

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
(Direktor: Prof. Dr. W. WILBRANDT).

Die quantitative Abhängigkeit der Strophanthosidwirkung auf das Froschherz von der Tätigkeit des Herzens und von der Glykosidkonzentration*.

Von
W. WILBRANDT, K. BRAWAND und P. N. WITT.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1953).

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit bilden zwei Beobachtungen, die von WEIZSÄCKER im Jahre 1913 und von LEVI vor kurzem gemacht worden sind.

WEIZSÄCKER beschäftigte sich mit der allgemeinen Frage, wie weit pharmakologische Wirkungen nicht nur von Konzentration und Einwirkungszeit des Pharmakons, sondern auch von der Tätigkeit des beeinflussten Organs bestimmt werden. Als Objekt wählte er den elektrisch gereizten Froschventrikel unter der Einwirkung von g-Strophanthin. Als Kriterium benützte er die Zeit bis zum Herzstillstand. Er fand, daß diese Zeit bei gleicher Strophanthinkonzentration von der Reizfrequenz abhängt. In einem Versuch beispielsweise stand ein Herz bei einer Reizfrequenz von 15 pro Minute nach 30 min still, ein anderes bei einer Frequenz von 35 pro Minute nach 14 min. Die Zahl der Kontraktionen der beiden Herzen bis zum Stillstand waren 490 und 500. Am nicht gereizten Herzen, das in WEIZSÄCKERS Versuchen allerdings eine Anzahl Spontankontraktionen ausführte, schien g-Strophanthin mindestens weniger wirksam zu sein als am gereizten. Eine reizfreie Vorperiode von 12 min in Strophanthin-RINGER beeinflusste die Zeit bis zum Herzstillstand in einer anschließenden Reizperiode praktisch nicht, in beiden Fällen betrug sie etwa 13 min. Längere Vorperioden verkürzten allerdings die Stillstandszeit.

Die WEIZSÄCKERSchen Beobachtungen haben wenig bleibenden Widerhall gefunden. ISSEKUZ, der ähnliche Versuche mit Digitoxin durchführte, fand eine Abhängigkeit von der Reizfrequenz nur bei sehr niedrigen Konzentrationen. H. FISCHER fand, ebenfalls in Versuchen mit Digitoxin, die Beeinflussung von Geschwindigkeit und Intensität der Wirkung durch die Frequenz nur von untergeordneter Bedeutung und außerdem sehr inkonstant.

Wohl zum Teil unter dem Einfluß dieser Beobachtungen ist der WEIZSÄCKERSche Befund weitgehend in Vergessenheit geraten.

Ausgehend von anderen Fragestellungen hat vor kurzem LEVI bei Untersuchungen mit k-Strophanthosid ähnliche Beobachtungen gemacht. Auch er arbeitete mit dem elektrisch gereizten Froschventrikelpräparat, benützte aber als Kriterium nicht die Zeit bis zum Herzstillstand, sondern die Zunahme der Spannungsentwicklung bei isometrischer Tätigkeit des Herzens unter Calciummangel.

* Herrn Professor Dr. O. LOEWI zum 80. Geburtstag gewidmet.

Die Verwendung dieses Kriteriums geht aus von der bekannten Beobachtung von OTTO LOEWI (1918), daß die Wirkung von Strophanthin auf den Herzmuskel unter anderem in einer Sensibilisierung des Muskels gegen Calcium besteht, indem einerseits die Herabsetzung der Herztätigkeit bei Calciummangel durch Strophanthin kompensiert wird, andererseits die systolische Kontrakturwirkung des Strophanthins durch Entfernung des Calciums, wenigstens vorübergehend, aufgehoben werden kann. Neuerdings haben BLUMENFELD u. LOEWI (1945) gezeigt, daß auch die diastolische Wirkung kleiner Glykosidkonzentrationen auf Sensibilisierung gegenüber Calcium zurückgeführt werden kann.

