(Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München [Direktor: Professor
Dr. *Ernst von Romberg*].)

Über die Beseitigung von Giftwirkungen am Herzen durch Calcium und andere zweiwertige Kationen.

Von

Dr. **Ernst Wiechmann**,

Assistent der Klinik.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. April 1922.)

I. Einleitung.

Im Jahre 1901 zeigte *J. Loeb*¹⁾ in seinen Versuchen am befruchteten Fundulusei, daß das Calcium des Meerwassers gradeseo durch ein anderes zweiwertiges Kation vertreten werden kann, wie bei der Ausflockung eines Suspensionskolloids ein zweiwertiges Kation ein anderes ersetzen kann. Seitdem gibt es eine physikalisch-chemische Hypothese der Calciumwirkung und der Ionenwirkungen überhaupt. Auf eine breitere, und zwar kolloid-chemische Grundlage wurde diese Hypothese erst durch *Höber*²⁾ gestellt. Die Argumente zugunsten dieser Theorie faßt *Höber*³⁾ in drei Gruppen von Beobachtungen zusammen: Erstens stuft sich der Einfluß der Anionen und Kationen der neutralen Alkalisalze auf Zellen und Gewebe nach den sog. *Hofmeisterschen* Reihen ab, zweitens hat der isoelektrische Punkt der Zellkolloide für die Existenz und Funktion der Zellen eine besondere Bedeutung, und vor allem drittens, man kann, wie in der Kolloidchemie, so auch in der Physiologie von einer Wertigkeitsregel in den Ionenwirkungen sprechen. *Loeb*s Versuche waren an befruchteten Funduluseiern angestellt und damit von den physiologischen Schulbeispielen weit entfernt. *Höbers* Versuchsobjekte aber waren Blutkörperchen von Säugetieren und Herz, Magen und Muskeln vom Frosch. Im einzelnen zeigte *Höber*⁴⁾, daß die Hämolyse von Blutkörperchen durch Narkotica oder durch Hypotonie bei einem geringfügigen

¹⁾ *J. Loeb*, Arch. f. d. ges. Physiol. **88**, 68. 1901 und Amer. Journ. of physiol. **6**, 411. 1902.

²⁾ *R. Höber*, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe, Leipzig und Berlin 1914. — Derselbe, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. 1917.

³⁾ *R. Höber*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 104. 1920. — Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16.

⁴⁾ *R. Höber*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. 1917 u. **182**, 104. 1920.

Zusatz von einem Salz mit einem zweiwertigen Kation aufgehalten werden kann. Ebenso wird der durch Kalisalze erzeugte Ruhestrom des Muskels wie auch die Lähmung des Muskels durch Kalisalze von zweiwertigen Kationen gehemmt. Desgleichen kann der antagonistische Einfluß des Calciums bei der Kaliumvergiftung des Herzens und Magens auch durch alle möglichen anderen zweiwertigen Kationen ausgeübt werden. Bei allen diesen Prozessen handelt es sich nach Höber um eine Auflockerung der Plasmahautkolloide, die durch die zweiwertigen Kationen aufgehoben wird.

Sei es nun in den Versuchen von Loeb oder Höber, immer kann das Calcium nicht nur durch die ihm chemisch verwandten Erdalkalien Sr und Ba und das ihnen nahestehende Mg, sondern auch durch Mn, Co und Ni vertreten werden. Nur noch in der Kolloidchemie ist der Einfluß der Wertigkeit so offenbar wie in diesen Versuchen. Dennoch läßt sich dieses Prinzip von der gegenseitigen Vertretbarkeit der mehrwertigen Kationen nicht verallgemeinern. Ich erinnere hier nur an die Beobachtung von Hamburger und de Haan¹⁾, daß von den zweiwertigen Kationen die Phagocytose der Leukocyten allein durch Ca gefördert wird. Ich erinnere ferner an die Feststellung von Höber, daß bei der Erhaltung der Contractilität von Herz und Magen des Frosches das Ca einzig und allein durch Sr und Ba ersetzt werden kann, und an meine eigenen²⁾ Untersuchungen über die Magnesiumnarkose, aus denen hervorgeht, daß Co, Mn und Ni auf das Herz ähnlich wirken wie Mg und wie dieses Antagonisten des Ca, Sr und Ba sind. Höber³⁾ hat die eben erwähnte Beobachtung neuerdings als einen chemischen Vorgang gedeutet. Er ist damit in ähnlicher Weise zu einer Unterscheidung zwischen mehr chemischer und mehr physiko-chemischer Wirkung der Ionen gelangt, wie ich bei meinen schon angeführten Versuchen über die Magnesiumwirkung.

