XXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Wesen der Oxalsäure-Wirkung auf das Froschherz.

Von

Dr. med. et phil. Oskar Gros,

Privatdozent und Assistent am Institut.

Vor einiger Zeit hat Januschke¹⁾ Versuche über die Wirkung der Oxalsäure und der oxalsauren Salze auf das Froschherz angestellt. Seine Versuche führen ihn zu dem Schlusse, daß die Wirkung der Oxalsäure auf einer Kalkentziehung beruhe und daß die Gegenwirkung des Kalkes, die er festgestellt hatte, nicht auf einer Entfernung der Oxalsäure aus der vergifteten Zelle, sondern auf dem Wiederersatz des verlorenen Zellenbestandteiles beruhe.

Einige Versuche, die ich gelegentlich anstellte, ergaben Resultate, die die Grundlagen, auf welche die Beweisführung von Januschke sich stützt, in Frage stellten, so daß ich mich mit der Wirkung der Oxalate auf das Froschherz eingehender beschäftigte.

Rob. Koch²⁾, der zuerst die Wirkung der Oxalate auf das Froschherz genauer studiert hat, fand, daß das durch Oxalate zum diastolischen Stillstand gebrachte Froschherz durch Waschen mit Kaninchenserum wieder zum Schlagen gebracht werden kann. Januschke hatte gefunden, daß der Stillstand des durch Oxalsäure vergifteten Herzens durch Chlorkalzium sogleich wieder aufgehoben werden kann. Dagegen gelang es ihm niemals, das Oxalatherz durch Waschen mit 0,7 prozentiger Kochsalzlösung wieder zum Schlagen zu bringen, auch dann nicht, wenn er der Kochsalzlösung geringe Mengen Salzsäure zusetzte, um das Auswaschen bzw. die Lockerung einer möglichen reversiblen Oxalsäureverbindung zu erleichtern. Infolgedessen glaubt er in dem Versuch von Koch keine „einfache Auswaschung“, sondern die Wirkung der Zufuhr von Kalk durch das Kaninchenserum als Ursache der Erholung erkennen müssen.

1) Dieses Archiv 61 p. 363 ff.

2) Dieses Archiv 14 p. 143.

a) Vor und während der Vergiftung.
 b) Beginn der Erholung (bei $\times \times$ Waschen mit Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung.
 c) $4\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Beginn des Auswaschens.

Ich habe nun gefunden, daß man das durch Natriumoxalat vergiftete Herz durch einfaches Auswaschen mit einer Lösung von 0,7 Proz. Kochsalz und 0,006 Proz. Natriumbikarbonat in jedem Falle wieder zum Schlagen bringen kann. Meine Versuche wurden an dem an der Straub'schen Kanüle suspendierten Herzen von *Rana esculenta* angestellt.

Fig. 1 zeigt die Erholung eines Herzens, welches mit einer 0,5 prozentigen Natriumoxalatlösung¹⁾ zum diastolischen Stillstand gebracht worden war. 45 Sekunden nach dem Einbringen der Giftlösung in die Kanüle, stand der Ventrikel still. Nach 5 Minuten wurde die Natriumoxalatlösung aus dem Herzen entfernt und dieses zweimal mit 1 ccm der Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung gewaschen. Nach weiteren 3 Minuten wurde die Lösung in der Kanüle nochmals gewechselt.

Die verschiedenen Kurvenabschnitte zeigen, daß das Herz sehr kurze Zeit, nachdem die Natriumoxalatlösung durch die Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung ersetzt worden ist, wieder zu schlagen beginnt. Die Erholung geht sehr langsam und allmählich vor sich. Nach 4 Stunden 15 Minuten ist der in der Fig. 1 c angegebene Erholungszustand des Herzens erreicht, der in den folgenden zwei

1) Als Stammlösung diente eine 1 prozentige Natriumoxalatlösung. Dieselbe wurde mit der Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung auf die angegebenen Konzentrationen verdünnt.

Stunden bis zur Beendigung des Versuches beibehalten wird. Das durch die Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung erholte Oxalatherz ist sehr empfindlich. Man darf die Lösung des Kochsalz-Natriumbikarbonat nicht zu oft wechseln. Jeder Wechsel der Lösung hat eine negativ inotrope Wirkung zur Folge, die erst nach einer gewissen Zeit wieder verschwindet.

