarischen Fröschen bei 0,002% Strophantin und einer Reizfrequenz von 30 bis 35 die komplette Wirkung nach 12—14 Minuten mit absoluter Sicherheit eintrat. Schickte man aber solche Vorperioden voraus, in welchen nur wenige Kontraktionen eintraten, so wurde diese Wirkungszeit bis bis auf das Vier- bis Fünffache verlängert, entsprechend den früher angeführten Versuchen. Die Resultate werden hier nochmals tabellarisch zusammengestellt:

Tabelle I.

Vers.-Nr.	Vorperiode	Reizperiode	Gesamtdauer bis zur kompl. Wirkung
			Minuten
viele	0	12—14	12—14
4	12	13	25
5	40	3	43
6	40	7	47
7	45	5	50
8	60	2	62

Wie bekannt wird unter Strophantin die Wiederausdehnung des Herzens in der Diastole stark verlangsamt. Daraus folgt, daß allein schon aus diesem Grunde die Verkleinerung der Schlagvolumina unter Strophantin um so stärker hervortritt, je schneller das Herz schlägt. Man könnte nach den Versuchen 1—3 geneigt sein, die »schnellere Wirkung« bei höherer Frequenz einfach diesem Umstande zuzuschreiben. Diese Erklärung wird durch diese zweite Versuchsreihe ausgeschlossen. Ich habe

diesem Einwand aber auch bei den Versuchen von der Art von 1—3 stets dadurch vorgebeugt, daß ich, sobald der Zeitpunkt der kompletten Wirkung heranzunahen schien, einige (etwa 10—15) Schläge mit einer für alle Versuche gleichen Standardfrequenz von 35 pro Minute ausführen ließ und so prüfte, ob der Zustand kompletter Wirkung schon eingetreten war oder nicht. Diese Prüfung konnte mehrmals wiederholt werden. Der Ausdruck »komplette Wirkung« bezieht sich somit stets auf Frequenz 35.

Man sieht aus den Versuchen 4—8, daß die Zahl der Kontraktionen nur innerhalb gewisser Grenzen die Wirkungsgeschwindigkeit beherrscht. Bei sehr langer (einstündiger) Einwirkung auf das ruhende Herz tritt, sobald das Herz gereizt wird, die Strophantinwirkung schon sehr bald hervor und die komplette Wirkung tritt schon nach einer relativ kleineren Zahl von Kontraktionen ein. Man hat danach anzunehmen, daß Strophantin am ruhenden Herzen zwar nicht völlig unwirksam ist, daß der tätige Zustand aber seine Wirkung stark beschleunigt.

Es ist vielleicht bemerkenswert, daß auch an Ventrikeln, die nur ganz vereinzelte Spontankontraktionen ausführen, systolische Kontraktur eintritt, wenn Strophantinlösungen von genügender Konzentration einige Zeit auf sie einwirken. Auch bei Einwirkung konzentrierter Digitalinlösungen auf den ruhenden Ventrikel kommt rascher Eintritt der Kontraktur ohne Mitwirkung eigentlicher Kontraktionen zur Beobachtung.

II.

Verschiedene Autoren, besonders P. Trendelenburg¹⁾, haben hervorgehoben, daß Temperaturerhöhung den Eintritt des systolischen Stillstandes auch am isolierten Herzen beschleunigt. Da sie das spontan schlagende Herz verwendet haben, so war nach dem vorhergehenden zu erwarten, daß dieser Effekt mindestens zum Teil auf der durch Temperatursteigerung bewirkten Frequenzsteigerung beruht. Es war von Interesse zu sehen, ob die Wirkung der Wärme auch erkennbar war, wenn die Schlagfrequenz bei verschiedenen Temperaturen konstant gehalten wurde. Das Ergebnis war, daß auch bei unveränderter Schlagfrequenz mit zunehmender Temperatur die Wirkungsgeschwindigkeit bedeutend zunahm. Daraus ergibt sich, daß die starke Abhängigkeit der Strophantinwirkung von der Temperatur zwei Ursachen hat, die eine liegt in der Beschleunigung des spontanen Rhythmus, die zweite in einem davon unabhängigen un-

1) Dieses Archiv 61, S. 256, 1909.

mittelbaren Temperatureinfluß auf den Mechanismus der Giftwirkung. Folgende Beispiele legen hiervon Zeugnis ab.