In den hier genannten Versuchen handelte es sich immer um den Antagonismus resp. die Vertretbarkeit von Kationen. Neuerdings zeigte nun S. G. Zondek⁴⁾ — offenbar durch pflanzenphysiologische Untersuchungen veranlaßt —, daß die Wirkung des Chinins und Arsens, die beide zu einem diastolischen Herzstillstand führen, durch Ca kompensiert werden kann. Da die Chinin- und Arsenwirkung durch Zufuhr sonst kaum wirksamer Kaliummengen deutlich verstärkt wird, sucht Zondek die Wirkungsweise des Chinins und Arsens in der gleichen Richtung

¹⁾ Hamburger und de Haan, Biochem. Zeitschr. **24**, 470. 1910.

²⁾ E. Wiechmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 74. 1920. — Ferner Vortrag auf der Tagung d. Dtsch. Physiol. Ges. in Hamburg 1920. Ber. über d. ges. Physiol. II, **2**. 1920.

³⁾ R. Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 104. 1920.

⁴⁾ S. G. Zondek, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. **87**, 342. 1920 u. **88**, 158. 1920. — Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30.

wie die der Kaliumionen. Er nimmt an, daß die Wirkungsart des Arsens und Chinins ebenso wie die des Kaliums und Calciums eine physikalisch-chemische ist.

Die im folgenden mitgeteilten Beobachtungen suchen diesen Antagonismus zwischen so heterogenen Stoffen wie dem anorganischen Anion AsO_3 und dem Alkaloid Chinin auf der einen, dem anorganischen Kation Ca auf der anderen Seite weiter aufzuklären.

II. Versuche ¹⁾.

1. Der Einfluß mehrwertiger Kationen auf die Lähmung des Herzens durch Chinin.

Die Versuche wurden an spontan schlagenden, aufgeschlitzten Temporarienherzen (durchschnittliches Gewicht der Frösche 30—45 g) nach der von *Amsler*²⁾ angegebenen Methode ausgeführt. Diese Versuchsanordnung, die sich mir³⁾ auch schon früher bewährt hatte, hat gegenüber der üblichen *Straubschen*⁴⁾ den Vorzug, daß alle Teile des Herzens von der Nähr-, bzw. Giftlösung umspült werden. Zunächst kamen die Herzen in Ringerlösung von der Zusammensetzung 0,7% NaCl + 0,02% KCl + 0,02% CaCl_2 + 0,01% NaHCO_3 . Dann wurde diese durch eine Ringerlösung mit einem Zusatz von Chinin. hydrochlor. ersetzt, und der Zeitpunkt abgewartet, wo Lähmung des Herzens eintrat. Die Empfindlichkeit der Froschherzen gegenüber Chinin ist nach meinen Beobachtungen, ähnlich wie es *F. B. Hofmann*⁵⁾ für das Säugetierherz gezeigt hat, außerordentlich verschieden. Mit einem Zusatz von 0,02% bis 0,04% Chinin. hydrochlor. zur Ringerlösung habe ich jedoch stets innerhalb weniger Minuten Lähmung des Herzens erzielt. Wird die Ringerlösung nicht gegen die Chinin-Ringerlösung ausgetauscht, so schlägt das Herz in unveränderter Stärke weiter. Diese Feststellung ist des Vergleiches wegen wichtig.

War das Herz vollkommen oder fast vollkommen gelähmt, so wurde m/200 CaCl_2 zum Chinin-Ringergemisch zugesetzt und, in Übereinstimmung mit den Angaben von *Zondek*, trat eine weitgehende Erholung des Herzens ein. Zwar machten sich hier und da Rhythmusstörungen bemerkbar, aber da es sich hier nicht um eine Analyse der Kompensation des Chinins, sondern nur um die Tatsache der Kompensation handelt, ist das von nebensächlicher Bedeutung.

Wie weit kann nun das Ca durch andere mehrwertige Kationen vertreten werden? Als Ersatz für Ca wurden die Chloride von *Strontium*,

¹⁾ Die Versuche wurden in den Monaten Januar bis April 1922 ausgeführt.

²⁾ *Amsler*, Zentralbl. f. Physiol. **31**, 467. 1917.

³⁾ *E. Wiechmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 74. 1920.

⁴⁾ *W. Straub*, Biochem. Zeitschr. **28**, 394.

⁵⁾ *F. B. Hofmann*, Zeitschr. f. Biol. **66**, 293. 1916.

