

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz.

Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung.

Von

O. Loewi.

(Mit 16 Kurven.)

Eine frühere Untersuchung aus diesem Institut (v. Korschegg 1) hatte sich die Aufgabe gesetzt festzustellen, ob die Wirksamkeit von Digitaliskörpern an die Anwesenheit von Kalzium geknüpft ist oder nicht. Es konnte gezeigt werden, daß ein durch Durchströmung mit kalziumfreier Ringerlösung stillgestelltes Herz durch Strophanthin wieder zum Schlagen gebracht wird. Ferner beobachtete Clark (2), daß die Kontraktionen eines in der gleichen Lösung schwach schlagenden Herzens durch Digitoxin verstärkt werden. Durch diese beiden Untersuchungen war zum erstenmal grundsätzlich erwiesen, daß Digitaliskörper auch bei Fehlen von Kalzium in der Durchströmungsflüssigkeit wirken können.

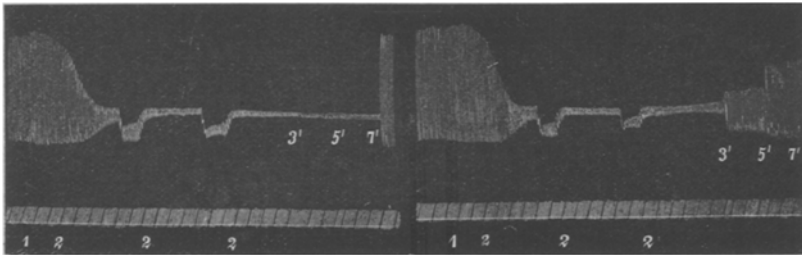
Seitdem wurde der Nachweis erbracht, daß nicht nur dem Kalzium in der Speisungsflüssigkeit, sondern auch dem im Herzen enthaltenen u. U. eine hohe physiologische Wirksamkeit zukommt (Boehm 3, Arima 4). Die vorliegende Untersuchung stellte es sich zur Aufgabe, unter Berücksichtigung dieses Befundes die gegenseitigen Beziehungen zwischen Kalzium und Digitaliskörpern noch einmal genau zu untersuchen.

Die Herzen arbeiteten an der Straubischen Kanüle. Als normale Speisungsflüssigkeit diente Ringersche Lösung von der Zusammensetzung: NaCl 0,6%, CaCl₂ (krystallinat.) 0,02%, KCl 0,01%, NaHCO₃ 0,01%. Das ausschließlich angewandte Strophanthin war g-Strophanthin krystallinat. (Thoms). Während des Versuchs wurde dauernd Sauerstoff eingeleitet. Wo nichts Besonderes vermerkt, wurden ungarische Eskulenten verwandt. Die Mehrzahl der Versuche wurde von November bis Anfang März ausgeführt.

Die Wirkung von Strophanthin in kalziumfreier Ringerlösung¹⁾.

Die Versuche wurden in der Regel folgendermaßen ausgeführt: Das bis zur Entfernung mit freiem Auge sichtbarer Blutteile mit Ringerlösung gewaschene Herz wurde solange in dieser schlagen gelassen — die Füllung betrug 1 Kubikzentimeter — bis Schlagvolum und -zahl bei längerer Beobachtung konstant blieben. Dann wurde die Füllung mittels Pipette entfernt und durch strophanthinhaltigen R.o.Ca¹⁾ ersetzt; um noch von der vorgängigen Ringerspeisung vorhandenes Ca möglichst gründlich zu beseitigen, wurde dann im Abstand von je einer Minute noch zweimal gewechselt und nunmehr der Ablauf der Wirkung beobachtet.

Beschickt man in dieser Weise ein Herz mit strophanthinfreiem R.o.Ca, so nimmt die Pulsgröße rasch bis auf ein Minimum ab und



Kurve 1. 1 Ringerlösung. 2 Ringerlösung ohne Ca = R.o.Ca.

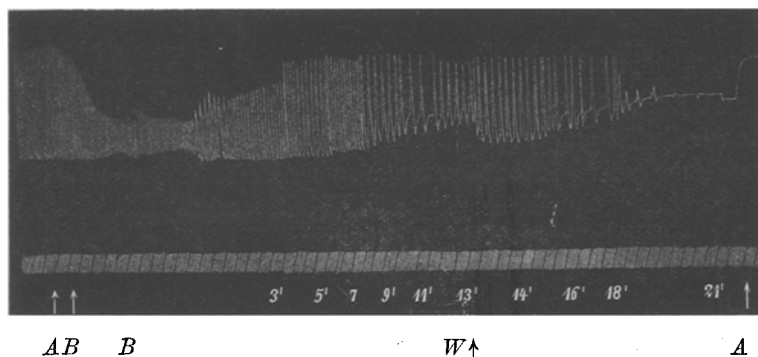
Kurve 2. 1 Ringerlösung. 2 R.o.Ca + 0,01 mg Strophanthin im Kubikzentimeter.

es tritt im Lauf von 30 Minuten keine Besserung der Herzaktion ein (Kurve 1).

Ganz anders, wenn die kalziumfreie Ringerlösung Strophanthin enthält (Kurve 2). Zunächst ist dann das Bild das gleiche wie in strophanthinfreiem R.o.Ca. Gewöhnlich schon von der dritten Minute nach der ersten Einfüllung aber an beginnt die Fußlinie abzusinken, die Kopflinie anzusteigen: es nimmt also die systolische Zusammenziehung zu. Das Absinken der Fußlinie ist nicht ohne weiteres als Zunahme der diastolischen Ausdehnung zu deuten. Es kann bei der hier geübten Häkchenschreibung auch die Folge von Formveränderungen des Herzens sein infolge veränderter Füllungsverhältnisse (vgl. z. B. das Absinken der Fußlinie infolge Entleerung des Inhalts, Kurve 1 und 2). Aus diesem Grunde streifen wir in dieser Untersuchung die diastolische Digitaliswirkung nur nebenbei.

1) Im folgenden öfters abgekürzt R.o.Ca (Ringer ohne Kalzium).

Später tritt dann, und zwar im Gegensatz zur Wirkung von Strophanthin in Ringer ganz regelmäßig Halbierung, weiter Unregelmäßigkeit der Schlagfolge und -größe, schließlich Stillstand in Mittelstellung ein. Auch nach großen Gaben (vgl. Kurve 3) entwickelt sich nie die für die Digitaliswirkung beim Frosch so charakteristische maximale systolische Kontraktur; der Unterschied eben wirksamer (0,001 mg pro Kubikzentimeter) und ganz großer (0,1 mg pro Kubikzentimeter) Dosen äußert sich nur darin, daß die genannten Vergiftungserscheinungen als Halbierung, Unregelmäßigkeit und Stillstand früher oder später eintreten. Bei größeren Dosen kommt es mitunter allerdings zu einer Erhebung der Fußlinie, also zur Andeutung



Kurve 3. A Ringer. B R.o.Ca + 0,1 mg Strophanthin im Kubikzentimeter.
W↑ Füllungswechsel.

einer Kontraktur (Kurve 3 vor W↑); diese wird aber sofort behoben durch Auswechslung der Füllung gegen frische (Kurve 3 W↑). Die Bedeutung dieses Befundes wird später erörtert. Nebenbei sei bemerkt, daß die geschilderten Erscheinungen ebenso eintreten, wenn statt in kalziumfreier Ringerlösung das Strophanthin in kalzium- und kaliumfreier Lösung angewandt wird.

Aus dem Bisherigen geht hervor, daß auch bei kalziumfreier Nährlösung die Vergrößerung der Systole bei mindestens unveränderter Diastole, ferner die Änderungen des Rhythmus, als Halbierung und Irregularitas, zustande kommen; erstere ist sogar gerade unter der Bedingung kalziumfreien Regimes so deutlich, daß sie sich für Demonstrationen z. B. für Vorlesungszwecke ganz besonders eignet. Es kommt dagegen unter der gleichen Bedingung nicht zur Entwicklung der charakteristischen Kontrakturwirkung.

Es lassen sich also die toxische Kontrakturwirkung einer- und die therapeutische sowie rhythmusändernde Wirkung andererseits getrennt darstellen, je nachdem man Strophanthin in kalziumhaltiger oder -freier Lösung anwendet.

A. Kalzium und Kontrakturwirkung.

Die bedeutsame Beobachtung, daß die Kontrakturwirkung ohne Kalzium in der Speisungsflüssigkeit nicht zustande kommt, also an die Anwesenheit von Kalzium in dieser gebunden ist, bedarf einer genaueren Untersuchung. Zunächst ist die oben erwähnte, in Kurve 3 illustrierte Erscheinung aufzuklären, daß in von vornherein kalziumfreier Lösung mitunter nach großen Gaben eine Andeutung von Kontraktur zustande kommt; sie erklärt sich zwanglos aus der von Boehm (3) und Arima (4) gemachten Beobachtung, daß das Herz längere Zeit mit der gleichen kleinen Flüssigkeitsmenge beschickt, wie es bei der hier gewählten Versuchsanordnung der Fall, an diese nachweisbare Kalziummengen aus seinem Bestand abgibt. Daß diese wirklich die Kontraktur bedingen, wird streng dadurch bewiesen, daß, wie bereits erwähnt und wie aus Kurve 3 $W \uparrow$ hervorgeht, Entleerung des Inhalts und Ersatz durch frische strophanthinhaltige, kalziumfreie Lösung die Kontraktur momentan behebt.

Des weiteren untersuchte ich den Grad der Abhängigkeit der Kontrakturwirkung einmal von der Größe der Strophanthindose, andererseits von der Menge des in der Füllflüssigkeit vorhandenen Kalziums.