Gegenüber dem Herzstillstand hat das von LEVI verwendete Kriterium vor allem den Vorteil, daß die beobachtete Wirkung unter gewissen Voraussetzungen reversibel ist. Außerdem setzt sie praktisch ohne Latenz ein.

LEVI fand, daß die Wirkung einer Strophanthosidkonzentration von 5 γ /cc sich langsam entwickelt und (bei einer Reizfrequenz von 10/min) in einer Zeit von etwa 20—30 min bis zu einem Maximum verstärkt, um dann einer Abnahme der entwickelten Spannung Platz zu machen.

Wäre diese Zeit der Wirkungsentfaltung auf das Eindringen des Glykosids in die Herzmuskelfaser durch Diffusion zu beziehen, so müßte eine reizfreie Periode von gleicher Länge in der gleichen Strophanthosidkonzentration die Wirkung in gleicher Weise zur Entfaltung bringen. Bei Beginn der elektrischen Reizung nach einer solchen Vorperiode müßte also dann die Wirkung bereits maximal zu beobachten sein. Stattdessen ergab sich, daß unter diesen Umständen die Wirkung bei Reizungsbeginn praktisch null ist und sich dann in etwa der gleichen Zeit bis zum Maximum entwickelt, in der sie das sonst zu tun pflegt. Wird nach der reizfreien Periode vor Einschaltung der Reizung die strophanthosidhaltige RINGERLÖSUNG entfernt und durch strophanthosidfreie unter mehrmaligem Auswaschen ersetzt, so kommt fast gar keine Wirkung zustande.

Die LEVISCHE Beobachtung stimmt also mit derjenigen von WEIZSÄCKER darin überein, daß die Wirkung von Strophanthin bzw. Strophanthosid von der Tätigkeit des Herzens abhängt. Sie geht jedoch über den früheren Befund darin hinaus, daß die Abhängigkeit von der Herztätigkeit sich auch bei Benützung eines anderen Kriteriums nachweisen läßt, bei dem schwächere und reversible Wirkungen (bei 4mal niedrigeren Konzentrationen) beobachtet werden.

Für beide Befunde bleibt die Frage offen, welches Element der Herztätigkeit für die Entfaltung der Wirkung unentbehrlich ist, die Erregung oder die Kontraktion.

In der vorliegenden Arbeit sollte mit etwas veränderter Methodik erstens die Frage geprüft werden, ob zwischen der Strophanthosidwirkung und der Zahl der Kontraktionen bei Anwesenheit von Strophanthosid eine klare quantitative Relation nachgewiesen werden kann. Zweitens sollte untersucht werden, welche quantitative Abhängigkeit zwischen der Wirkung und der Konzentration des Strophanthosids besteht.

Methodik.

Gegenüber dem Vorgehen von LEVI wurde vor allem eines geändert: die calciumarme RINGERLÖSUNG wurde nur vorübergehend als Test für die Strophanthosidwirkung verwendet. Dagegen erfolgte die Einwirkung des Strophanthosids unter normalen Bedingungen, d. h. in normaler RINGERLÖSUNG. Zweck dieser Änderung war, eine fortschreitende Schädigung des Herzens durch die lange Einwirkung der

calciumarmen Lösung zu verhindern, ferner den Calciummangel als etwaigen modifizierenden Faktor für die Wirkung des Strophanthosids auszuschalten und schließlich, die Bedingungen für die Beurteilung der Reversibilität zu verbessern.

Die benützte Anordnung ist in Abb. 1 wiedergegeben. Das Herz *H* ist an einer Doppelkanüle *DK* befestigt, die durch den Vorhof in die Kammer eingeführt wird. Von den beiden Wegen der Doppelkanüle ist der eine mit der Druckregistrierung *DR* verbunden (die in Abb. 2 im einzelnen dargestellt und dort eingehender be-