Wenn man das Herz nach der Oxalatvergiftung mit Ringer'scher Lösung, statt mit Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung ausspült, so ist die Erholung schneller und vollständiger. Aber sie hängt ab von der Dauer der Giftwirkung. Fig. 2 bis 4 zeigen derartige Versuche.

Fig. 2.

Fig. 3.

In dem Versuche, der in Fig. 2 dargestellt ist, wurde das Herz mit 1 cem einer 0,5 prozentigen Natriumoxalatlösung vergiftet. Nach 30 Sekunden trat diastolischer Stillstand ein. 0,5 Minuten später wurde die Giftlösung aus dem Herzen entfernt und das Herz zweimal mit

Ringer'scher Lösung gewaschen. Sofort, nachdem die Ringer'sche Lösung in das Herz kommt, beginnt dasselbe kräftig zu schlagen. Eine kurzdauernde Kontraktur folgt. Fig. 2b zeigt den Zustand des Herzens, der drei Stunden später, nachdem die Flüssigkeit im Herzen noch mehrmals erneuert worden war, erreicht worden ist.

In Fig. 3 ist ein analoger Versuch verzeichnet, nur mit dem Unterschiede, daß die 0,5 prozentige Natriumoxalatlösung hier 10 Minuten auf das Herz einwirkte. Auch hier beginnt das Herz sogleich nach dem Ersatz der Gifflösung durch die Ringer'sche Flüssigkeit wieder zu schlagen. Aber die Herzaktion ist bei weitem nicht so kräftig, wie in dem vorhergehenden Falle und auch die schließliche Erholung geringer. Die Kontraktur ist stärker ausgeprägt und von längerer Dauer als in dem Falle der Fig. 2.

Fig. 4.

Bei dem Versuche der Fig. 4 ist das Herz wiederum mit der 0,5prozentigen Natriumoxalatlösung vergiftet. Die Oxalatlösung bleibt hier 15 Minuten im Herzen (während dieser Zeit ist, ebenso wie in Fig. 3 das Kymographion sistiert). Nach dieser Zeit bewirkt das Auswaschen mit Ringer'scher Lösung eine kurzdauernde Wiederkehr der Tätigkeit des Herzens. Das Herz schlägt nur sehr schwach, nach 6 Minuten hört die Herztätigkeit, trotz wiederholten Waschens wieder auf und kehrt auch in den nächsten 3 Stunden bis zur Beendigung des Versuches nicht zurück. Die Kontraktur des Ventrikels bleibt während der ganzen Versuchsdauer erhalten.

Das Ergebnis dieser Versuche ist das folgende:

Das durch Natriumoxalat zum diastolischen Stillstand gebrachte Eskulentenherz kann, wenn die Vergiftung nur kurze Zeit gedauert hat, durch Auswaschen mit einer kalkfreien Lösung wieder zum Schlagen ge-

bracht werden. Die Erholung ist nicht ganz vollständig. Sie ist besser und tritt rascher ein, wenn das Auswaschen nach der gleichen Vergiftungsdauer mit kalkhaltiger Flüssigkeit erfolgt. Aber auch mit kalkhaltiger Flüssigkeit wird nur eine unvollständige oder gar keine Erholung des Herzens mehr erzielt, wenn die Oxalatlösung längere Zeit auf das Herz eingewirkt hat.

Januschke hat beobachtet, daß kleinere Dosen von Oxalsäure bloß eine Verlangsamung der Kammerpulse hervorbringen, die nach vorübergehender Schwächung oder selbst völliger Aufhebung wieder mehr oder minder kräftig werden. Ich habe die gleiche Beobachtung gemacht, wenn ich statt der 0,5 prozentigen eine weniger konzentrierte Natriumoxalatlösung anwendete. Es zeigte sich, daß in einer 0,1 oder 0,05 prozentigen Lösung von Natriumoxalat das Herz weiter schlug und die Anfangs sehr schwache Tätigkeit desselben trotz Verbleibens der Gifflösung im Herzen mit der Zeit wieder kräftiger wurde. Die Fig. 5 zeigt einen derartigen Versuch.