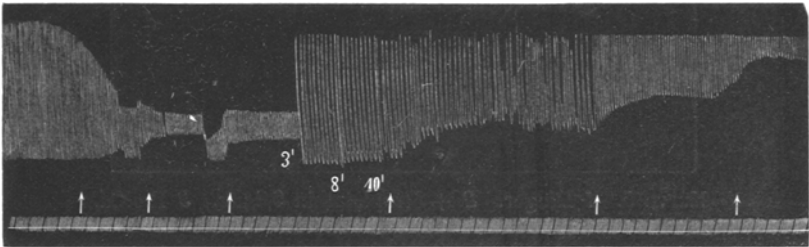
Die Abhängigkeit des Eintritts der Kontrakturwirkung von der Größe der Strophanthinkonzentration geht schon daraus hervor, daß unter einer gewissen Dose die Kontrakturwirkung ausbleibt (vgl. Werschinn 6, Straub 5). Auf das gleiche Moment ist wohl zurückzuführen, daß die Kontrakturwirkung regelmäßig erst einige Zeit — offenbar entsprechend der Vertiefung der Strophanthinwirkung — nach der therapeutischen einsetzt und allmählich an Stärke zunimmt. Es wird dies auch durch Versuche bewiesen, wobei in den verschiedenen Stadien der Strophanthinwirkung die gleiche Menge Ca der Füllung zugefügt wurde: der Kontraktureffekt nimmt ceteris paribus mit der Dauer der Strophanthinwirkung zu.

In den folgenden Versuchen wurde die Abhängigkeit des Grades der Kontraktur von der Ca-Konzentration untersucht. Zu diesem Zweck wurden nach Eintritt der Strophanthinwirkung in Ca-freier Lösung dieser verschiedene Konzentrationen an Ca erteilt (Kurve 4).

Aus dem Versuch geht hervor, daß bei gegebener Strophanthindose einer bestimmten Kalziumkonzentration ein bestimmter Grad der

Kontraktur entspricht. In diesem Versuch tritt fast maximale Kontraktur erst bei einer der des Ringer entsprechenden Kalziumkonzentration ein.

Schon Werschinin (8) hat gezeigt, daß Ca den Eintritt des systolischen Stillstandes beschleunigt. Unsere Versuche gehen über dies Ergebnis weit hinaus: sie zeigen, daß Ca nicht eine, sondern die Bedingung für den Eintritt der Kontraktur ist: ohne Ca keine Kontraktur. Ihr Grad ist abhängig von der Ca-Konzentration. Andererseits muß auch bei Ca-Gegenwart die Strophanthinose eine gewisse Größe haben, sonst bleibt die Kontraktur aus. Bei sehr kleinen Strophanthindosen genügt die Kalziumkonzentration des Ringer nicht, bei größeren Strophanthindosen genügt schon eine minimale



R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin	+ 0,01 mg CaCl ₂	+ 0,05 mg CaCl ₂	+ 0,1 mg CaCl ₂
-------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

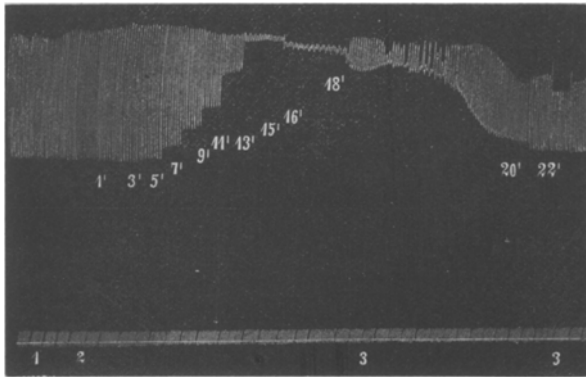
Kurve 4.

Konzentration an Ca die Kontraktur zu bewirken. Damit ist gleichzeitig auf einfache Weise der vielfach erörterte Gegensatz zwischen der sog. diastolischen Wirkung kleiner und der systolischen Wirkung großer Strophanthindosen erklärt: kleine Dosen genügen nicht — es wäre denn bei besonders hoher Kalziumkonzentration — die Kalziumkontraktur hervorzurufen, und so bleibt das Herz stehen, wie wenn bei großen Dosen kein Kalzium vorhanden ist. (Im übrigen vgl. unten S. 153 f.)

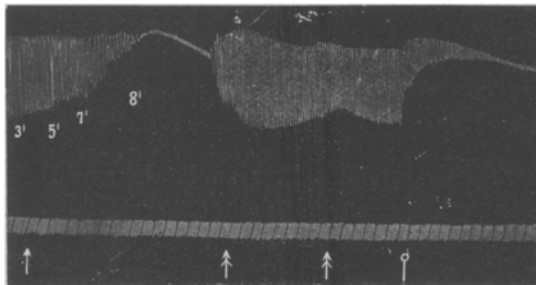
Straub (a. a. O.) hat gezeigt, daß der einmal eingetretene systolische Stillstand durch die Entfernung des Strophanthin nicht zu beseitigen ist: Auswaschen des systolisch stillstehenden Herzens war wirkungslos. Nach den bisherigen Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung war aber zu erwarten, daß der systolische Stillstand, als ausschließlich durch die Gegenwart von Kalzium bedingt, sich durch dessen Entfernung müsse beheben lassen. Das ist in der

Tat der Fall: kalziumfreier Ringer hebt den Stillstand momentan auf¹⁾ (Kurve 5 und 5a), auch wenn er durch sehr hohe Dosen bewirkt war.

Kurve 5a bestätigt gleichzeitig die Beobachtung Clarks, daß auch nach wiederholter Auswaschung mit R.o.Ca durch wenig Ca der Stillstand sich wieder herstellen läßt. Es ist also, wie nicht



Kurve 5. 1 Ringer. 2 + Strophanthin 0,2 mg. 3 R.o.Ca.

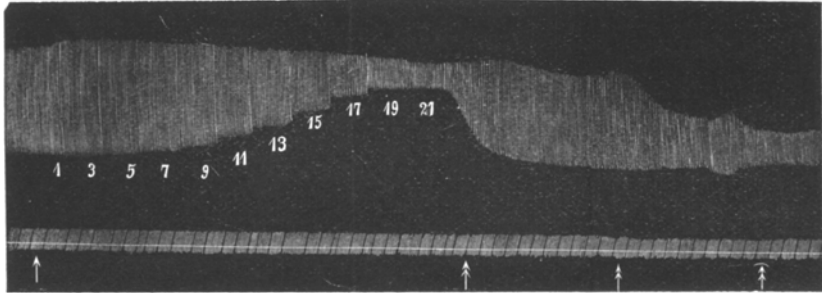


Kurve 5a. ↑ 3 Minuten nach Einfüllung von Ringer + 0,05 mg Strophanthin.
 † R.o.Ca. ‡ + 0,1 mg CaCl_2 .

anders zu erwarten stand, das Strophanthin noch im Herzen geblieben, und nicht dessen Entfernung ist Ursache der Aufhebung des Stillstandes. Bewiesen wird dies erst recht dadurch, daß, wie kalziumfreie Ringerlösung ohne Strophanthin, die gleiche mit Strophanthinzusatz die Kontraktur ebenso aufhebt (Kurve 6).

1) Da der Ventrikel kontrahiert, ist es zweckmäßig, das erstemal den kalziumfreien Ringer in den Ventrikel einzupressen.

Ebenso wie kalziumfreie Ringerlösung hebt auch Oxalat den Stillstand momentan auf, doch wird darüber erst weiter unten genauer berichtet.



Kurve 6. ↑ Ringer + 0,02 mg Strophanthin. † R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin.

B. Kalzium und therapeutische Wirkung.

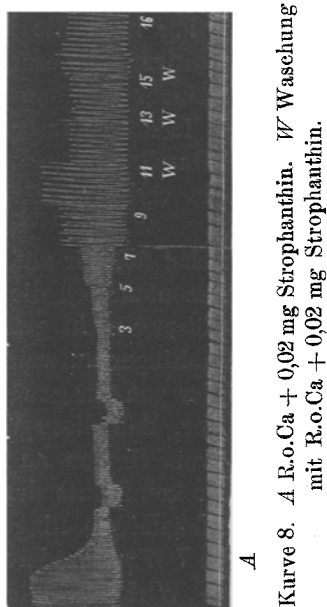
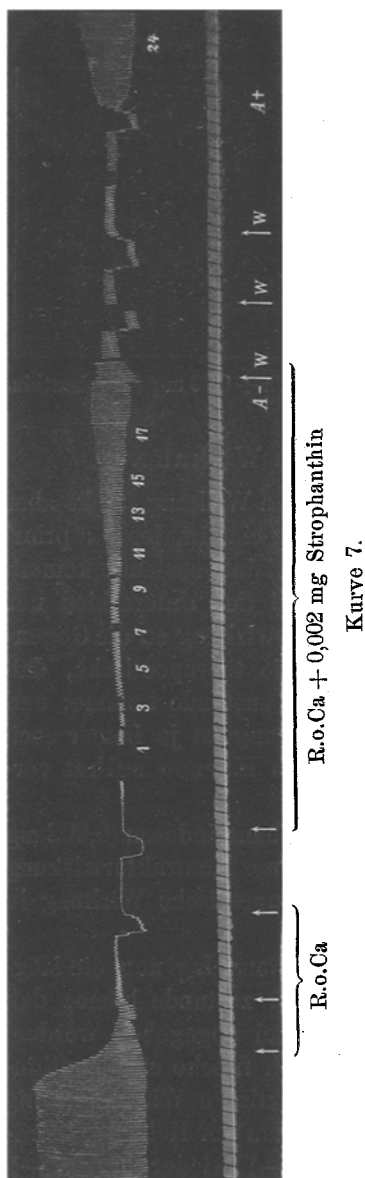
Die Tatsache, daß wohl die therapeutische Wirkung, nicht aber die Kontrakturwirkung in kalziumfreier Lösung eintritt, legte a priori den Gedanken nahe, daß erstere auch ohne Kalzium zustande kommt. Immerhin lag auch die Möglichkeit vor, daß der Unterschied nur ein quantitativer sei, derart, daß die Kontrakturwirkung an die Gegenwart von mehr Kalzium gebunden sei als die therapeutische, daß aber auch letztere nur bei Kalziumgegenwart zustande komme; und auch bei Durchströmung mit kalziumfreier Lösung ist ja immer noch Kalzium in verhältnismäßig großer Menge im Herzen selbst vorhanden.