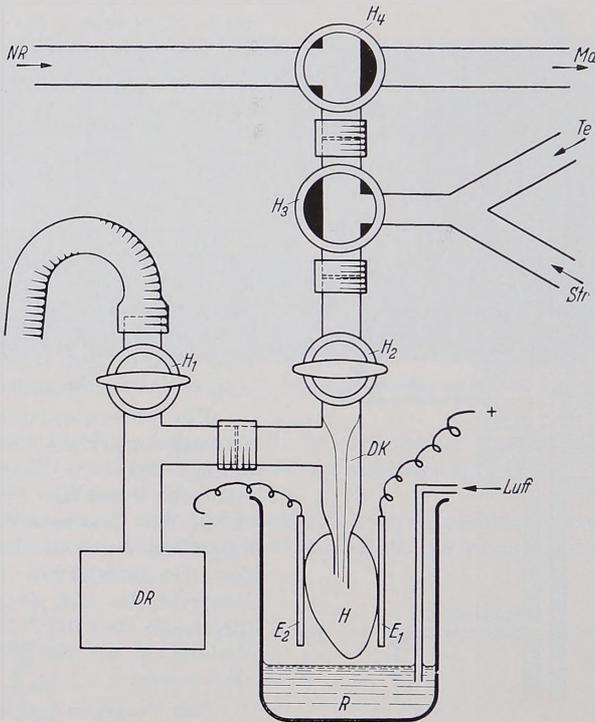


Abb. 1. Schema der benützten Gesamtanordnung. Näheres im Text.

schrieben ist), sowie mit einem Hahn, *H*₁, durch den das System entleert bzw. durchgespült werden kann. Der andere Weg führt durch einen Hahn *H*₂, zu 4 verschiedenen Rohranschlüssen, die durch die Dreiweghähne *H*₃ und *H*₄ wechselweise angeschlossen werden können. Durch die mit *Str*, *Te* und *NR* bezeichneten Anschlüsse wird Strophanthosidlösung *Str*, „Testlösung“ *Te* (calciumarme RINGERLÖSUNG), oder normale RINGERLÖSUNG *NR* in das Herz eingeführt. Die vierte Verbindung *Ma* führt zu einem Manometer mit variablem Druck, das erstens für die Messung der hier zugeführten Eichdrücke benützt wird, zweitens zur Einstellung eines bestimmten konstanten Anfangsdrucks zu Versuchsbeginn (50 mm Wasser, siehe unten).

Das Herz mit den Reizelektroden befindet sich in einer feuchten Kammer über luftdurchperlter RINGERLÖSUNG. Es wird mit einer Frequenz von 10/min durch Kondensatorentladungen rhythmisch gereizt. Einmal pro Minute fällt ein Reiz aus, so daß die registrierten Kontraktionsperioden von 1 min klar gegeneinander abgegrenzt sind.

Für die Druckregistrierung wurde eine zweistufige pneumatische Übertragungsanordnung benützt. Die in den beiden Stufen verwendeten Prinzipien sind in einer früheren Veröffentlichung¹⁷ ausführlicher dargestellt worden, dagegen ist die in unserem Institut mehrfach verwendete und bewährte Kombination einer druckübertragenden Stufe ohne Verstärkung (jedoch mit geringer Volumverschiebung) und einer zweiten druckverstärkenden Stufe bisher nicht beschrieben worden. Sie ist in Abb. 2 wiedergegeben.

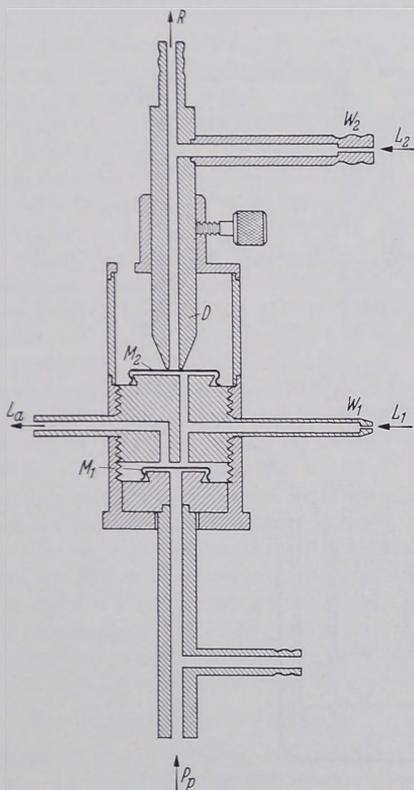


Abb. 2. Schema der kombinierten zweistufigen Anordnung zur Druckübertragung mit geringer Volumverschiebung und Druckverstärkung. Näheres im Text.