Das Herz ist zunächst mit 1 cem 0,1 prozentiger Natriumoxalatlösung vergiftet. Nach 1 und $1\frac{1}{2}$ Minuten wird die Gifflösung ge-

Fig. 5 a.

Fig. 5 b.

wechselt. Die Herztätigkeit ist außerordentlich schwach. Nach 10 Minuten wird die 0,1prozentige Natriumoxalatlösung durch eine solche von 0,05 Prozent ersetzt. Die Herzaktion beginnt alsbald kräftiger zu werden und erholt sich allmählich, bis nach $2\frac{1}{2}$ Stunden der in Fig. 5b gezeigte Erholungszustand des Herzens erreicht ist, der auch in den nächsten $1\frac{1}{2}$ Stunden nicht mehr besser wird. Nach dieser Zeit, also 4 Stunden nach Beginn der Vergiftung, wird die Flüssigkeit aus dem Herzen genommen und mit Kalziumchlorid auf die Anwesenheit freier Oxalationen geprüft. Es entsteht bei Zusatz des Chlorkalziums ein Niederschlag. Die Lösung hat also noch freie Oxalationen enthalten.

Das Eskulentenherz schlägt demnach auch bei Gegenwart von überschüssigem Natriumoxalat weiter. In geringer Konzentration haben die Oxalationen auf das Herz eine ziemlich starke negativ inotrope Wirkung und eine schwach negativ chronotrope Wirkung (Frequenz vor der Vergiftung: 30, nach 4 Stunden: 26).

Auf Grund dieser Ergebnisse scheint es mir nun angebracht, die Frage nach der Wirkungsweise der Oxalate aufs Neue zur Diskussion zu stellen. Januschke hat diese Frage schon aufgeworfen nämlich ob die Oxalsäure die Zellen lediglich durch Kalkentziehung oder in anderer Weise, z. B. durch Bildung eines reversiblen Oxalsäure-Albuminats schädigt.

Januschke kommt zu dem Schlusse, daß die Kalkentziehung das schädigende Moment der Oxalsäurevergiftung bilde und zwar einmal, weil es ihm nicht gelang, das Oxalatherz durch Waschen mit Kochsalzlösung zu entgiften und ferner auf Grund der folgenden Überlegung.

„Wenn die Entgiftung des Oxalat-Herzens auf Kalkersatz beruht, so wird Barium, welches das Kalzium biologisch nicht ersetzen kann, den Herzstillstand nicht aufheben. Wenn es sich aber um Entfernung der Oxalsäure aus den vergifteten Zellen handelt, um Sprengung eines reversiblen Oxalsäure-Albuminates etwa, so müßte Barium in der Lage sein, den Oxalsäure-Stillstand des Herzens aufzuheben. Das Barium würde dabei bloß als Oxalsäure-Fällungs- oder Bindungsmittel wirken; seine eigene Giftigkeit würde durch die Bildung des nicht dissoziierten Oxalatsalzes ausgeschaltet.“

Januschke findet nun, daß die Oxalsäurevergiftung des Herzens durch Barium nicht aufgehoben wird. Ein durch Oxalsäure zum diastolischen Stillstand gebrachtes Herz geht nach der Injektion von Bariumchlorid in den systolischen Zustand über, ohne wieder zu pulsieren. Im Oxalat-Herzen vermag sich daher nach Januschke

das Barium gar nicht mit dem Oxalsäuremolekül zu verbinden und dies zeigt, daß „die Oxalsäure in den vergifteten Zellen nicht in einer reversiblen, sondern in einer fixen, gesättigten Bindungsform sitzt, und diese fixe Verbindung kann mit Rücksicht auf die entgiftende Wirkung vom Kalziumchlorid nur oxalsaurer Kalk sein.“

Den experimentellen Befund von Januschke kann ich insoweit bestätigen, als in der Tat das Oxalatherz durch Bariumchlorid aus dem diastolischen in den systolischen Stillstand übergeführt wird. Aber weiter hat sich gezeigt, daß das Oxalatherz so empfindlich gegen die Wirkung der Bariumionen ist, daß schon die geringe Menge Bariumionen, welche in einer gesättigten Lösung von Bariumoxalat vorhanden ist, genügt, um den diastolischen Stillstand des Herzens in den systolischen umzuwandeln. Fig. 6 gibt einen derartigen Versuch wieder. (11)

Fig. 6.