Zunächst fiel mir auf, daß so kleine Strophanthindosen (0,002 mg pro Kubikzentimeter), die zur Hervorrufung einer Kontrakturwirkung in Ringerlösung nicht genügen, doch die therapeutische Wirkung in Ca-freiem Ringer aufweisen (Kurve 7).

Bei der von mir gewählten Versuchsanordnung lag nun die Möglichkeit vor, daß diese Wirkung nur dadurch zustande käme, daß Kalzium vom Herzen an die Füllflüssigkeit sei abgegeben worden. In der Tat hob Ersatz der Füllflüssigkeit durch frische strophanthinhaltige kalziumfreie Ringerlösung die therapeutische Wirkung völlig auf (Kurve 7 $W\uparrow$). Andererseits stellt sie der auf der Höhe der therapeutischen Wirkung entnommene Inhalt ($A -$) wieder her ($A +$). Danach ist also auch die therapeutische Wirkung, mindestens sehr kleiner Strophanthindosen, an die Gegenwart von Kalzium in der Lösung gebunden.

Anders bei Anwendung größerer Strophanthindosen: hier wird durch Ersatz der Füllflüssigkeit durch frische Lösung (Kurve 8 W)

zwar meist eine Verkleinerung der Systolen herbeigeführt, aber sie bleiben immer noch größer als in strophanthinfreier, kalziumfreier Ringerlösung. Die therapeutische Wirkung größerer Dosen kommt also auch ohne Anwesenheit von Kalzium in der Füllflüssigkeit zustande. Da nicht anzunehmen, daß die Wirkung größerer und kleinerer Mengen grundsätzlich verschieden sei, lag nur die Möglichkeit vor, daß bei größeren, darum wirksameren Dosen die im Herzen vorhandene Kalziummenge zur Hervorrufung der therapeutischen Wirkung genüge. Dies war nur derart zu prüfen, daß festgestellt wurde,



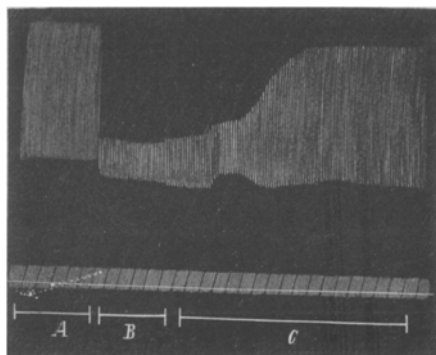
ob auch an völlig Ca-freiem Herzen die therapeutische Strophanthinwirkung noch zustande käme. Zur Kalziumbefreiung waren zwei Wege

einzuschlagen: einmal konnte der Versuch gemacht werden, das Kalzium völlig auszuwaschen, ferner, es durch Fällung mit Oxalsäure unwirksam zu machen.

Strophanthinwirkung am kalziumfreien Herzen.

a) Versuche am ausgewaschenen Herzen.

Arima und Böhm haben, wie bereits erwähnt, gezeigt, daß ein mit alkalischer Kochsalzlösung beschicktes Herz nach einiger Zeit sich von selbst erholt, wofern man ihm seine ursprüngliche Füllung beläßt und haben weiter nachgewiesen, daß diese Selbsterholung Folge davon ist, daß das Herz aus seinem Bestand für die Kontraktion notwendige Bestandteile, darunter Kalzium, an die Füll-



Kurve 9. A Bei Versuchsbeginn in Ringer. B Nach langem Auswaschen des Herzens mit Ringer. C Nach Zufügung von Ätherextrakt zum Ringer.

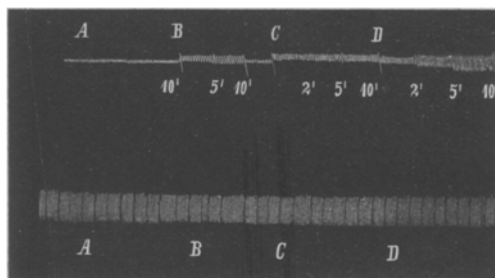
flüssigkeit abgibt. Durch wiederholte Erneuerung der Füllung gelangt man schließlich dahin, daß das Herz sich nicht mehr erholt. Ursache ist nicht nur die Erschöpfung an abzugebenden Salzen, sondern auch an ätherlöslichen Substanzen (Clark 7), die die Erregbarkeit des Herzens für Salze gewährleisten. Ist das Herz in einen Zustand gekommen, in dem selbst Ringerlösung nur noch schwache Pulse bewirkt, so bringt ein Zusatz von ätherlöslichen Substanzen des Serums, die ohne die Gegenwart von Kalzium und Kalium, also in NaCl-Lösung unwirksam, wieder völlig normale Kontraktionen hervor (Kurve 9).

Ich habe nun Herzen so lange mit alkalischer Kochsalzlösung erschöpft, bis keine Spontanerholung mehr eintrat (Kurve 10 A). Wurde jetzt ätherextrakthaltige NaCl-Lösung eingefüllt, so wurden die Pulse etwas größer (Kurve 10 B), es war also doch noch eine

Spur Salz da, für die das Herz ohne Ätherextrakt aber nicht mehr erregbar war. Strophanthinhaltige NaCl-Lösung war in diesem Stadium ganz ohne Wirkung (Kurve 10 C). Wurde ihr aber Ätherextrakt zugefügt, so trat eine deutliche Vergrößerung der Pulse ein (Kurve 10 D).

Die Versuche beweisen nur, daß ebenso wie Kalzium auch Strophanthin zu seiner Wirksamkeit der Anwesenheit ätherlöslicher Substanzen bedarf; sei es nun, daß die Strophanthinwirkung an die wirksame Gegenwart von Kalzium gebunden ist, oder von diesem unabhängig an das Vorhandensein ätherlöslicher Substanz.

Auf unsere Frage, ob auch ohne Kalzium im Herzen Strophanthin wirken kann, geben die Versuche keine entscheidende Antwort, war doch Ca noch spurenweise vorhanden. Versuche bis zur völligen Befreiung des Herzens von Kalzium, erkennbar daran, daß auch die



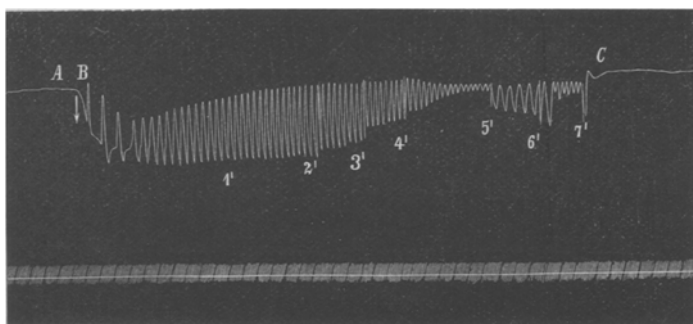
Kurve 10. Herz nach stundenlanger Erschöpfung mit alkalischer NaCl-Lösung. A NaCl-Lösung. B NaCl-Lösung mit Ätherextrakt. C NaCl-Lösung mit 0,02 mg Strophanthin. D NaCl-Lösung mit 0,02 mg Strophanthin und Ätherextrakt.

Zufügung von Ätherextrakt keine Spur von Erholung mehr brachte, führte ich in großer Zahl aus; in den meisten war in diesem Stadium auch Strophanthin trotz Gegenwart von Ätherextrakt wirkungslos. Ich halte aber dies Ergebnis nicht für vollbeweisend, da in diesem Stadium eine halbwegs regelmäßige Herztätigkeit nicht mehr bestand. Immerhin ist ihr Ergebnis eine Stütze für das der folgenden Versuche, in denen ich das Herz durch Oxalsäure von Kalzium zu befreien suchte.

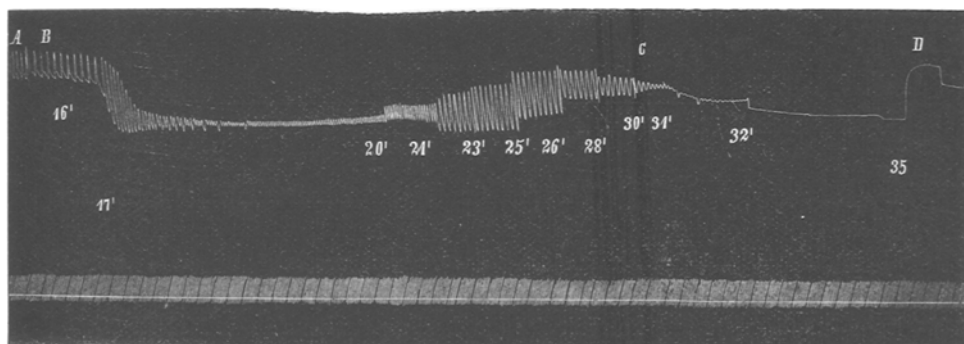
b) Oxalsäure und Strophanthinwirkung.

Ich habe bereits mitgeteilt, daß der systolische Strophanthinstillstand ebenso wie durch kalziumfreie Ringerlösung auch durch Oxalatlösung aufgehoben wird (0,5% Natr. oxal. in kalziumfreier Ringerlösung, deren NaCl-Gehalt entsprechend herabgesetzt war).