Der zu messende bzw. zu registrierende Primärdruck Pp wirkt von unten auf eine Gummimembran, M_1 . Gegen die Membran bläst der Luftstrom, L_1 , der durch den Widerstand W_1 eintritt und durch den Luftausgang L_a austritt. Bei Steigerung des Primärdrucks entsteht ein Staudruck, der die zweite Membran M_2 spannt. Im Luftraum der zweiten Stufe, in der der Luftstrom L_2 durch den Widerstand W_2 ein- und durch die Düse D austritt, entsteht dann ein Staudruck, der über R auf die Registriervorrichtung geführt wird. Für die Registrierung wurde eine Metallkapsel benützt.

Die Volumelastizität der Übertragungsvorrichtung ist klein. Sie beträgt für den Überträger allein $10 \text{ mm}^3/100 \text{ mm Hg}$. Praktisch wird sie in der Gesamtanordnung etwas vergrößert durch die Berührung mit dem Gummischlauch zwischen der Doppelkanüle und dem Drucküberträger, die aber durch Glas-auf-Glas-Verbindung auf ein Minimum reduziert wurde.

Das Vorgehen bei den Versuchen war folgendes. Die Lösungen wurden durch die für sie bestimmten Anschlüsse (siehe Abb. 1) in den Vertrikel eingeführt, wobei das Präparat im allgemeinen etwa 2 min mit einer Menge von etwa 10 cm^3 der neuen Lösung

durchspült wurde. Daraufhin wurde der Hahn H_1 geschlossen, H_2 blieb noch offen. Da sämtliche Vorratsgefäße höher lagen als 5 cm über dem Herzen, war nun der Druck entsprechend hoch. Jetzt wurde die Verbindung mit dem Vorratsgefäß unterbrochen und einige Sekunden eine Verbindung mit dem auf einen Druck von 50 mm Wasser eingestellten Manometer Ma hergestellt. Daraufhin wurde der Hahn H_2 geschlossen und die Registrierung begonnen. Während des Durchströmens und Füllens des Präparats wurde im allgemeinen die Reizung fortgesetzt mit Ausnahme der Füllung mit Strophanthosidlösungen, die ohne Reizung durchgeführt wurde.

Als Test für die Strophanthosidwirkung wurde die Spannungsentwicklung in calciumarmen RINGERLÖSUNGEN benützt. Die verwendete RINGERLÖSUNG war die-

jenige, die bei v. MURALT als Muskelposphat-RINGER bezeichnet wird und eine Konzentration von 0,02% Calciumchlorid besitzt. Diese Calciumkonzentration wurde als 100% bezeichnet und die Angaben über die Konzentrationen der calciumarmen Lösungen sind auf diesen Wert zu beziehen. 5% Ca bedeutet demnach einen Gehalt von 0,001% CaCl_2 .

Die Calciumkonzentration der „Testlösung“ war nicht immer die gleiche. Sie wurde so gewählt, daß die entwickelte Spannung höchstens 60% der Spannung in der Vorperiode mit RINGERlösung betrug.

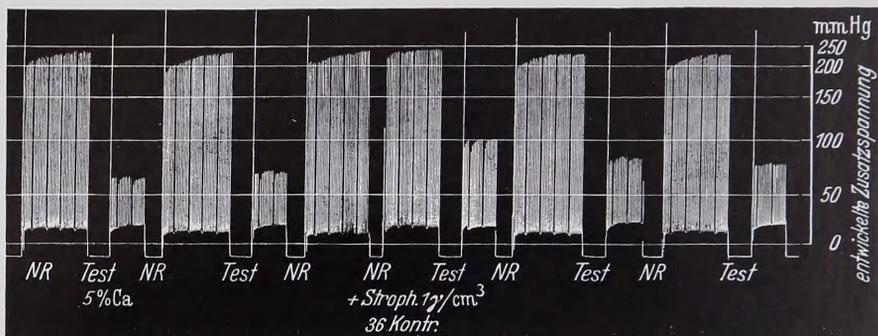


Abb. 3. Beispiel eines Versuchs mit $1,0 \gamma/\text{cm}^3$ Strophanthosid und 36 Kontraktionen.