Das Herz ist mit einer 0,5prozentigen Natriumoxalatlösung vergiftet worden. 3 Minuten nach der Vergiftung ist die Natriumoxalatlösung aus dem Herzen genommen und durch 1 cem einer gesättigten Lösung von Bariumoxalat in der Kochsalz-Natriumbikarbonatlösung ersetzt worden. Sogleich geht das Herz in Systole über und bleibt unter mäßigen Tonusschwankungen längere Zeit in dieser Stellung.

Dieser Versuch zeigt, daß der Übergang des Oxalatherzens aus der diastolischen in die systolische Stellung in dem Versuche von Januschke kein Kriterium dafür bildet, daß das Bariumchlorid nicht mit den Oxalationen reagiert hat. Denn auch wenn dies der Fall gewesen wäre, auch wenn aus einer reversiblen Oxalsäure-Albuminatverbindung die Oxalsäure von dem Barium unter Bildung von Bariumoxalat herausgenommen worden wäre, so wäre die Konzentration der Bariumionen noch genügend, um systolischen Stillstand

hervorzurufen. Es ist also dieser Versuch auch nicht als Beweis dafür zu betrachten, daß die Oxalsäure sich nicht in einer reversiblen Bindung mit Herzelementen befindet.

Wenn nun so auch die Gründe, welche dafür angeführt werden können, daß die Oxalationen lediglich durch Kalkentziehung wirken, widerlegt werden konnten, so ist es andererseits kaum möglich, einen sicheren Beweis dafür zu erbringen, daß den Oxalationen eine spezifische Wirkung etwa in der von Januschke diskutierten Weise, der Bildung eines Oxalsäure-Albuminates, auf das Herz zukomme. Es scheinen mir allerdings meine Versuche, insbesondere die Tatsache, daß das vergiftete Herz durch Waschen mit einer kalkfreien Lösung wieder zum Schlagen gebracht werden kann und ferner, daß das Herz auch noch mit einer Lösung, die freie Oxalationen enthält schlägt, für die letztere Annahme zu sprechen. Aber andererseits kann man dem physikalisch-chemische Erwägungen gegenüberstellen, die die Beweiskraft dieser beiden Beobachtungen zugunsten der Oxalsäure-Albuminat-Theorie herabsetzen. Man kann nämlich folgende Überlegungen anstellen:

Wenn ich gleiche Teile einer äquivalenten Lösung von Kalziumchlorid und von Natriumoxalat mische, so wird das Kalzium als Kalziumoxalat ausgefällt. Aber diese Fällung des Kalziums ist keine vollständige, die Konzentration der Kalziumionen in dieser Mischung ist nicht gleich 0, sondern sie entspricht der Löslichkeit des Kalziumoxalates. Wenn ich nun noch weiter Natriumoxalat hinzufüge, so wird entsprechend dem Löslichkeitsprodukte die Konzentration der Kalziumionen kleiner werden, und zwar um so kleiner, je höher die Konzentration der Oxalationen wird.

Man kann also sagen: In der verdünnten Lösung des Natriumoxalates, mit welcher das Herz noch schlägt, ist die Konzentration der Kalziumionen noch genügend für die Tätigkeit des Herzens, die Kalkentziehung durch eine derartige verdünnte Natriumoxalatlösung ist noch nicht genügend, um den diastolischen Stillstand des Herzens herbeizuführen. Erst dann, wenn ein gewisser Überschuß von Natriumoxalat vorhanden ist, wird die Löslichkeit der Kalziumionen so klein, daß auch das Kalzium, das sich normalerweise in irgend einer Bindung mit Protoplasmabestandteilen findet, als Kalziumoxalat ausgefällt wird.