Tabelle II.

Vers.-Nr.	Temperatur	Zeit bis zum Eintritt der kompl. Wirkung Minuten	Schlagfrequenz	Herzgewicht mg
1	33°	4½	35	228
2	30°	5	30	112
3	17°	12	35	—
4	16°	13	35	—
5	17°	22	10	87
6	17°	17	10	114
7	10°	68	10	117
8	6,5°	68	10	135

Direkt vergleichbar sind nur Versuche, die mit gleichen Frequenzen angestellt sind, weshalb für den oberen Bereich Versuche mit Frequenz 35, für den unteren solche mit Frequenz 10 zusammengestellt wurden. — Da die Wirkung reversibel ist, konnten auch an einem Herzen zwei Vergiftungen bei verschiedener Temperatur angestellt werden, z. B.:

bei 28—30,5° komplette Wirkung nach 7,5 Minuten (Frequenz = 33)
 » 17° » » » 18 » (» = 33)

Durchspült war das Herz in allen Versuchen mit 5 ccm einer Ringerlösung, die 0,002% Strophantin Thoms enthielt, also enthielten 5 ccm 0,1 mg Strophantin.

Es wurde auch untersucht, ob die durch Druckerhöhung bewirkte Vergrößerung der Herzarbeit und des Herzstoffwechsels ähnliche Einflüsse auf den Eintritt der Vergiftung hat. Die Unterschiede waren bei starker Änderung des Druckes (von 1 mm auf 20—30 mm Hg) in sechs Versuchen meist so, daß bei hohem Druck die Wirkung rascher eintrat. Einmal war kein deutlicher Unterschied und bei einem Herzen fiel das Resultat sogar umgekehrt aus. Die Resultate befriedigten daher wenig, und können auch schwerlich ganz befriedigend sein, weil die starken Belastungen veränderte Elastizitätszustände, eventuell auch Schädigungen herbeiführen und den Vergleich stören. Wahrscheinlich beschleunigt also höhere Belastung die Wirkung um ein Geringes, die Beschleunigung betrug aber nie mehr als 50%.

III.

Die bisherigen Ergebnisse könnte man dahin zusammenfassen, daß Momente, welche den Herzstoffwechsel erhöhen, auch die Strophantinwirkung beschleunigen. Daß vielleicht eine derartige nähere Beziehung zwischen Stoffwechsel und Wirkungsgeschwindigkeit bestehe, daran ließen besonders auch die Versuche von Grünwald¹⁾ denken, welcher fand, daß der systolische Stillstand durch Digitalin bei Sauerstoffmangel, also wahrscheinlich herabgesetzten Oxydationen, langsamer eintritt, bzw. in diastolischen Stillstand verwandelt wird. Die Frage, die ich mir deshalb bei den folgenden Versuchen vorgelegt habe, war die, ob die in Abschnitt I und II beschriebenen Erscheinungen mit der Beobachtung von Grünwald verwandt seien, insofern, als in beiden Fällen die Oxydationsgeschwindigkeit maßgebend war für die Geschwindigkeit der Strophantinwirkung.

Schon vor dem Erscheinen der Arbeit Grünwalds habe ich Herzen, deren Oxydationen durch Cyankalium fast aufgehoben waren, mit Strophantin behandelt. Es ergab sich, daß auch, wenn die Oxydationen um 90 oder 100° gehemmt, also so gut wie aufgehoben waren, wenigstens ein Teil der charakteristischen Strophantinwirkungen erzielt werden konnte, der Charakter der Vergiftung aber allerdings wesentlich verändert war. Eine *Conditio sine qua non* für Strophantinwirkung sind die Oxydationsprozesse also sicherlich nicht. Durch Grünwalds Arbeit angeregt, habe ich diese Dinge aber nochmals quantitativ geprüft.