Barium, Magnesium, Kobalt, Mangan, Nickel sowie *Hexamminkobaltchlorid* geprüft. Von ihnen war nach den Versuchen von *Loeb* und *Höber* am ehesten, nicht dagegen von Kupfer, Blei, Quecksilber und Uranyl eine Vertretbarkeit zu erwarten. Das Kobaltiaxsalz wurde gewählt, weil aus den Untersuchungen von *Höber* und *Spaeth*¹⁾ hervorgeht, daß dieses, geradeso gut wie das Calcium, einen lähmenden Kaliüberschuß zu neutralisieren vermag, und weil nach den Angaben von *Zondek* die Wirkung des Kaliums und Chinins eine gleichsinnige sein soll.

Abb. 1 a—d. In a) zunächst Herzschlag in Ringerlösung. Bei 1 an Stelle von Ringerlösung Ringerlösung + 0,02 % Chinin. hydrochl. — In b) ist die Chininlähmung eingetreten. Bei 2 Zusatz von m/200 SrCl_2 . Darauf Erholung. — In c) bei 3 an Stelle des Chinin-Ringergemisches + SrCl_2 neue Ringerlösung. — Darauf in d) erneute Lähmung.

Wird nach Eintritt der Chininlähmung m/200 *Strontiumchlorid* zum Chinin-Ringergemisch hinzugefügt, so beginnt das Herz bald wieder zu schlagen. Ein Austausch der Chinin-Ringerlösung + SrCl_2 gegen reine Ringerlösung hat baldige erneute Lähmung zur Folge (Abb. 1). *Bariumchlorid* vermag bei m/700 in ähnlicher Weise wie SrCl_2 , jedoch nicht in gleicher Vollkommenheit, die Herzkontraktionen zu restituieren. Ein Beispiel hierfür gibt Abb. 2.

Prüft man weiter das zwischen den Gruppen der Erdalkalien und Alkalien stehende Magnesiumchlorid, so läßt sich damit die Herztätigkeit nicht wiederherstellen. Dieses Ergebnis ließe sich allenfalls noch mit den

¹⁾ *Höber* und *Spaeth*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **159**, 433. 1914.

eigenartigen Dissoziationsverhältnissen der Magnesiumsalze erklären. Aber auch durch die Chloride von Co, Mn, Ni und Hexamminkobalt kann die Chininwirkung auf das Herz nicht kompensiert werden. Dies ist auch nicht der Fall, wenn man Chinin und die mehrwertigen Kationen gleichzeitig auf das Herz einwirken läßt, anstatt dies, wie oben beschrieben, nacheinander zu tun.

Die Fähigkeit, die Chininwirkung auf das Herz zu neutralisieren, bleibt also nur auf die chemische Gruppe der Erdalkalien beschränkt. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung; denn Zondek faßt die Wirkung des Chinins und des Kaliums als eine gleichsinnige auf. Da nun nach den Untersuchungen von Höber¹⁾ das durch einen Kaliumüberschuß der Ringerlösung stillgestellte Herz außer durch Ca auch durch Sr, Ba, Co, Mn, Ni und $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ zum Schlagen gebracht wird, das gleiche

Abb. 2 a. und b. In a zunächst Herzschlag in Ringerlösung. — In b fast völlige Lähmung unter 0,02 % Chinin. Bei 2 Zusatz von m/700 BaCl_2 . Darauf Erholung.

aber nach den obigen Ergebnissen nicht für das Chinin gilt, erscheint es mehr als zweifelhaft, ob die Auffassung Zondeks berechtigt ist. Will man darüber hinaus versuchen, für die obigen Befunde eine Deutung zu geben, so wird man sich fragen müssen, ob nicht die Chininwirkung auf das Herz viel eher als ein chemischer Vorgang anstatt eines physiko-chemischen aufzufassen ist.

2. Der Einfluß mehrwertiger Kationen auf die Lähmung des Herzens durch Chinidin.

Die oben mitgeteilten Versuche hatten ergeben, daß die durch Chinin hervorgerufene Lähmung des Herzens durch die Chloride der Erdalkalien Ca, Sr und Ba mehr oder weniger weitgehend kompensiert werden kann. Es lag nahe, weiterhin zu untersuchen, ob auch die Lähmung des Herzens durch Chinidin, das stereoisomere des Chinins, in gleicher Weise neutralisiert werden kann. Zur Anstellung derartiger Versuche drängten auch klinische Beobachtungen.

¹⁾ R. Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 182, 104. 1920.