Die Lösungen wurden mindestens alle 10 min erneuert bzw. gewechselt. Strophanthosidlösungen wurden im allgemeinen erst angewendet, wenn der „Test“ 3 mal den gleichen Spannungswert ergeben hatte.

Die Einwirkungszeiten des Strophanthosids wurden unabhängig von der Kontraktionszahl in jeder Versuchsserie konstant gehalten. Sie betragen im allgemeinen 5 min.

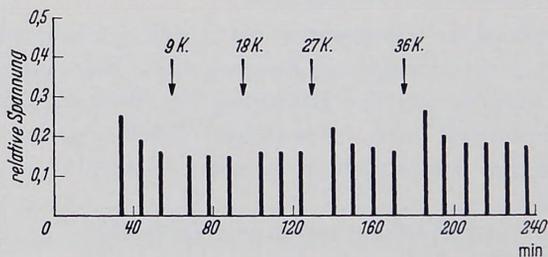


Abb. 4. Beispiel einer Auswertung eines Versuchs. Konzentration des Strophanthosids $0,25 \gamma/\text{cm}^3$. Bei den Pfeilen wirkt Strophanthosid je 5 min lang auf den Ventrikel ein, wobei das Herz in der ersten Periode 9mal, in der zweiten 18mal, in der dritten 27mal, in der vierten 36mal gereizt wird.

Abb. 3 zeigt ein Beispiel eines Versuchs mit $1,0 \gamma/\text{cm}^3$ Strophanthosid und 36 Kontraktionen. Der mit Null bezeichnete Druck ist in dieser wie in allen anderen Abbildungen der Basisdruck von 50 mm Wasser, der (siehe oben) bei Beginn aller Versuche eingestellt wurde.

Für die Auswertung wurden alle entwickelten Spannungszunahmen mit Hilfe der Eichungen in Zentimeter Wasser ausgemessen und die Meßwerte in den Testlösungen als Bruchteil derjenigen in der vorhergehenden

RINGER-Versuchsperiode ausgedrückt. Die so erhaltenen als „relative Spannung“ bezeichneten Werte stiegen unter der Einwirkung des Strophanthosids reversibel an.

Abb. 4 zeigt ein Beispiel einer Auswertung. In dem wiedergegebenen Versuch wurde eine Strophanthosidkonzentration von $0,25 \gamma/\text{cm}^3$ verwendet. Eine erste Einwirkungsphase des Strophanthosids mit 9 Kontraktionen in 5 min zeigte eine deutliche Wirkung auf die Spannungsentwicklung in der Testlösung. Nach der zweiten Periode mit 18 Kontraktionen steigt die Spannungsentwicklung geringfügig an, deutlicher erst nach der dritten mit 27 Kontraktionen und noch etwas stärker nach der vierten mit 36 Kontraktionen. Die Zunahmen der Spannungsentwicklungen gehen im Lauf der Zeit zurück; die Wirkungen sind reversibel.

Als Maß der Strophanthosidwirkung wurde die prozentuale Zunahme der relativen Spannungen (bei der ersten Messung in der Testlösung nach Abschluß der Strophosidperiode) benützt (vgl. Abb. 5).

Resultate.

Es wurden Versuche mit Strophanthosidkonzentrationen zwischen $0,125 \gamma/\text{cm}^3$ und $5,0 \gamma/\text{cm}^3$ durchgeführt.