Zunächst wurde der schon früher von mir beschrittene Weg der Oxydationshemmung durch Cyanide eingeschlagen. Die physiologische Auswertung einer Stammlösung von Cyankalium ergab in Übereinstimmung mit den früheren Versuchen, daß 5 ccm Erythrocyten-suspension²⁾ mit $\frac{1}{2000}$ molarer Konzentration von Cyankalium die Oxydationen auf weniger als $\frac{1}{10}$ herabsetzte:

Temporaria. Herzgewicht 120 mg

O ₂ -Verbrauch in 25 Minuten	$\left\{ \begin{array}{l} \text{ohne KCN } 0,07 \text{ ccm} \\ \text{mit } \frac{m}{2000} \text{ KCN } 0,006 \text{ ccm} \end{array} \right.$

Wirkte Strophantin an Herzen, deren Oxydation in dieser Weise fast aufgehoben waren, langsamer?

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

2) Stets 2 Teile Ringer auf 1 Teil gut abzentrifugierter dreimal gewaschener Erythrocyten.

Tabelle III.

Strophantin %	KCN	Komplette Wirkung nach Minuten	Herzgewicht	Temp. °C.
0,002	—	9	Temporaria — mg	17
0,002	—	9	» 60 »	16,4
0,002	$\frac{m}{2000}$	26	» 90 »	16
0,002	$\frac{m}{2000}$	20	» 100 »	16,5
0,002	$\frac{m}{2000}$	15	» 75 »	16,2
0,002	$\frac{m}{5000}$	12	» — »	17,3
0,002	$\frac{m}{2000}$	14	» 50 »	17
0,002	$\frac{m}{2000}$	16	» 70 »	17

Stets wurden wieder 5 cc Ringerlösung mit den in der Tabelle notierten Giftkonzentrationen benutzt. Die Verzögerung der kompletten Wirkung betrug nur in einem von sechs Versuchen mehr als 100%, sonst meist weniger.

Der zweite Weg, der sich darbot, entspricht etwa dem von Grünwald eingeschlagenen: Benutzung sauerstoffreigemachter Strophantinlösungen.

Tabelle IV.

Strophantin %	O ₂ -Gehalt der Ringerlösung	Komplette Wirkung nach Minuten	Bemerkungen Herzgewicht	Temp. °C.
0,002	vorhanden	9	Temporaria 85 mg	17
0,002	entfernt	14	» 60 »	17
0,001	vorhanden	12	» 90 »	17
0,001	entfernt	18	» 65 »	17
0,0005	vorhanden	16	» 65 »	17,5
0,0005	entfernt	26	» — »	17,5

Die Strophantinlösung wurde $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde lang mit einem kräftigen Wasserstoffstrom ausgewaschen; der diese Lösung verlassende Gasstrom passierte noch eine Vorlage, in der sich eine mit Methylenblau angefärbte Suspension lebender Bakterien befand. Die Entfärbung des Methylenblau zeigte an, daß das ganze System O₂-frei war. Nach einigen weiteren Minuten wurde die Strophantinlösung unter Vermeidung der Berührung mit Luft in die Herzkantüle eingebracht und unter Paraffin unterschichtet. In diesen Versuchen wurde nur 1 cc Lösung benutzt; die möglichen Reste von Sauerstoff mußten so um so rascher vom Herzen verbraucht werden.

Auch in diesen Versuchen betrug die Verlängerung der Wirkungsgeschwindigkeit stets weniger als 100%, meist etwa 50%. Kontrollen zeigten in den Versuchen von Tabelle III und IV, daß die Wirkung von $\frac{m}{2000}$ KCN bzw. O₂-Entziehung allein in den gegebenen Versuchszeiten, keine oder eine sehr geringe Abnahme der Kontraktionshöhe nach sich zog¹⁾.