Seit *W. Frey*¹⁾ das Chinidin zur Beseitigung der Arrhythmia perpetua in die Therapie eingeführt hat, konnte damit in zahlreichen Fällen, meist jedoch nur vorübergehend, eine Regularisierung der Herztätigkeit erzielt werden. Aber wie so oft in der Therapie stehen auch hier Nutzen und Schaden dicht nebeneinander. *Frey*²⁾ selbst berichtet über vier Patienten mit sehr schweren Symptomen, die mit Sicherheit auf das verabreichte Chinidin zurückgeführt werden mußten. Drei von diesen Patienten zeigten neben einer Zirkulationsschädigung als hervorstechendstes Symptom eine schwere Atemlähmung. Von *Frey*²⁾ am Kaninchen ausgeführte experimentelle Untersuchungen ergaben jedoch, daß das Chinidin in erster Linie die Herztätigkeit lähmt und erst hinterher die Atmung stillstellt. Damit war die Notwendigkeit gegeben, experimentell festzustellen, wie derartigen Herzscheidigungen entgegengearbeitet werden kann.

Meine Versuche wurden in gleicher Weise wie oben (S. 590) beschrieben angestellt. Verwandt wurde das Chinidin. sulfur., das ich³⁾ seinerzeit wegen seiner besseren Löslichkeit und dadurch bedingten gründlicheren Resorption zur therapeutischen Verwendung empfohlen habe, und das wohl heute ausschließlich angewandt wird. In Übereinstimmung mit den Angaben von *Santesson*⁴⁾ konnte ich nachweisen, daß die Wirkung des Chinidins eine beträchtlich schwächere als die des Chinins ist. Individuell sind die einzelnen Herzen gegen Chinidin genau so verschieden empfindlich wie gegen Chinin. Setzt man 0,06% bis 0,2% Chinidin. sulfur. zur Ringerlösung zu, so erhält man meist in einigen Minuten eine prompte Lähmung. In vereinzelten Fällen ging der Lähmung eine Erregung, kenntlich durch Zunahme der Kontraktionsstärke, voran. (Vgl. Abb. 9.) Ähnliche

Abb. 3 a und b. In a) zunächst Herz in Ringer. — In b) ist die Chinidinlähmung (0,06%) eingetreten. Bei 2 Zusatz von m/100 CaCl₂ Darauf Erholung.

¹⁾ *W. Frey*, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 18, 19, 36.

²⁾ *Frey und Hagemann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 290. 1921.

³⁾ *E. Wiechmann*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **7**, 155. 1918.

⁴⁾ *Santesson*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 321. 1893.

Abb. 4 a und b. In a) Herz in Ringerlösung. — In b) Lähmung durch 0,18% Chinidin. sulfur. Bei 2 Zusatz von m/140 SrCl₂. Darauf Erholung.

Beobachtungen hat auch *Santesson*¹⁾ am quergestreiften Muskel des Frosches gemacht.

Genau so wie die Chloride der Erdalkalien die Chininlähmung des Herzens zu kompensieren vermögen, so sind sie auch imstande, die durch Chinidin.

Abb. 5 a und b. In a) Herz in Ringerlösung nach 20 Minuten langem Verweilen in Ringer + 0,06% Chinidin. sulfur. Bei 2 Zusatz von m/250 BaCl₂. Darauf Erholung.

sulfur. hervorgerufene Lähmung des Herzens mehr oder weniger weitgehend zu beseitigen. (Vgl. Abb. 3, 4, 5.) Fraglich konnte es nur noch sein, ob es sich bei der Neutralisierung der Chinidin. sulfur.-Wirkung durch BaCl₂ tatsächlich um eine Bariumwirkung handelte. Denn Bariumchlorid fällt aus Lösungen von Chinidin. sulfur. weißes, unlösliches Bariumsulfat aus, was im Experiment an der eintretenden Trübung erkenntlich ist. Wird die in Abb. 5 sichtbare Erholung des Herzens nun durch die übriggebliebenen Spuren von Bariumchlorid bedingt, oder handelt es sich dabei um ganz andere Vorgänge? Zur Entscheidung dieser Frage habe ich in einem weiteren Versuch Chinidin. hydrochlor. statt Chinidin. sulfur. verwendet und dann mit Bariumchlorid denselben Effekt wie in Abb. 5 erzielt. Damit ist der Beweis geliefert, daß es sich tatsächlich um eine Bariumwirkung handelt. Wegen Raummangels verzichte ich auf die Wiedergabe dieser Kurve.