Schließt man sich dieser Überlegung an, so ist es nicht verwunderlich, daß das Herz auch dann noch zu schlagen vermag, wenn sich Natriumoxalat in geringer Konzentration in ihm befindet. Die Irreversibilität der Oxalatwirkung nach längerer Dauer der Einwir-

kung würde dann dadurch zu erklären sein, daß entweder das Herz, wenn ihm längere Zeit der Kalk vollständig mangelt, zugrunde geht, während eine kurzdauernde Kalkentziehung es nicht so hochgradig schädigt, daß eine Erholung unmöglich ist. Die Erholung in kalkfreier Lösung endlich würde dieser Auffassung keine Schwierigkeit bereiten, da ja das Kalziumoxalat sich wieder lösen kann und so dem Herzen eine gewisse Kalziumkonzentration zur Verfügung steht.

Man sieht, daß man auf diese Weise die Oxalsäurewirkung ohne Zwang als Kalkentziehung erklären kann, aber ebensogut kann man annehmen, daß die Oxalsäure in eine Bindung mit Bestandteilen des Herzens tritt, die anfangs reversibel ist, später nicht mehr.

Die Entscheidung für eine dieser Auffassungen ist um so schwieriger, als sicherlich das Kalzium für die normale Tätigkeit des Herzens von Bedeutung ist und bei der Verwendung von Salzen der Oxalsäure die Ausfällung von Kalzium unvermeidlich ist. Januschke hat nun gefunden, daß Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Milchsäure in äquivalenter Lösung zum Teil viel schwächer wirkten als die freie Oxalsäure. Dieser Befund von Januschke würde darauf hindeuten, daß die Wirkung der Oxalsäure nicht in Kalkentziehung, sondern in einer spezifischen Wirkung beruhe. Denn die Oxalsäure in der von Januschke gebrauchten Konzentration ($\frac{1}{5}$ n) fällt Kalziumchlorid erst bei einer Konzentration, die höher ist als $0,1 \frac{0}{100}$. Es ist also hier an eine Kalkentziehung durch die Oxalsäure nicht zu denken. In meinen Versuchen am isolierten Herzen konnte ich diese Versuche von Januschke nicht weiter verfolgen, da auch die $\frac{1}{10}$ n Salzsäure sogleich Stillstand des Herzens hervorruft.

Eine Entscheidung der Frage wäre nun möglich, wenn wir den Einfluß anderer kalkfällender Mittel auf das Herz näher studieren könnten; diesen Weg hat auch Januschke schon versucht, aber ein Blick in die chemische Literatur der Kalziumverbindungen zeigt uns, daß zur Zeit die nötigen chemischen Daten hierfür noch nicht gegeben sind. Wenn nämlich die Wirkung der Oxalate auf das Herz lediglich auf Kalkentziehung beruht, so müßte jedes kalkfällende Reagens in der gleichen Weise wirken, wenn wir es in einer solchen Konzentration in das Herz bringen, daß die Löslichkeit der entstehenden Kalkverbindung in dieser Lösung gleich ist der Löslichkeit des Kalziumoxalates in der Lösung von Natriumoxalat, welches gerade noch Stillstand des Herzens herbeiführt.

Nun finden wir aber bereits über die Löslichkeit des Kalziumoxalates widersprechende Daten. Kohlrausch und Rose berechnen dieselbe aus dem elektrischen Leitvermögen der gesättigten Lösung

auf 0,0056 g im Liter, während Herz und Muhs einen viel höheren Wert, nämlich 0,034 g im Liter fanden. Es ist also damit auch die Berechnung der Löslichkeit des Kalziumoxalates in einer bestimmten Natriumoxalatlösung mit großer Unsicherheit behaftet und weiter sind die anderen schwerlöslichen Salze des Kalzium entweder in ihrer Löslichkeit noch nicht bestimmt oder es ist die Löslichkeit von dem Kohlensäuregehalt der Lösung abhängig oder schließlich von in der physiologischen Versuchsanordnung unkontrollierbaren Zuständen des ausfallenden Salzes, so daß es nicht angängig erscheint, Berechnungen auf Grund der vorliegenden Daten anzustellen und Schlüsse daraus zu ziehen.