Während aber nach Aufhebung des Stillstandes durch kalziumfreie Ringerlösung das Herz dauernd die für diese Diätform charakteristischen, kleinen Kontraktionen ausführt (s. Kurve 6), kommt es bei Aufhebung des Stillstandes durch Oxalatlösung nur ganz vorübergehend zu diesen: nach 1 oder 2 Minuten werden die Pulse immer größer, schließlich bildet sich sogar oft die charakteristische Kon-



Kurve 11 a. *A* Systolischer Stillstand nach 0,02 mg Strophanthin (Tempor.).
B \downarrow R.o.Ca + 0,5% Oxalat. *C* Ringerlösung.



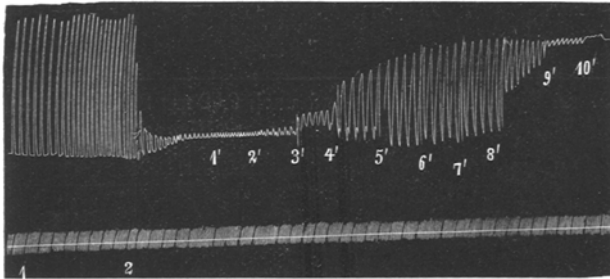
Kurve 11 b. *A* Starke systolische Kontraktur nach Strophanthin (0,02 mg).
B R.o.Ca + 0,5% Oxalat + 0,02 mg Strophanthin. *C* 1% Oxalat + 0,02 mg
Strophanthin. *D* Ringerlösung.

traktur aus, und es kann sogar zu einem typisch systolischen Stillstand kommen (Kurve 11a), häufiger zu einem Stillstand in Mittelstellung (Kurve 11b).

Da ein mit Oxalat beschicktes Herz sonst niemals spontan sich wieder erholt, kann also die eben geschilderte auffällige Erscheinung nur durch den Zustand bedingt sein, in den Strophanthin das Herz versetzt hat. Da wir nun gesehen haben, daß sonst die Strophanthin-

kontraktur ohne Kalzium nicht zustande kommt, mußte angenommen werden, daß auch die Kontraktur des oxalsäurevergifteten Herzens durch Kalzium bedingt sei, und zwar schien nur die Möglichkeit gegeben, daß vom Kalziumoxalatniederschlag im Herzen Spuren gelöst sind, die sonst unwirksam während Strophanthinwirkung zur Hervorrufung der Pulse, unter Umständen sogar des systolischen Stillstandes nach Oxalat genügen.

Diese Möglichkeit prüfte ich auf folgende Weise: ich fügte während der therapeutischen Wirkung von Strophanthin in kalziumfreiem Ringer etwas reinstes Kalziumoxalat zu: es trat sehr rasch Kontraktur ein. Damit ist bewiesen, daß in der Tat nur der sonst unwirksame lösliche Anteil des oxalsauren Kalzium unter der Bedingung der Strophanthinwirkung wirksam wird.



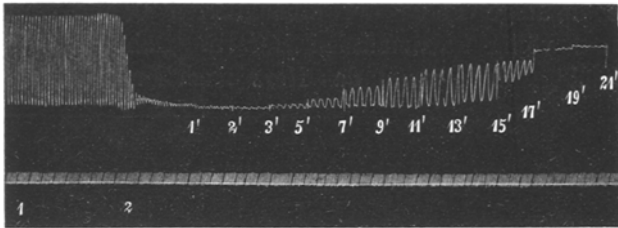
Kurve 12. 1 Ringer. 2 0,5% oxalsaures Na + 0,02 mg Strophanthin.

Nachdem solchergestalt feststand, daß Oxalat nicht etwa als solches die Strophanthinwirkung hindert, ging ich daran festzustellen, ob nach vorgängiger Oxalatbehandlung des Herzens, und damit möglicher Befreiung von Kalzium, die therapeutische Strophanthinwirkung noch zustande kommt. Zunächst vergewisserte ich mich darüber, daß auch am frischen Herzen bei Kalziumgegenwart Oxalat die Strophanthinwirkung nicht hindert. Ich ließ daher ein frisches Herz erst mit Ringer schlagen, entfernte diesen mittels Pipette und ersetzte ihn durch eine oxalathaltige, kalziumfreie Strophanthinlösung enthaltend NaCl 0,3%, Na Oxalat 0,5%, KCl 0,01%, NaHCO₃ 0,01%, Strophanthin 0,002% (Kurve 12).

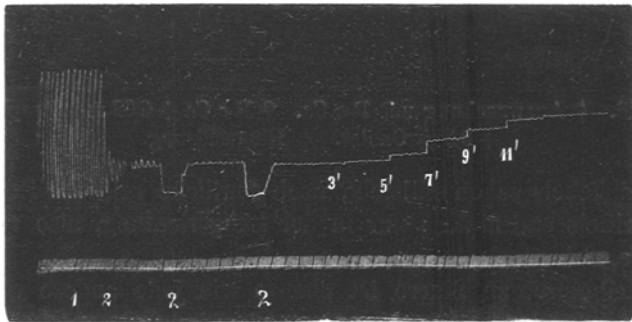
Das Bild ähnelt aufs Haar dem früher mitgeteilten. Es ist wohl unnötig zu sagen, daß die aus dem systolisch stillstehenden Herzen entnommene Lösung in Kalziumchloridlösung einen mächtigen Niederschlag hervorrief. Diese maximale Wirkung von Strophanthin-Oxalat wird keineswegs immer erzielt. Es kommen vielmehr alle Wirkungs-

grade vor. Kurve 12a stellt einen hängigen dar: Stillstand in Mittelstellung. Namentlich im Sommer — herabgesetzte Strophanthinempfindlichkeit — kommt es oft nur zur Andeutung gesteigerter systolischer Kontraktionen, oft nur zu einer eigentümlichen Schrumpfung s. unten (Kurve 12b).

Um den Anteil des Kalziums an dieser Wirkung festzustellen, ging ich nunmehr so vor, daß ich ein frisches Herz zunächst in Ringerlösung schlagen ließ, dann zur möglichsten Entfernung von



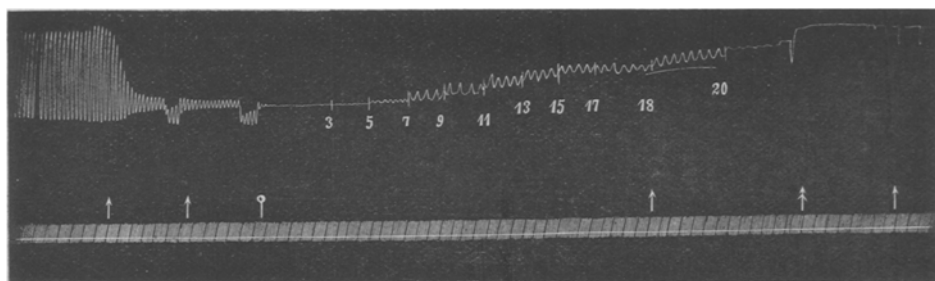
Kurve 12a. 1 Ringer. 2 R.o.Ca + 0,5% Natr. oxal. + 0,02 mg Strophanthin.



Kurve 12b. 1 Ringer. 2 R.o.Ca + 0,5% Natr. oxal. + 0,02 mg Strophanthin.

Resten der Ringerlösung es wiederholt mit kalziumfreier Ringerlösung auswusch. Jetzt erst wurde die Strophanthin-Oxalatlösung eingefüllt. Kurve 13 zeigt, daß auch unter diesen Umständen noch Pulse und systolische Kontraktur auftreten können, wenn auch — entsprechend der gründlichen Auswaschung der Ringerreste, so daß fast nur noch der Kalziumgehalt des Herzens in Betracht kommen konnte — in viel geringerem Maße als bei Anwesenheit von Ca in der Füllung. Oft treten in diesem Fall gar keine Pulse auf, sondern nur eine Erscheinung, die sowohl bei den bisherigen Strophanthin-Oxalatversuchen als auch und zwar als einzige bei den folgenden Versuchen regelmäßig eintrat und dort besprochen wird. Um am noch kalzium-

ärmeren Präparat die Wirkung von Strophanthin festzustellen, ging ich nunmehr so vor, daß ich den Ringer erst wiederholt mit R.o.Ca auswusch, dann Oxalat einfüllte und 5 Minuten im Herzen beließ und dann zur möglichsten Entfernung des danach allenfalls noch entfernbaren Ca wiederum wiederholt mit R.o.Ca auswusch und erst jetzt Strophanthin einwirken ließ. Die dabei erhaltenen Kurven sind identisch mit Kurve 12b. Es traten bei dieser Versuchsanordnung niemals Pulse auf, wohl aber kam es allmählich zu einer eigentümlichen zuerst partiellen, dann totalen Starre des Ventrikels; sie ist die regelmäßige Folge der kombinierten Oxalat-Strophanthin-Wirkung am völlig kalziumfreien Herzen. Dabei beobachtet man fast regelmäßig, daß, wenn das Herz nach Maßgabe der Anzeige



Kurve 13. ↑ Auswaschung mit R.o.Ca. ♀ R.o.Ca + 0,02 mg Strophanthin
+ 0,5% Oxalat. † Ringerlösung.

des Schreibhebels schon stillsteht, noch deutliche seitliche Pulsationen des Ventrikels stattfinden: nur in der Längsrichtung, also von Basis zur Spitze, fehlen sie.

Die eingetretene Starre ist ebenso wie jede andere durch die Kombination Oxalsäure-Strophanthin am kalziumfrei gespeisten Herzen hervorgerufene Kontraktur in keiner Weise mehr zu beheben (s. Kurve 13 ↑ nach †).