Außer den Erdalkalien sind alle anderen mehrwertigen Kationen — geprüft habe ich auch hier die Chloride von Mn, Co, Ni und Hexamminkobalt — nicht imstande, die lähmende Wirkung des

¹⁾ *Santesson*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 30, 411. 1892.

Chinidins auf das Herz zu beeinflussen. Für die theoretische Wertung dieser Versuche gilt das bereits bei den Chininversuchen Gesagte. Ihre klinische Bedeutung¹⁾ liegt darin, daß es experimentell möglich ist, die schädigende Wirkung des Chinidins auf das Herz mehr oder weniger aufzuheben. Wenn es *Frey*²⁾ nicht geglückt ist, am Kaninchen den durch intravenöse Injektion von Chinidin. lactic. hervorgerufenen Herzstillstand durch weitere intravenöse Injektion von Calc. lactic. aufzuheben, so mag das an der Dosierung liegen. Unter allen Umständen müssen meine Beobachtungen dazu ermuntern, gegebenenfalls auch am Menschen zu versuchen, ob die durch Chinidin bedingte Schädigung des Herzens durch Calcium und eventuell auch Strontium kompensiert werden kann.

Eine Beobachtung, die hauptsächlich von klinischer Bedeutung ist, sei hier noch erwähnt. Erhöht man den Kaliumgehalt der Ringerlösung um eine nicht wirksame Menge, so sind schon sonst sicher unterschwellige Chinidindosen imstande, das Herz zu lähmen. Da die Dämpfung einer extremen Hyperkinesie Endzweck jeder Chinidinthherapie ist, ist damit die theoretische Grundlage für die schon 1919 durch *v. Bergmann*³⁾ für den Menschen empfohlene Kombination der Chinidinmedikation mit einer Kali-anreicherung des Organismus geliefert.

3. Der Einfluß mehrwertiger Kationen auf die Lähmung des Herzens durch Arsen.

Nach den Beobachtungen von *Zondek* kann die Lähmung des Herzens durch Arsen, genau so wie jene durch Chinin, mit Hilfe von Calcium kompensiert werden. Kann auch hier das Calcium durch andere mehrwertige Kationen vertreten werden?

Die Versuche wurden, wie früher beschrieben, angestellt. Verwandt wurde die arsenige Säure, die als Natriumsalz zur Ringerlösung zugefügt

a)

b)

c)

Abb. 6 a—c. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung (a), kommt das Herz in Ringerlösung + 0,03% AsO_3 , wo es schnell gelähmt wird (b). Bei 2 Zusatz von m/200 SrCl_2 . Sofortige Erholung. In c) 6 Minuten später.

¹⁾ Auf die klinische Bedeutung dieser Versuche werde ich ausführlich in der Klinischen Wochenschrift eingehen.

²⁾ *Frey* und *Hagemann*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **25**, 290. 1921.

³⁾ *v. Bergmann*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26.

wurde. Die gebrauchten Konzentrationen betrugen 0,03% bis 0,04%. Als Ersatz für Calcium wurden wiederum die Chloride von Strontium, Barium, Magnesium, Kobalt, Mangan, Nickel und Hexamminkobaltichlorid geprüft. Eine Schwierigkeit ergab sich insofern, als sich beim Zusammenbringen der üblichen Ringerlösung von der Zusammensetzung 0,7% NaCl + 0,02% KCl + 0,02% CaCl₂ + 0,01% NaHCO₃ mit Natriumarsenit und CoCl₂ und MnCl₂ Niederschläge von Karbonaten des Kobalts und Mangans bilden. Deswegen wurden in den Kobalt- und Manganversuchen die gleiche Ringerlösung, jedoch ohne NaHCO₃, und statt des Natriumarsenits reine arsenige Säure, und zwar wegen der besseren Löslichkeit ihre amorphe, glasige Form verwandt.

Abb. 7 a und b. Bei a) schlägt das Herz in Ringerlösung. — In b) Herzlähmung durch 0,03% AsO₃. Bei 2 Zusatz von m/600 Bariumchlorid: Erholung.

Die Versuche (vgl. Abb. 6 u. 7) lehrten, daß das Calcium in seiner kompensatorischen Wirkung gegenüber dem Arsen durch Sr und Ba, jedoch nicht durch die geprüften anderen mehrwertigen Kationen vertreten werden kann.