Die *Schwelle der Wirksamkeit* hängt ebenso wie die quantitative Wirkung von der Zahl der Kontraktionen während der Einwirkungszeit ab. Von $0,25 \gamma/\text{cm}^3$ ließ sich eine Wirksamkeit bei 18 Kontraktionen noch erkennen. Von $0,125 \gamma/\text{cm}^3$ war sie erst bei 36 Kontraktionen angedeutet und bei 72 Kontraktionen ausgesprochen.

Die *Reversibilität der Wirkung* war bei niedrigen Konzentrationen gut, wie das in Abb. 4 wiedergegebene Beispiel zeigt. Bei höheren Strophanthosidkonzentrationen war der Rückgang der Wirkung langsamer. Bis zu welchen Konzentrationen vollständiger Rückgang der Wirkung erreicht werden kann, wurde nicht systematisch geprüft.

a) Wirkung und Kontraktionszahl.

In Bezug auf die erste gestellte Frage erkennt man schon aus der oben bei der Darstellung der Methode wiedergegebenen Versuchsreihe in Abb. 4, daß die Wirkung mit der Zahl der Kontraktionen während der Einwirkungszeit zunimmt. Die Auswertung dieser Versuchsreihe ist in Abb. 5 wiedergegeben. Es zeigt sich, daß die Wirkung in diesem Versuch annähernd linear mit der Zahl der Kontraktionen steigt.

Die Kurve geht nicht durch den Nullpunkt des Koordinatensystems, was entweder durch einen Schwellenwert für die Kontraktionszahl oder durch negative Wirkungsrichtung bei sehr geringer Wirkungsintensität bedingt sein könnte, sofern die Abweichung von der Ursprungsgeraden überhaupt als signifikant betrachtet werden darf.

Leider war auf Grund einer nicht unbeträchtlichen Streuung das Resultat in vielen Versuchen nicht so eindeutig wie in dem in Abb. 5 wiedergegebenen. Die Streuung machte es nötig, große Versuchszahlen heranzuziehen, um zu signifikanten Unterschieden zu gelangen.

Eine für diesen Zweck ausreichende Zahl von Versuchen wurde nur bei der Strophanthosidkonzentration $1,0 \gamma/\text{cm}^3$ durchgeführt. Die mit dieser Konzentration gemessenen Wirkungen sind in Abb. 6 zusammengefaßt. Die Einzelbeobachtungen sind als Punkte wiedergegeben, die Mittelwerte für verschiedene Kontraktionszahlen als Kreise. Dabei sind Versuche mit nicht ganz iden-

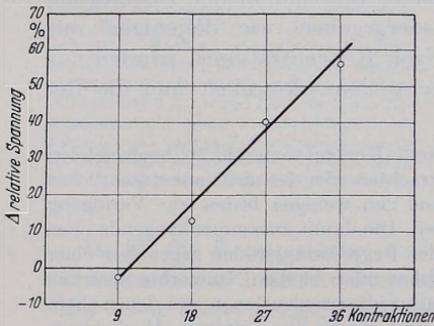


Abb. 5.

Abb. 5. Auswertung der quantitativen Strophanthosidwirkungen in dem in Abb. 4 wiedergegebenen Versuch.

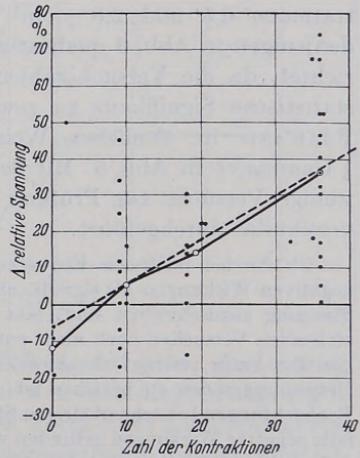


Abb. 6.