Aus diesen Versuchen, die sich von denen, wo ohne vorgängige Auswaschung des Ca Strophanthin-Oxalsäure aufs Herz wirkte und wo die therapeutische und Kontrakturwirkung noch eintrat, nur durch das völlige Fehlen von wirksamem Kalzium unterscheiden, geht also hervor, daß auch die therapeutische Wirkung des Strophanthin an die Gegenwart von wenn auch minimalen Ca-Mengen gebunden ist. Der lösliche Anteil des allenfalls aus dem Ca-Bestand des Herzens selbst gebildeten Ca-Oxalats genügt jedenfalls nicht mehr dazu.

Durch all diese Versuche ist eindeutig bewiesen, daß auch die therapeutische Wirkung von Strophanthin an die Anwesenheit von Kalzium gebunden ist.

Nach den mitgeteilten Ergebnissen ist die seinerzeit aus den Versuchen v. Korscheggs gezogene Schlußfolgerung, daß Strophanthin auch am Ca-freien Herzen noch wirkt, entsprechend dem Ergebnis der hier mitgeteilten Versuche dahin richtig zu stellen, daß es wohl bei Fehlen von Ca in der Füllungsflüssigkeit, nicht aber bei Fehlen von Ca im Herzen wirkt; der Schluß war insofern seinerzeit berechtigt, als damals noch nicht bekannt war, daß auch nach lange dauernder Spülung des Herzens mit Ca-freier Lösung noch physiologisch wichtige Ca-Mengen im Herzen enthalten sein können, was erst durch die Versuche von Böhm erwiesen wurde.

Worin liegt die Bedeutung des Ca für die Strophanthinwirkung?

Zwei Möglichkeiten liegen vor:

a) Ca ist eine Vorbedingung für die Strophanthinwirkung.

Die Strophanthinwirkung wäre danach eine Wirkung *sui generis*, hat nichts direkt mit dem Ca zu tun. Dessen Bedeutung liegt vielmehr darin, daß seine Anwesenheit eine durch keine andere Substanz, allenfalls mit Ausnahme von Sr ersetzbare Vorbedingung der Kontraktionsfähigkeit des Herzens überhaupt ist. Eine derartige Annahme macht dem Verständnis erhebliche Schwierigkeiten; denn wir sahen ja, daß für das Zustandekommen einer beträchtlichen, ja maximalen therapeutischen Strophanthinwirkung die Anwesenheit eines solchen Minimums von Ca genügt (Strophanthin in R.o.Ca), das nicht genügt ohne Strophanthin mehr als eine eben noch angedeutete Herz-tätigkeit zu unterhalten. Des weiteren würde bei dieser Annahme ein großer Unterschied bestehen zwischen den Bedingungen der Strophanthinwirkung einer-, den der anderen Herzmittel, wie Coffein, Kampfer und Adrenalin andererseits (v. Korschegg a. a. O.), indem diese ebenso wie das normale Herz schon keine Kontraktionen erzeugen, wenn Ca in der Ernährungsflüssigkeit fehlt, unter welcher Bedingung die therapeutische Wirkung von Strophanthin noch zustande kommt. Dieser Unterschied braucht ja nun allerdings kein grundsätzlicher, es könnte auch ein gradueller sein, ähnlich wie der zwischen der therapeutischen und kontrakturierenden Digitaliswirkung. Es bestehen ja auch sonst am Herzen graduelle Unterschiede der Empfindlichkeit für Ca, z. B. für die normale Reizerzeugung und die Ventrikelkontraktion: letztere ist viel empfindlicher gegen Herabsetzung des Ca-Gehaltes.

Ganz unverständlich aber bleibt bei der Annahme, daß Ca nur eine notwendige Vorbedingung für die Strophanthinwirkung ist, der

Erfolg der Oxalsäure-Strophanthinkombination: hierbei sahen wir ja mitunter nicht nur die therapeutische Wirkung, sondern, und zwar in ganz kurzer Zeit, sogar Kontraktur eintreten bei einer so geringfügigen Ca-Konzentration — gegeben durch den löslichen Anteil des Ca-Oxalates — wie sie ohne Oxalatgegenwart nie zu Kontraktionen, geschweige denn zu Kontraktur führt.

b) Die Strophanthinwirkung ist Kalziumwirkung.

Wir kommen nunmehr zur Diskussion der zweiten Möglichkeit:

Die Strophanthinwirkung ist keine Wirkung *sui generis*, und die Bedeutung von Ca für ihr Zustandekommen liegt nicht nur darin, daß die Anwesenheit von Ca Vorbedingung für die Kontraktilität überhaupt ist, sondern darin, daß Strophanthin über Ca wirkt.

Dieser Zusammenhang könnte nun meines Erachtens nur derart sein, daß die Wirkung des Strophanthin darin besteht, in besonderer Weise das Herz für Ca empfindlich zu machen; danach wäre also, was uns als Strophanthinwirkung erscheint, in Wirklichkeit der Ausdruck einer durch Strophanthinwirkung bedingten gesteigerten Ca-Wirkung.

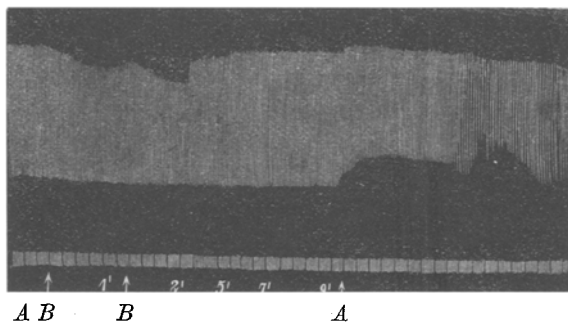
Wenn dem so ist, müßten sich natürlich mit Ca in entsprechenden Dosen und unter entsprechenden Verhältnissen die gleichen Erscheinungen erzielen lassen wie mit Strophanthin. Der Prüfung dieser Frage haben wir nunmehr näher zu treten.

I. Vergleich der Kontrakturwirkung von Kalzium und Strophanthin.

Sicher ist zunächst, daß sich mit Ca dieselben Kontrakturwirkungen erzielen lassen wie mit Strophanthin. Beim normalen Herzen treten sie bekanntlich regelmäßig ein, wenn das für die normale Herzaktion günstige Verhältnis von Ca zu Kalium in der Ernährungsflüssigkeit durch Steigerung des Ca-Gehaltes oder Herabsetzung des Kaliumgehaltes wesentlich geändert wird (Ringer und viele andere).

Aber auch ohne Änderung des Verhältnisses $\frac{\text{Ca}}{\text{K}}$ durch Steigerung des Ca, also bei dem normalen Verhältnis, wie es in der Ringerlösung gegeben, tritt Kontraktur regelmäßig ein, wenn das Herz zuvor besonders Ca-empfindlich gemacht worden ist. Diesen Zustand können wir z. B. dadurch herbeiführen, daß wir es lange mit alkalischer NaCl-Lösung durchspülen: nachfolgende Speisung mit Ringer führt dann regelmäßig zu Kontraktur verschiedenen Grades (Boehm, Arima a. a. O., Kurve 6 und 7, S. 536). Kurve 14 zeigt, daß selbst sehr

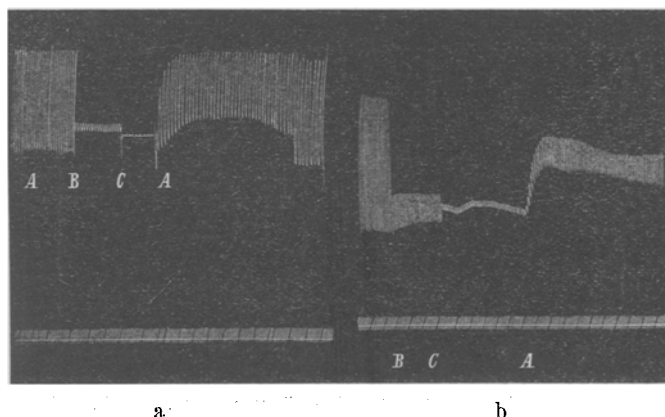
kurze Einwirkung von Ca-freier Lösung das Herz Ca-überempfindlich machen und so Kontraktur und Irregularitas eintreten kann. Diese Kontraktur pflegt allerdings anders als die Strophanthin-kontraktur nach einiger Zeit von selbst zu schwinden. Das ist ohne weiteres verständlich, wenn wir bedenken, daß sie ja durch vorgängigen Ca-Mangel bedingt war, der nunmehr in der Ca-haltigen Lösung allmählich ausgeglichen wird. Daß sie im Gegensatz dazu bei Gegenwart von Strophanthin unter der Voraussetzung, daß dies für Ca sensibilisiert, bestehen bleiben muß, ist selbstverständlich. Wir sehen also, daß auch Sensibilierung des Herzens auf anderem Wege zu Kontraktur führt auch bei Wahrung des physiologischen Verhältnisses $\frac{\text{Ca}}{\text{K}}$. Dagegen besteht nach dem bisherigen



Kurve 14. A Ringer. B NaCl-Lösung (Natr. bicarb.-haltig).

Stand unserer Kenntnisse ein Unterschied zwischen dem Zustandekommen der Strophanthin- und Ca-Kontraktur insofern, als wohl regelmäßig, wie wir sahen, nach längerer Durchspülung mit NaCl-Lösung, aber niemals nach Durchspülung mit Ca-freiem Ringer, also kaliumhaltiger Lösung, der Übergang zu Ca-haltigem Regime Kontraktur macht. Im Gegenteil! Hat man ein Herz lange mit NaCl durchgespült und will man hindern, daß danach Ca-haltiges Regime (Ringer) zu Kontraktur — übrigens auch Rhythmusänderungen — führt, so braucht man nur ganz kurze Zeit zwischen die NaCl- und Ringerperiode eine solche mit R.o.Ca einzuschalten: diese beugt dem Eintritt der Kontraktur und der Rhythmusstörungen mit Sicherheit vor. Im Gegensatz dazu sahen wir unter Strophanthinwirkung ganz regelmäßig nach vorgängiger Durchspülung mit Ca-freiem Ringer, also kalihaltiger Lösung, nachträgliche Zufügung von Ca von Kontraktur begleitet. Schon Clark fiel dieser Unterschied auf.