4. Der Einfluß der Digitalisglykoside auf die Lähmung des Herzens durch Chinidin.

Bei der theoretischen Deutung der experimentellen Untersuchungen über die Wirkung der Digitaliskörper handelt es sich heute im wesentlichen um die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung. Nach Löwi¹⁾ besteht die Wirkung des Strophan-

¹⁾ O. Löwi, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 131. 1917 u. **83**, 366. 1918. — Vgl. ferner A. v. Kosschegg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 251. 1913.

thins in einer Sensibilisierung des Herzens für Calcium. Ich¹⁾ habe kürzlich die Versuche *Löwis* und seiner Schüler so gedeutet, daß es sich dabei um einen katalytischen Vorgang handelt, derart, daß das Calcium in seinen kleinsten Spuren katalytisch wirkt. *S. G. Zondek*²⁾ dagegen nimmt an, daß sich Calcium und Strophanthin in ihrer Wirkung auf das Froschherz identifizieren lassen.

Nachdem in den oben beschriebenen Versuchen gezeigt war, daß das Calcium imstande ist, die durch Chinidin hervorgerufene Herzlähmung zu kompensieren, erhob sich weiterhin die Frage: Sind auch hierbei die Digitaliskörper imstande, die gleiche Wirkung wie das Calcium auszuüben? Zur Beantwortung dieser Frage wurden Versuche in derselben Anordnung wie früher angestellt. Für die Auswahl der Digitaliskörper war ihre Wasserlöslichkeit entscheidend. Dementsprechend wurden Strophanthin (*Böhringer*), Digifolin und ein wäßriges Digitalisinus verwandt. Das Infus wurde wegen der bekanntlich schon nach 24 Stunden um die Hälfte herabgesetzten Wirksamkeit vor den Versuchen frisch hergestellt. Die beiden anderen Präparate wurden mir lebenswürdigerweise von der Firma *C. F. Böhringer* in Mannheim und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel in rein wäßriger Lösung zur Verfügung gestellt. Von Digifolin entspricht nach Angabe der Firma 1 ccm 0,0012 g Digifolinsubstanz und dem Wirkungswert von 0,1 g Fol. Digit. titr.³⁾.

¹⁾ *E. Wiechmann*, Arch. f. d. ges. Physiol. **194**, 435. 1922.

²⁾ *S. G. Zondek*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **87**, 342. 1920 und **88**, 158. 1920. — Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30.

³⁾ Siehe hierzu *Lehnert* und *Loeb*, Therapeutische Monatshefte **28**, 164. 1914.

Abb. 8. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung a) kommt das Herz in Ringerlösung + 0,2% Chinidin, cultur., wo es schnell gelähmt wird b). Bei 2 Zusatz von 0,00016% Strophanthin Erholung.

Wie die Abb. 8 und 9 eindrucksvoll zeigen, gelingt es, mit *Digifolin* und *Strophanthin* die Chinidinlähmung des Herzens zu kompensieren. Das *Digitalisinfus* ist jedoch in einer der verwandten Digifolinmenge entsprechenden Dosierung dazu nicht imstande. Ob dies die Folge des im Infus fehlenden Digitoxins ist, läßt sich vorerst nicht entscheiden.

Was die klinische Bedeutung dieser Versuche anbetrifft, so gilt für sie das gleiche, was oben (S. 595) von den Chinidin-Calciumversuchen gesagt wurde. Im allgemeinen ist es sicherlich nicht ratsam, therapeutisch gleichzeitig Chinidin und Digitalis zu verordnen, da die Beurteilung

Abb. 9 a—d. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung a) kommt das Herz in Ringerlösung + 0,2% Chinidin. sulfur., wo es nach einem kurzen Erregungszustand b) schnell gelähmt wird. Bei 2 Zusatz von 0,0009% Digifolin. 14 Minuten später schlägt das Herz regelmäßig. d) Diese Erholung dauert 25 Minuten an.

der Wirksamkeit dieser differenten Mittel auf das kranke Herz dadurch nur unliebsam erschwert wird (v. Romberg¹), Frey²), Benjamin u. v. Kapff³). Bei so bedrohlichen, in einer Herzlähmung gipfelnden Zuständen, wie sie z. B. von Frey⁴) beschrieben sind, wird man dennoch künftig den Versuch machen müssen, die akute Chinidinschädigung des Herzens durch Digitaliskörper zu beheben.

Ob in den beschriebenen Versuchen die Wirkung der Digitaliskörper in einer Sensibilisierung des Herzens für Calcium besteht (Löwi), oder

¹) v. Romberg, Sitzung der Fachärzte für innere Medizin, München 2, II. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 9.

²) W. Frey, loc. cit.

³) Benjamin und v. Kapff, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. — Ferner v. Kapff, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14.