Abb. 6. Zusammenstellung aller mit $1,0 \gamma/\text{cm}^3$ Strophanthosid ausgeführten Versuche. Ordinate: Wirkung; Abszisse: Zahl der Kontraktionen (während der gleichen Einwirkungszeit von 5 min). Die Punkte geben die einzelnen Meßwerte an, die Kreise die Mittelwerte für bestimmte Kontraktionszahlen, die durch gerade Linien verbunden sind. Die gestrichelte Linie ist die aus sämtlichen Beobachtungen errechnete Regressionsgerade.

tischen, aber sehr nahe beieinander liegenden Kontraktionszahlen zusammengefaßt worden, so Versuche mit 9 und mit 10 Kontraktionen, Versuche mit 18 und mit 20 Kontraktionen, Versuche mit 34, 35 und 36 Kontraktionen. Die Mittelwerte sind durch ausgezogene Geraden verbunden. Gestrichelt eingezeichnet ist die aus sämtlichen Einzelbeobachtungen ermittelte Regressionsgerade.

Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Kontraktionszahl. Die gemessene Wirkung ist im Mittel bei 9 Kontraktionen 5,9%, bei 18 Kontraktionen 14% und bei 36 Kontraktionen 36,4%. Es besteht also gute Annäherung an Linearität. Der Verlauf der Kurve ähnelt dem in Abb. 5 wiedergegebenen Resultat aus einem Einzelversuch auch darin, daß die Regressionsgerade nicht durch den Nullpunkt geht.

Um die statistische Signifikanz der in Abb. 6 gezeigten Abhängigkeit zu prüfen, wurde auf die Unterschiede zwischen den Mittelwerten bei 9, 18 und 36 Kontraktionen der t-Test angewendet (Näheres bei LINDER). Die Unterschiede erwiesen sich als signifikant, mit einem Wert von P, der für den Unterschied zwischen 36 und 18 Kontraktionen zwischen 0,05 und 0,01 und für den Unterschied zwischen 36 und 9 Kontraktionen zwischen 0,01 und 0,001 liegt.

Eine größere Anzahl von Versuchen wurde weiter mit den Konzentrationen 0,5 und 2,0 γ/cm^3 durchgeführt. Die Resultate ähnelten denjenigen in Abb. 6 qualitativ. Auf ihre Wiedergabe wird jedoch verzichtet, da die Versuchszahlen hier nicht genügend groß waren, um statistische Signifikanz zu gewährleisten. Sie sind in der Dissertation BRAWAND in ähnlicher Weise wiedergegeben wie diejenigen mit 1 Gamma/cc in Abb. 6. Mit den übrigen Konzentrationen wurden nur wenige Versuche zur Prüfung der Schwellenwirksamkeit und die Reversibilität durchgeführt.

Ob die bei reizfreien Einwirkungszeiten (Kontraktionszahl 0) beobachteten negativen Wirkungen als signifikant zu betrachten oder der nicht unbeträchtlichen Streuung zuzuschreiben sind, läßt sich aus den wenigen bisher zur Verfügung stehenden Versuchen noch nicht entscheiden. Die damit zusammenhängende oben gestellte Frage, worauf die Abweichung der Regressionsgeraden gegenüber einer Ursprungsgeraden zu beziehen ist, muß daher offen bleiben. Immerhin sprechen Beobachtungen bei sehr niedrigen Strophanthosidkonzentrationen, bei denen ebenfalls negative Wirkungen gefunden worden sind, für die oben erörterte Möglichkeit, daß geringste Wirkungsintensitäten zunächst zu einer Abnahme der Spannungsleistung des Herzens führen.

b) Wirkung und Konzentration.

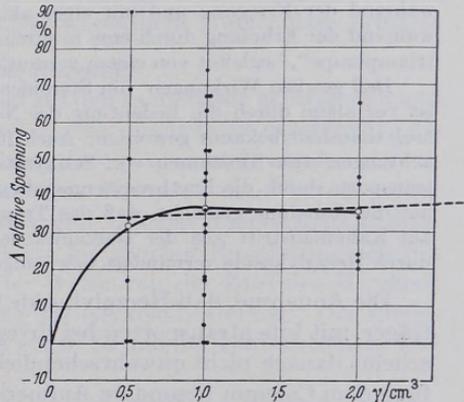
Die zweite gestellte Frage, in welcher Weise die Wirkung quantitativ von der Strophanthosidkonzentration abhängt, konnte durch Vergleich der Wirkungen geprüft werden, die bei 36 Konzentrationen mit den Glykosidkonzentrationen 0,5, 1,0 und 2,0 γ/cm^3 erzielt wurden. Für andere Kontraktionszahlen lagen zu wenig Versuche vor, als daß ein Vergleich verschiedener Konzentrationen zu schlüssigen Resultaten hätte führen können.