Von der Vorstellung ausgehend, daß dieser Unterschied in der Wirkung von Ca einer-, Strophanthin andererseits nach vorgängigem R.o.Ca nur gradueller Art sei, bedingt dadurch, daß Strophanthin das Herz Ca-empfindlicher macht als Durchspülung mit NaCl prüfte ich, ob etwa auch ohne Strophanthin, aber durch möglichst intensive Ca-Entziehung sich der Herzmuskel so Ca-empfindlich machen lasse, daß auch trotz Vorbehandlung mit kaliumhaltiger Lösung Ca Kontraktur auslöse. Zu diesem Behufe ließ ich auf ein Herz Natrium-oxalat in R.o.Ca, also kalihaltiger Lösung 5 Minuten einwirken, dann wusch ich wiederholt mit R.o.Ca aus, ließ das Herz 10 Minuten darin schlagen, und jetzt füllte ich Ringerlösung ein: momentan trat jetzt eine deutliche Kontraktur ein (Kurve 15a und b).



Kurve 15a und b. A Ringer. B R.o.Ca. C Natr. oxal. 0,5% in R.o.Ca, dann Auswaschung mit R.o.Ca.

Es gelingt also auch ohne Strophanthin nur durch möglichst intensive Ca-Entziehung das Herz so Ca-empfindlich zu machen, daß auch nach vorgängiger Kaliumbehandlung Kontraktur eintritt. Es gelingt also durch eine ganz andersartige Sensibilisierung des Herzens für Ca unter den gleichen Umständen Kontraktur zu erzeugen, wie durch Strophanthin. Danach scheint mir nichts der Anschauung zu widersprechen, daß die Strophanthinkontraktur eine Ca-Kontraktur ist, bedingt durch eine für Ca sensibilisierende Wirkung des Strophanthins, so daß jetzt viel kleinere Ca-Konzentrationen so wirken, wie sonst große; immerhin müssen diese kleineren Ca-Konzentrationen in der Füllungsflüssigkeit vorhanden sein; die im Herzen vorhandene reicht dazu nicht aus. Bei dieser Annahme und bei ihr allein verstehen wir auch unsere Beobachtungen (Kurve 11a, 11b,

12, 12a, 13), daß die Kombination Strophanthin-Oxalsäure unter Umständen zu Kontraktur führt, mit anderen Worten, daß so minimale Mengen von gelöstem Ca, wie diejenigen sind, die der Löslichkeit von Spuren Ca-Oxalates entsprechen und die ohne Strophanthin nicht einmal hinreichen, den diastolischen Stillstand zu hindern, bei Gegenwart von Strophanthin unter Umständen maximal wirksam sein können: Oxalat macht ebenso wie lange fortgesetzte Kochsalzspülung durch Ca-Entziehung das Herz sehr Ca-empfindlich; nehmen wir an, daß Strophanthin das gleiche macht, so kommt es zu einer Summation dieser Wirkung, die uns die obige Erscheinung ohne weiteres verständlich machen würde¹⁾.

Wir kommen nunmehr zum Vergleich der übrigen Strophanthinwirkungen mit denen des Ca. Auch sie treten, wie wir sahen, nur bei Gegenwart wenn auch geringster Mengen von Ca ein, und es ist danach und überhaupt von vorneherein nicht anzunehmen, daß ihr Mechanismus von dem der Kontrakturwirkung grundsätzlich verschieden ist. In der Tat lassen sich ganz die gleichen Erscheinungen, die die therapeutische — besser nicht kontrakturierende — Strophanthinwirkung charakterisieren, auch ohne Strophanthin erzielen. Bei dieser haben wir zu unterscheiden zwischen der kontraktionsvergrößernden und der den Rhythmus beeinflussenden, verlangsamenden bzw. irregularisierenden.

II. Vergleich der systolischen Wirkung des Kalziums und des Strophanthins.

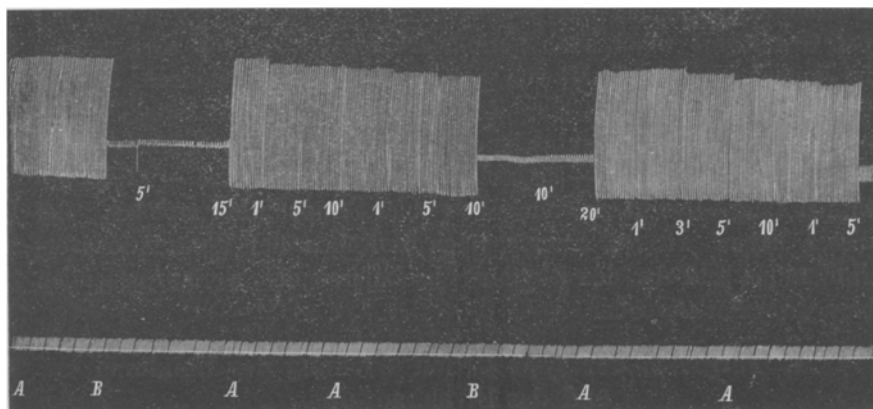
Was die systolische Wirkung anbetrifft, so ist es eine feststehende Tatsache, daß Ca nicht nur die Systole begünstigt²⁾, sondern auch, daß ohne Ca eine rechte Systole des Herzens überhaupt nicht zustande kommt, sondern daß diese — und zwar quantitativ — von der Ca-Konzentration abhängt. Die die normale Systole bewirkende Konzentration ist allerdings immer viel größer, als die bei Gegenwart von Strophanthin voll wirksame. Wenn wir die Annahme machen, daß dies die Folge einer Sensibilierung des Ca durch Strophanthin ist, so wäre nachzuweisen, ob auch ohne Strophanthin, aber unter der Bedingung der Ca-Empfindlichkeit Ca stärker kontrahierend wirkt.

1) Es liegt nahe in diesem Zusammenhang auch die Regelmäßigkeit des Auftretens von Halbierung und Irregularitas (s. oben S. 133) auch nach verhältnismäßig kleinen Strophanthindosen bei Ca-freiem Regime im Gegensatz zu Ca-haltigem auf eine Summation der Wirkung von Ca-Empfindlichkeit und Strophanthin zurückzuführen.

2) Es führt bekanntlich auch — wie die Digitaliskörper — zu dem sog. systolischen Plateau.

Ich habe nun schon früher in zahlreichen Versuchen, die zu anderen Zwecken ausgeführt wurden, beobachtet, daß nach längerer Durchspülung des Herzens mit Ca-freier Lösung, also bei Herstellung von Ca-Überempfindlichkeit bei Übergang zu Ringer anfangs die Pulse größer sind als sie vor der Ca-freien Durchspülung waren. Entsprechend der Abnahme der Empfindlichkeit infolge Wegfalls des auslösenden Momentes — Ca-Mangel — nehmen sie allmählich wieder ab.

Kurve 16 diene zur Illustration. Soll, wie hier, der Einfluß von Ca in der Konzentration der Ringerlösung im Zustand der Ca-Empfindlichkeit nur auf die Größe der systolischen Kontraktion gezeigt

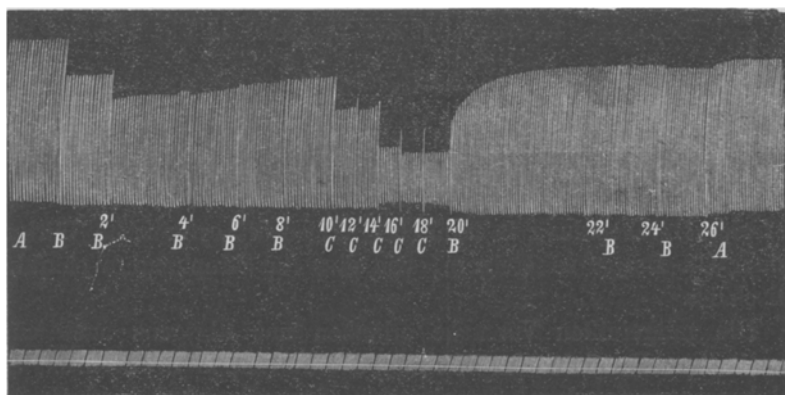


Kurve 16. A Ringer. B R.o.Ca.

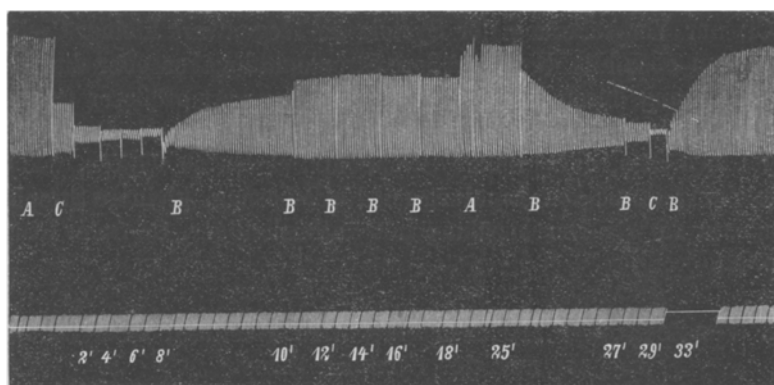
werden, so darf die Kalziumempfindlichkeit nicht mit NaCl-Lösung, sondern sie muß mit kaliumhaltiger Lösung hergestellt werden, da sonst (s. Kurve 14) ja Kontraktur und Irregularitas eintritt, Umstände, die die Beurteilung der Kontraktionsgröße unmöglich machen. Kalium dagegen hindert ja das Zustandekommen von Kontraktur und Irregularitas.