⁴) Frey und Hagemann, loc. cit.

ob Digitaliskörper und Calcium dabei gleichsinnig wirken (*Zondek*), oder ob es sich schließlich dabei um eine katalytische Wirkung des Calciums handelt (*Wiechmann*), läßt sich nicht entscheiden.

III. Schlußfolgerungen.

Das Wesen der Kationen ist durch zwei Komponenten gekennzeichnet: Erstens durch ihren speziell chemischen Charakter und zweitens durch ihre physikalischen Eigenschaften. Dadurch ist es auch verständlich, daß die Kationen teils die eine und teils die andere Seite ihres Wesens stärker hervorkehren können. Von den physikalischen Eigenschaften ist es vor allem die Wertigkeit, die für die Physiologie von Bedeutung geworden ist. Die entscheidende Rolle, die sie bei vielen physiologischen Versuchen spielt, führte *Loeb* und vor allem *Höber* zu der Anschauung, daß die Salze über die Zellkolloide hinweg ihre physiologischen und pathologischen Einflüsse entfalten.

Wie steht es nun mit den oben beschriebenen Versuchen über die Vergiftung des Herzens durch Chinin und Arsen? Die Wirkung dieser Stoffe ist im pharmakologischen Geschehen bisher wohl stets als eine chemische aufgefaßt worden. *Zondeks* Verdienst ist es, die Frage aufgeworfen zu haben, ob diese Stoffe nicht physiko-chemisch wirken. Ob es sich tatsächlich um einen physikalisch-chemischen Prozeß handelt, läßt sich vorläufig nur entscheiden, wenn man ihre Antagonisten betrachtet. Da lehren meine Versuche, daß es immer nur eine bestimmte chemische Gruppe, die der Erdalkalien, ist, die den Herzschädigungen durch Chinin und Arsen als Antagonist entgegentritt. Alle anderen mehrwertigen Kationen können diese Schädigungen nicht bekämpfen. Danach ist offenbar die chemische Natur des kompensierenden Ions viel entscheidender als der physiko-chemische Charakter. Schließt man weiter, so wird man wohl sagen dürfen, daß die Chinin- und Arsenwirkung viel eher ein chemischer Vorgang als ein physiko-chemischer ist.

Wenn man sich jedoch eine Vorstellung von der Art dieses chemischen Prozesses machen will, so erscheint das vorerst unmöglich. Allenfalls könnten Untersuchungen an Pflanzenzellen einen Fingerzeig geben, in welcher Richtung vielleicht eine nähere Erklärung, wenigstens der Chininwirkung, zu suchen ist. Aus den Untersuchungen von *v. Eisler* und *v. Portheim*¹⁾ wissen wir, daß das Chinin. hydrochlor. auf das Protoplasma von *Elodea canadensis* eine desorganisierende Wirkung ausübt, die sich im Auftreten kleiner Körnchen äußert. Dieser Prozeß wird durch Calcium gehemmt. Andererseits hat *Hansteen*²⁾ nachgewiesen, daß die Kolloide der Zellwände mit gewissen Ionen in bestimmten gegenseitigen Mengenverhältnissen in Verbindung treten müssen, damit die

¹⁾ *v. Eisler* und *v. Portheim*, *Biochem. Zeitschr.* **21**, 59. 1909.

²⁾ *Hansteen*, *Jahrbücher f. wiss. Botanik* **47**, 289. 1910 u. **53**, 536. 1914.

Zellwände ihren richtigen Gelzustand bekommen. So quellen die Zellwände junger Wurzelzellen durch eine reine Mg- oder K-Salzlösung auf und geben an die schädliche Lösung Stoffe ab, die immer denselben chemischen Körperklassen, nämlich den Pektinstoffen, den Fettsäuren und Phytosterinen angehören. Dabei wirkt Ca dem schädigenden Einfluß des Mg und K entgegen. Das gleiche gilt, wie ich¹⁾ an den Wurzeln von Gerstekeimlingen gezeigt habe, für Sr und Ba. Offenbar handelt es sich dabei um die Bildung chemischer Verbindungen; denn nach den Angaben *Kreftings*²⁾ bildet die als eine Pektinsäure anzusehende Tängsäure, die sich in der Intercellularsubstanz der Braunalgen befindet, mit Kalk und Barium unlösliche, mit Kalium und Magnesium dagegen sehr leicht lösliche Verbindungen³⁾.