Aus diesen Versuchen folgt zunächst, daß, was Grünwald für Mercks Digitalin fand, auch für Strophantin Thoms gilt. Dies bezieht sich auch auf die Beobachtung, daß der Stillstand bzw. das Aufhören der Kontraktionsfähigkeit bei Sauerstoffmangel in mehr diastolischer Stellung eintritt.

Der Befund nun, daß Momente, welche den Stoffwechsel des Herzens herabsetzen, auch die Strophantinwirkung verlangsamen, hatte, wie gesagt, die Frage nahe gelegt, ob diese von der Oxydationsgeschwindigkeit unmittelbar abhängen. Folgende Überlegung scheint mir dies äußerst unwahrscheinlich zu machen. Wäre dies nämlich der Fall, so müßte eine Oxydationshemmung um 90% (bei $\frac{m}{2000}$ KCN oder O₂-Abwesenheit) die Strophantinwirkung ebenso sehr verlangsamen, wie eine Herabsetzung der Schlagfrequenz von 35 auf 3 pro Minute²⁾. Dies ist nicht der Fall. Oxydationshemmung verlangsamt die Wirkung auf nicht einmal das Doppelte, Frequenzverlangsamung aber auf das Vier- bis Fünffache. Diese Wirkungen dürften danach nicht vergleichbar sein, wie schon daraus hervorgeht, daß, wie bemerkt, die fast völlige Oxydationshemmung Strophantinwirkungen keineswegs ausschließt. Eine direkte Beziehung zwischen Oxydationsgeschwindigkeit und Wirkungsgeschwindigkeit ist danach nicht wahrscheinlich. Trotzdem kann als Zusammenfassung der vorliegenden Versuche der Satz gelten, daß, allgemein gesprochen, die Intensität der Herzfunktion innerhalb weiter Grenzen die Geschwindigkeit der Strophantinwirkung beeinflusst, in dem Sinne, daß, je größer jene Intensität, um so größer auch die Wirkungsgeschwindigkeit ist. Eine speziellere Angabe, welche Komponente der Muskelfunktion Träger dieser Beziehungen sei, ist vorläufig nicht möglich; doch ist es zunächst nicht wahrscheinlich, daß die Oxydationsgeschwindigkeit die Giftwirkung direkt

1) Vgl. Weizsäcker, Pflügers Archiv 147, S. 145.

2) Daß hierbei tatsächlich die Oxydationen ebenfalls um 70—90% abnehmen, ist früher gezeigt worden, vgl. Pflügers Archiv.

bestimmt, da gleiche Herabsetzung der Oxydationen unter verschiedenen Arbeitsbedingungen die Giftwirkung verschieden beeinflußt. Dagegen läßt sich die Frage entscheiden, ob der Vorgang der Giftbindung an das Herz mit den hier beschriebenen Erscheinungen etwas zu tun hat. Man kann sich fragen, ob Verlangsamung der Giftwirkung (durch Verlangsamung der Frequenz, Erniedrigung der Temperatur, Herabsetzung der Oxydationen) die Folge einer Verlangsamung der Giftbindung ist. Über Versuche, welche diese Frage betreffen, wird in der folgenden Mitteilung berichtet werden.

Die Tatsache, daß die Schlagfrequenz des Ventrikels weitgehenden Einfluß auf den Eintritt der Vergiftungserscheinungen hat, ist auch von Bedeutung für die quantitativen Auswertungen von Strophantin und voraussichtlich auch von anderen glykositischen Herzgiften. Neben den schon bekannten Einflüssen von Temperatur und Sauerstoffzufuhr wird man auch die der Schlagfrequenz und Belastung künftig in Rechnung zu ziehen haben, wenn es sich um quantitative Vergleich verschiedener Konzentrationen, Giftmengen oder Präparate handelt. Durch die Anwendung der Methode der künstlichen Reizung möglichst gleich großer Ventrikel läßt sich die Gleichmäßigkeit der Resultate jedenfalls beträchtlich erhöhen.