Deutlicher noch zeigt sich die größere Wirkung von Ca nach längerer Ca-freier Durchspülung, also bei Sensibilisierung des Herzens für Ca, wenn nicht die Wirkung der von vornherein fast optimalen, sondern einer geringeren Ca-Konzentration am normalen und Ca-sensibilisierten Herzen verglichen wird. Hier kann die Empfindlichkeit mittels NaCl-Lösung hergestellt werden, da geringe Ca-Konzentration keine Kontraktur noch Irregularitas hervorruft (Kurve 16a und 16b).

Zum Verständnis der beiden Versuche 16 a und b ist folgendes zu bemerken. Schaltet man von Ringerlösung um auf Ringerlösung, die nur $\frac{1}{10}$ Ca und K enthält ($\frac{R}{10}$), so sinkt zunächst die Kontraktionsgröße, um sich dann allmählich wieder zu heben. Wie Böhm



Kurve 16 a. A Ringerlösung. B Ringerlösung $\frac{\text{Ca und K}}{10}$. C NaCl-Lösung.



Kurve 16 b. A Ringerlösung. B Ringerlösung $\frac{\text{Ca und K}}{10}$. C NaCl-Lösung.

(a. a. O.) gezeigt hat, kann schließlich das Herz in $\frac{R}{10}$ ebenso gut und lange schlagen, wie im gewöhnlichen Ringer. Offenbar geht mit der Zeit die Empfindlichkeit des Herzens gegen die plötzliche Herabsetzung des Ca vorüber. Wird dagegen von Ca-freier Durch-

spülung aus (C) auf $\frac{R}{10}$ umgeschaltet, so wächst die Pulsgröße momentan sehr stark an, und die Pulse sind viel größer, als sie es beim Übergang von Ringer zu $\frac{R}{10}$ sind: die Ca-freie Durchspülung macht also das Herz sehr empfindlich für die geringe Ca-Konzentration von $\frac{R}{10}$. Besonders lehrreich ist der Vergleich in Fig. 16 b der Pulsgröße vor A 16' und nach A 27', also bei gleichem Regime $\left(\frac{R}{10}\right)$, das eine Mal bei bestehendem Ca-Mangel (nach NaCl), das andere Mal nach aufgehobenem (durch Ringer).

Es gelingt also, durch Ca-Sensibilierung des Herzens mittels Ca-freier Durchspülung in ähnlicher Weise die systolische Wirkung kleiner Ca-Dosen zu steigern, wie dies für Strophanthin charakteristisch ist.

Die mitgeteilten Versuche erlauben uns übrigens auch einen quantitativen Vergleich der Wirkung der Ca-Empfindlichkeit, das eine Mal hervorgerufen durch Strophanthin, das andere Mal durch Ca-freie Durchspülung des Herzens auf die Wirkung des Ca zu ziehen. Wir erzielen nämlich Kontraktur bei Gegenwart größerer Ca-Konzentration durch größere Strophanthingaben oder durch Ca-Sensibilierung durch NaCl; nur Vergrößerung der Systole bei Gegenwart kleiner Ca-Konzentration ebenfalls durch größere Strophanthingaben oder durch Ca-Sensibilierung durch NaCl, ferner bei Gegenwart größerer Ca-Konzentration durch kleine Strophanthingaben oder durch R.o.Ca. Es ergibt sich also, daß größere Strophanthindosen so wirken, wie Ca-Entziehung durch Durchspülung mit NaCl-Lösung, kleinere Strophanthindosen so wie Durchspülung mit kaliumhaltiger, Ca-freier Lösung (R.o.Ca).

III. Vergleich der frequenzändernden Wirkung des Kalziums und des Strophanthins.

Wir kommen nunmehr zur frequenzändernden Wirkung von Strophanthin: sie äußert sich bekanntlich in Verlangsamung, schließlich Halbierung und Irregularitas. Die gleichen Erscheinungen beobachten wir auch als Ca-Wirkung (Boehm, eigene Versuche), und zwar sowohl bei Steigerung der Ca-Konzentration der Speisungsflüssigkeit, als ganz besonders an Herzen, die durch Spülung mit Ca-freier Lösung Ca-empfindlich gemacht wurden. Bei der Ca- und bei der Strophanthinwirkung kommen bei der Rhythmusstörung die gleichen Über-

leitungsstörungen und Änderungen in der Erregbarkeit und Erregung der ventrikulären Reizbildungszentren ursächlich in Betracht (Rothberger und Winterberg 10). Letzteres Moment bedingt auch die Änderung des Vagusreizeffektes, welche demnach ebenfalls bei Ca- und Strophanthinwirkung qualitativ gleichsinnig sich verhält (Rothberger und Winterberg 10 und 11).

IV. Vergleich der Gegenwirkung von Kalium gegenüber Kalzium und Strophanthin.

Damit sind aber die Analogien zwischen Strophanthin- und Ca-Wirkung noch nicht erschöpft: bekanntlich sind wir in der Lage eine übermäßige Ca-Wirkung mit Kalium zur Norm zurückzuführen. Neuerdings hat Boehm (a. a. O.) hierüber wieder sehr eingehende Beobachtungen angestellt. Nun hat schon v. Konschegg (a. a. O.) gezeigt, daß der gleiche Antagonismus auch zwischen Strophanthin und Kalium existiert.

1. Zusatz von Strophanthin zu Ca-freiem, also kaliumhaltigem Ringer schiebt den Stillstand des Herzens hinaus.

2. Der Stillstand eines Herzens in kalziumfreier Lösung — Kaliumstillstand — wird durch Strophanthin aufgehoben.

Daß es sich in beiden Fällen wirklich um eine dem Kalium antagonistische Wirkung handelt, geht erstens daraus hervor, daß ein in NaCl-Lösung stillgestelltes Herz sich nicht mehr erholt; ferner daraus, daß es gelingt, den durch Steigerung der Kaliumkonzentration in Ringerlösung bewirkten Stillstand des Herzens durch gleichzeitige Anwesenheit von Strophanthin hinauszuschieben, bzw. ein durch die gleiche Lösung ohne Strophanthin stillgestelltes Herz wieder zu beleben. Weiter gelang v. Konschegg auch der Nachweis, daß auch Kalium dem Strophanthin entgegen wirkt, was die Existenz eines wechselseitigen Antagonismus beweist. Hatte er ein Herz durch strophanthinhaltige NaCl-Lösung stillgestellt, so wurde es durch Kalium wiederbelebt. In Fällen schwerer Digitalisvergiftung wäre demnach von der therapeutischen Anwendung von Kaliumsalzen (subkutan, eventuell auch intravenös) ein allerdings nur vorübergehender Erfolg zu erwarten.

Die diastolische Wirkung von Strophanthin.

Von sämtlichen Wirkungen des Strophanthins bleiben außer den bisher erörterten mit denen des Ca verglichenen und gleichsinnig befundenen, nunmehr noch übrig die die Diastole fördernde und der

sogenannte diastolische Stillstand nach kleineren Gaben. Das Studium der ersteren Wirkung sparen wir für eine spätere Untersuchung auf, da die in der vorliegenden benützte Methodik dazu ungeeignet ist.

Was nun den sogenannten diastolischen Stillstand — wir fassen darunter jeden nicht systolischen Stillstand — anbetrifft, so tritt er ein bei Ca-haltiger Durchströmungsflüssigkeit nach sehr kleinen, bei Ca-freier Durchströmungsflüssigkeit auch nach großen Strophanthindosen. Meines Erachtens sind zwei Möglichkeiten seines Zustandekommens gegeben: entweder er ist einfach der Ausdruck des höchsten Grades der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung des Strophanthins; diese tritt ja, wie wir sahen, immer auch dann ein, wenn einmal so wenig Ca da ist, daß es zu einer Kontraktur nicht kommt, dann bei Gegenwart von Ca, wenn kleine Strophanthindosen angewandt werden. An diese Möglichkeit denkt bereits Winterberg(9). Mit dieser Anschauung würde in gutem Einklang stehen die Beobachtung, daß dem Stillstand oft lange Pausen vorangehen (s. auch oben Kurve 3), und daß nach Werschinin und eigener Beobachtung das stillstehende Herz prompt auf Reize reagiert. Ferner die Beobachtung, daß der diastolische Stillstand um so schneller eintritt, je näher die angewandte Gabe der systolisch wirkenden Konzentration liegt (Werschinin). Dagegen spricht allenfalls die Beobachtung, daß der Stillstand öfters auch derart zustande kommt, daß die Pulse allmählich immer mehr an Größe abnehmen (Abbildung bei Straub a. a. O.).

Bei der Annahme, daß der diastolische Stillstand der höchste Grad der negativ dromo- oder chronotropen Wirkung ist, die wir ja auch als Wirkungen von Ca nach Sensibilisierung durch ClNa-Auswaschung kennen gelernt haben, würde also der Stillstand Folge der übermäßigen Ca-Wirkung infolge Ca-Sensibilisierung des Herzens durch Strophanthin sein.

Die zweite Möglichkeit zur Erklärung des diastolischen Stillstandes ist die, daß die Veränderung des Herzens durch Strophanthin, die dasselbe Ca-empfindlicher macht, gleichzeitig seinen Stillstand herbeiführt: bei Gegenwart von genügend Ca ist er dann systolisch, bei Ca-Mangel nicht. Diese Auffassung dürfte sich mit der von Straub decken, wenn er sich ausdrückt: »daß der Prozeß, der dem endlichen Stillstand zugrunde liegt, auch dann vor sich geht, wenn es nicht zur Ausbildung eines typisch systolischen Stillstandes kommt«. Möglicherweise ist der Zustand der Ca-Empfindlichkeit selbst die Ursache des Herzversagens; jedenfalls bleibt auch die Funktion durch NaCl-Durchspülung Ca-empfindlich gemachter Herzen dauernd minderwertig.