Vielleicht spielen sich ähnliche Vorgänge, wie sie hier von den Pflanzen geschildert sind, unter dem Einfluß des Chinins und des Ca, Sr und Ba auch am Herzen ab. Ob das gleiche vom Arsen gilt, läßt sich noch nicht einmal vermuten. Als Stoffe, die mit dem Chinin und dem Ca, Sr, Ba in Reaktion treten könnten, wird man wohl in erster Linie Phosphatide, die freie basische Valenzen der Phosphorsäure enthalten, in Betracht ziehen müssen. Daß z. B. Calcium und Fettsäuren im Herzen unlösliche chemische Verbindungen eingehen können, ist aus den Untersuchungen von *Clark*⁴⁾ bekannt.

Es erscheint nicht verwunderlich, daß das Chinidin genau so wie das Chinin wirkt. Denn beide sind stereoisomer, sie haben dasselbe Molekulargewicht und dieselbe Zusammensetzung und unterscheiden sich nur durch ihre räumliche Anordnung.

Da die Chinin- und Arsenwirkung durch Zufuhr sonst kaum wirksamer Kaliummengen deutlich verstärkt wird, nimmt *Zondek* an, daß die Wirkung dieser Körper eine gleichsinnige ist. Wenn Kalium, Chinin und Arsen wirklich identisch wirken, so muß ein Kaliumüberschuß der Ringerlösung einem Zusatz von Chinin und Arsen entsprechen. Das ist jedoch nicht der Fall. Während nach den Untersuchungen von *Höber* am Herzen ein Kaliumüberschuß der Ringerlösung außer durch Ca, Sr, Ba auch durch Co, Mn, Ni und Hexamminkobalt aufgehoben werden kann, wird nach meinen Untersuchungen ein Zusatz von Chinin und Arsen zu

¹⁾ *E. Wiechmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 74. 1920.

²⁾ *Krefting*, Vgl. *Hansteen*, loc. cit.

³⁾ Allerdings kann nach den Untersuchungen von *v. Eisler* und *v. Portheim* die Chininschädigung der *Elodea canadensis* außer durch Ca auch durch Mn gehemmt werden, und nach meinen Beobachtungen (l. c.) wird die Schädigung der Zellwände in einer reinen Mg-Salzlösung außer durch Ca, Sr und Ba auch durch Co, Mn, Ni kompensiert. Darin liegt ein gewisser Widerspruch zu den hier von mir mitgeteilten Befunden, der aber, da es sich um ganz differente Zellen handelt, wohl nicht allzusehr ins Gewicht fällt.

⁴⁾ *Clark*, Journ. of Physiol. **47**, 66. 1913.

der das Herz speisenden Ringerlösung nur durch Ca, Sr, Ba kompensiert. Mit anderen Worten: Kalium, Chinin und Arsen wirken hier nicht identisch.

Zusammenfassung.

1. Die Lähmung des Herzens durch Chinin und Arsen wird durch Ca kompensiert. Hierbei kann das Ca nur durch die anderen Erdalkalien Sr und Ba, nicht dagegen durch andere mehrwertige Kationen vertreten werden. Dies wird so gedeutet, daß es sich bei der Chinin- und Arsen-schädigung eher um einen chemischen als um einen physiko-chemischen Vorgang handelt.

2. Im Gegensatz zu den Angaben von *Zondek* kann die Wirkung des Kaliums, Chinins und Arsens auf das Herz nicht als prinzipiell identisch angesehen werden. Dies wird damit begründet, daß, während nach den Untersuchungen von *Höber* die Lähmung des Herzens infolge von K-Überschuß durch eine größere Zahl mehrwertiger Kationen kompensiert werden kann, jene durch Chinin- und Arsenzusatz zur Ringerlösung nur durch die Erdalkalien Ca, Sr und Ba aufgehoben wird.

3. Die Lähmung des Herzens durch Chinidin wird durch die Erdalkalien Ca, Sr und Ba, nicht dagegen durch andere mehrwertige Kationen antagonistisch beeinflußt.

4. Das durch Chinidin stillgestellte Herz kann durch Digifolin und Strophanthin wieder zum Schlagen gebracht werden. Wäßriges Digitalisinfus ist dazu nicht imstande.

5. Wird der Kaliumgehalt der Ringerlösung um eine nicht wirksame Menge erhöht, so sind schon sonst sicher unterschwellige Chinidindosen imstande, das Herz zu lähmen. Diese Beobachtung liefert die theoretische Grundlage für die schon 1919 durch *v. Bergmann* für den Menschen empfohlene Kombination der Chinidinmedikation mit einer Kalianreicherung des Organismus.