Wenn nun auch so eine direkte quantitative Prüfung der Frage ob die Kalkentziehung das einzige schädigende Moment der Oxalwirkung bildet, nicht möglich ist, so kann man doch durch Vergleich der physiologischen Wirkung des Natriumoxalates und anderer Natriumsalze organischer Säuren einerseits und deren Kalkfällungsvermögen andererseits einen Wahrscheinlichkeitsbeweis zu führen versuchen. Ich habe deshalb die Wirkung des neutralen Natriumtartrates und -citrates auf das Herz untersucht. Auch Januschke hat derartige Versuche bereits angestellt und findet, daß die Zitronensäure und ihr Natriumsalz qualitativ und auch quantitativ in ungefähr äquivalenten Mengen analog der Oxalsäure wirkt. Auch den Zitronensäurestillstand des Herzens konnte er durch Kalzium prompt aufheben. In meinen Versuchen hatte das weinsaure Salz eine schwache, negativ inotrope Wirkung auf das Herz. Das neutrale zitronensaure Natrium führt in geeigneter Konzentration auch am isolierten Herzen sehr schnell diastolischen Stillstand herbei.

Wenn nun das Natriumcitrat ebenso wie das Natriumoxalat durch Kalkentziehung auf das Herz wirken würde, so müßte man erwarten, daß dasjenige Salz am stärksten wirkt, welches das größere Kalkfällungsvermögen besitzt, d. h. dessen Kalziumsalz das unlöslichere ist. Wenn man Kalziumcitrat mit Wasser schüttelt, so daß eine gesättigte Lösung desselben entsteht, so wird auf Zusatz von Natriumoxalat sogleich oxalsaurer Kalk ausgeschieden. Umgekehrt vermag das Natriumcitrat in einer gesättigten Lösung von Kalziumoxalat keinen Niederschlag zu erzeugen. Das Kalziumoxalat ist also schwerer löslich als das Kalziumcitrat und zwar ist der Unterschied ein beträchtlicher. Denn auch in einer Lösung von Kalziumcitrat mit einem ziemlich großen Überschuß von Natriumcitrat vermag Natriumoxalat noch Kalk zu fällen.

Die Wirkung einer 0,055prozentigen Lösung von Natriumoxalat

Fig. 7.

und einer äquimolekularen Lösung von Natriumcitrat ist in Fig. 7 dargestellt. In dem mit I bezeichneten Kurvenabschnitt steht das Herz unter der Wirkung von Natriumcitrat. Nach Entfernung dieser Lösung und Waschen mit Ringer'scher Flüssigkeit erfolgt sofort Erholung. Die äquimolekulare Natriumoxalatlösung vermag keinen Stillstand des Herzens herbeizuführen, wie aus Kurvenabschnitt II zu ersehen ist. Der Versuch ist sodann nochmals in der gleichen Weise wiederholt worden und zeigt auch hier wiederum die stärkere Wirksamkeit des Natriumcitrates.

Wiewohl also das Kalkfällungsvermögen des Natriumoxalates bedeutend größer ist als das des Natriumcitrates ist seine Wirksamkeit auf das Herz schwächer. Die Ursache der Giftigkeit des Natriumcitrates beruht also, wie dieser Versuch schon beweist, sicher nicht auf seinem Kalkfällungsvermögen. Dieser Schluß läßt sich noch weiter begründen. Denn einmal ist eine 0,2 prozentige Lösung von Natriumcitrat nicht mehr imstande in der Ringer'schen Lösung den Kalk zu fällen; trotzdem bewirkt sie Stillstand des Herzens. Und ferner: [auch in einer relativ konzentrierten Lösung von Kalziumchlorid tritt die Fällung durch Natriumcitrat erst nach längerer Zeit ein. Die Wirkung auf das Herz ist aber stets eine sofortige.

Wenn nun so für das Citrat der Beweis erbracht ist, daß seine Giftigkeit nichts mit dem Kalkfällungsvermögen zu tun hat, sondern daß das Citration als solches giftig wirkt, so liegt es nahe, das Gleiche auch für das Oxalation anzunehmen, wenn auch nicht bestritten werden soll, daß sekundär neben dieser Giftigkeit des Oxalations auch das Kalkentziehungsvermögen eine Schädigung des Herzens zur Folge hat.