Welche der beiden Möglichkeiten auch vorliegt, keine steht im Widerspruch zu der Auffassung, daß Strophanthinwirkung Ca-Sensibilisierung bedeutet.

Zusammenfassung.

Wir haben gefunden, daß die Gegenwart von Ca im Herzen, bzw. in der Speisungsflüssigkeit desselben von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen und für die Art der Strophanthinwirkung ist, und zwar fanden wir, daß die therapeutischen — besser nicht kontrakturierenden — Wirkungen als Steigerung der systolischen Kontraktion und die Rhythmusänderung an die Gegenwart sehr geringer, die Kontrakturwirkung an die weit höherer Ca-Konzentration geknüpft ist: beide aber sind sie an die Gegenwart von Ca gebunden. Es besteht also in dieser Beziehung kein grundsätzlicher Unterschied. Wir haben dann die Frage aufgeworfen, ob das Ca nur eine Bedingung unter anderen für die Strophanthinwirkung darstellt, oder ob etwa spezifische Beziehungen beständen, und zwar derart, daß etwa die Strophanthinwirkung in einer Empfindlichmachung des Herzens für Ca bestehe, und daß dementsprechend ihre Erscheinungen die einer gesteigerten Ca-Wirkung darstellen, wie solche auch sonst an Ca-sensibilisierten Herzen auftreten. Nicht nur schienen bei dieser Annahme und bei ihr allein eine ganze Reihe von Modifikationen der Strophanthinwirkungen; die diese entsprechend dem wechselnden Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit erfahren, verständlich, es drängten auch die Versuchsergebnisse, insonderheit die dabei gefundene quantitative Abhängigkeit der Strophanthinwirkungen vom jeweiligen Ca-Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit, positiv zu dieser Annahme. Voraussetzung für ihre Richtigkeit war, daß mit Ca die gleichen Wirkungen wie mit Strophanthin sich erzielen lassen. Die darauf gerichtete Prüfung ergab, daß die wesentlichen und nicht diskutablen Erscheinungen der Strophanthinwirkung als Verstärkung der Systole, Verlangsamung der Frequenz, Halbierung und Irregularitas, ferner systolische Kontraktur in gleicher Weise wie durch Strophanthin sich auch durch Ca erzielen lassen, und zwar sowohl durch Steigerung des Ca-Gehaltes der Speisungsflüssigkeit als insonderheit an Herzen, die durch vorgängige Ca-Verarmung Ca-überempfindlich gemacht worden waren.

Es hat ferner die genauere Analyse der Rhythmusänderungen während Strophanthin einer- und Ca-Wirkung andererseits ergeben, daß deren Mechanismus in beiden Fällen der gleiche ist. Schließlich wurde gezeigt, daß so wie die Ca- auch die Strophanthinwirkungen antagonistisch durch Kalium beeinflussbar sind.

Es sind danach die Analogien zwischen Strophanthin- und Ca-Wirkung so weitgehend, daß der Auffassung nichts im Wege zu stehen scheint, daß Strophanthin derart wirkt, daß es das Herz für Ca sensibilisiert und daß die genannten typischen Strophanthinwirkungen als Vergrößerung der Systole, die Rhythmusänderungen und die systolische Kontraktur Ca-Wirkung an sensibilisierten Herzen bedeuten. Mit dieser Auffassung lassen sich nicht nur die Abhängigkeit der Strophanthinwirkung vom Ca-Gehalt des Herzens und der Durchströmungsflüssigkeit am einfachsten und besten erklären, gewisse Erscheinungen, wie die der Kombination Strophanthin-Oxalsäure sind meines Erachtens allein durch sie zu verstehen. Wie immer in der Wissenschaft, läßt sich die Identität natürlich nicht beweisen, sondern nur wahrscheinlich machen.

Zwei Wirkungen des Strophanthins haben wir dabei noch nicht in den Kreis dieser Betrachtung gezogen: es sind die die Diastole vergrößernde und der sogenannte diastolische Stillstand. Letzterer ist, wie oben dargelegt, ebenfalls möglicherweise als Ca-Wirkung am sensibilisierten Herzen aufzufassen. Möglicherweise ist er aber auch ebenso wie die die Diastole vergrößernde Wirkung nicht Folge der Ca-Wirkung am Ca-empfindlichen Herzen, sondern Ausdruck der Veränderung des Herzens, die es Ca-empfindlich macht oder auch Ausdruck des Zustandes der Ca-Empfindlichkeit selbst. Wir lassen aber auch die Frage offen, ob nicht etwa die beiden eben genannten Erscheinungen der Strophanthinwirkung, wie etwa auch andere nicht in den Kreis der Untersuchung gezogenen Folgen einer weiteren, möglicherweise von der für Ca sensibilisierenden, ganz unabhängigen Wirkung des Strophanthins sind. Für die wesentlichen Erscheinungen der Strophanthinwirkung kommen wir, wie wir sehen, einstweilen ohne eine solche Annahme aus: sie lassen sich durch die bloße Annahme einer Sensibilisierung für Ca restlos erklären.

Es ist die allgemeine Auffassung, daß die pharmakologischen Agenzien derart wirken, daß sie die normalen Funktionen steigern oder hemmen. Der vorliegende Fall dürfte der erste sein, wo es gelungen ist wenigstens einen Modus im hohem Maße wahrscheinlich zu machen, wie die pharmakologische Steigerung einer Funktion zustande kommen kann: nämlich durch Steigerung der Wirksamkeit eines bekannten, die normale Funktion auslösenden Organbestandteils.

Mit der Feststellung, daß Strophanthin für Ca sensibilisiert, ist die Frage nach dem Wirkungsmodus des Strophanthins natürlich nicht gelöst, sondern nur eingeeengt; sie lautet jetzt: Welcher Art ist die Wirkung des Strophanthin durch die das Herz Ca-empfindlicher

wird? Wir haben in der vorliegenden Untersuchung gesehen, daß auch durch Ca-Verarmung das Herz Ca-empfindlicher wird. Ich sehe vorläufig nicht ab, wie uns diese Feststellung in der Erkenntnis des Mechanismus der Strophanthinwirkung weiterbringen kann.

Wir haben nun kurz die

klinische Bedeutung

unserer Feststellung zu erörtern. Sie erlaubt uns eine wichtige Folgerung für die Pathogenese der mangelhaften Herzfunktion in all den Fällen, wo Strophanthin wirksam ist, zu ziehen: Da Strophanthin für Ca sensibilisiert, andererseits kein Grund zur Annahme vorhanden ist, daß in diesen Fällen der Ca-Gehalt des Blutes abnorm herabgesetzt ist, müssen wir annehmen, daß in allen auf Strophanthin reagierenden Fällen die Anspruchsfähigkeit der Herzen für den Reiz des physiologischen Ca-Gehalts des Blutes pathologisch herabgesetzt ist und darin die Ursache der mangelhaften Herzfunktion liegt. Strophanthin stellt die normale Empfindlichkeit wieder her.

Da wir häufig nicht nur durch Steigerung der Empfindlichkeit für einen Reiz, sondern durch Steigerung des Reizes selbst den Erfolg von Reizunempfindlichkeit bekämpfen können, wäre zu versuchen, ob wir in Fällen, in denen Strophanthin wirkt, auch durch Steigerung der Ca-Konzentration des Blutes eine Besserung der Herztätigkeit erzielen können. A priori ist anzunehmen, daß dieser Versuch nur theoretisches Interesse hat; denn es ist nur eine vorübergehende Wirkung zu erwarten¹⁾.

Nach der Feststellung einer Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit des mangelhaft arbeitenden Herzens für Ca erhebt sich natürlich weiter die Frage nach deren Ursache. Wir haben gesehen, daß durch Auswaschung ätherlöslicher Bestandteile sich experimentell eine Ca-Unempfindlichkeit des Herzens erzielen und durch nachträglichen Zusatz derselben wieder beheben läßt. Dieses experimentelle Ergebnis berechtigt natürlich nicht ohne weiteres eine analoge Ursache, Fehlen bestimmter ätherlöslicher Bestandteile, auch beim herzkranken Menschen anzunehmen, immerhin kann es als Wegweiser für künftige Untersuchungen dienen.

1) Auch ist nach unseren Erfahrungen über die starke Empfindlichkeit des Herzens für Ca, insbesondere seine Neigung zu Kontraktur unter dem Einfluß von Strophanthin, vor einer Kombination beider zu warnen; mindestens muß dabei mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Zu dieser Warnung sehe ich mich veranlaßt durch die immer steigende Anwendung von Ca, und zwar auf allen Wegen.

Literatur.

1. Loewi, British Assoc. 1912. v. Korschegg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 71, S. 251, 1913. — 2. Clark, Proceed. royal soc. of med. Bd. 5, S. 181, 1912. — 3. Boehm, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75, S. 230, 1913. — 4. Arima, Pflügers Arch. Bd. 157, S. 531, 1914. — 5. Straub, Biochem. Ztschr. Bd. 28, S. 392, 1910. — 6. Werschinin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 328, 1909. — 7. Clark, Journ. of physiol. Bd. 47, S. 66, 1913. — 8. Werschinin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 386, 1910. — 9. Winterberg, Hdb. der Herz- u. Gefäßerkrankungen. Herausgegeben von Jagic: bei Deuticke Bd. III, Teil II, S. 606, 1914. — 10. Rothberger und Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 150, S. 217, 1913. — 11. Dieselben, Ebenda Bd. 142, S. 461, 1911.

Graz, im Mai 1917.