Die Versuche sind in Abb. 7 wiedergegeben. Der Mittelwert für die Wirkung aus 9 Versuchen mit 0,5 γ/cm^3 beträgt 31,7%, derjenige aus 18 Versuchen mit 1,0 γ/cm^3 36,4% und derjenige aus 7 Versuchen mit 2,0 γ/cm^3 35,4%.

Die Wirkung ist demnach im Bereich zwischen 0,5 und 2,0 γ/cm^3 nur wenig von der Konzentration abhängig. Die aus sämtlichen Beobachtungen errechneten Regressionsgerade ist wiederum gestrichelt eingezeichnet (Näheres bei LINDER). Sie hat fast waagrechten Verlauf. Der Regressionskoeffizient (1,791) ist vom Wert 0 nicht signifikant verschieden

($P \gg 0,05$). Dagegen ist der Unterschied gegenüber linearer Abhängigkeit zwischen Wirkung und Konzentration (im Sinne direkter Proportionalität), die einem Regressionskoeffizienten von 32 entsprechen würde, statistisch stark gesichert (P zwischen 0,01 und 0,001). Es kann also trotz der beträchtlichen Streuung so viel ausgesagt werden, daß die Wirkung der Konzentration mit Sicherheit nicht proportional ist.

Abb. 7. Abhängigkeit der Wirkung von Strophanthosidlösungen bei einer Einwirkungszeit von 5 min und einer Kontraktionszahl von 36 in Abhängigkeit von der Konzentration. Ordinate: Wirkung. Abszisse: Konzentration. Punkte: Einzelbeobachtungen. Kreise: Mittelwerte. Die gestrichelte Gerade ist die aus den Beobachtungen bei den Konzentrationen 0,5, 1,0 und 2,0 berechnete Regressionsgerade (ohne Berücksichtigung der Tatsache, daß bei der Konzentration null die Wirkung null sein muß. Diese Tatsache ist in der eingezeichneten Kurve berücksichtigt).



Da für die Konzentration null die Wirkung auf jeden Fall null ist, wurde durch die 3 Mittelwertspunkte und den Koordinatenursprung in Abb. 7 eine Kurve gelegt. Sie ähnelt in der Form einer Sättigungskurve, wie sie z. B. für die Abhängigkeit der Fermentaktivität von der Substratkonzentration als MICHAELIS-MENTEN-Kurve bekannt ist.

Diskussion.

Die Benützung der Sensibilisierung gegenüber geringen Calciumkonzentrationen zur Beurteilung der quantitativeren Herzglykosidwirkung ist bei niedrigen Glykosidkonzentrationen befriedigend und die Schwellenkonzentration liegt relativ niedrig. Störend ist bisher die nicht unbeträchtliche Streuung.

Die nachgewiesene Abhängigkeit der Wirkung von der Kontraktionszahl bei gleicher Einwirkungszeit ist zunächst qualitativ eine Bestätigung der WEIZSÄCKERSchen Beobachtung. Durch die Heranziehung eines quantitativen und gut reversiblen Kriteriums bei 10—100mal niedrigeren Konzentrationen erhält sie jedoch größeres Gewicht.

Die Frage, ob die Bedeutung der Herztätigkeit für die Entfaltung der Glykosidwirkung in der Erregung oder in der Kontraktion begründet ist, ist zunächst nicht mit Sicherheit zu beantworten. Für einen Zusammenhang mit Erregungsvorgängen sprechen jedoch verschiedene Umstände.

Einmal liegen mehrere Beobachtungen über eine Veränderung des Elektrokardiogramms unter den Einwirkungen von Herzglykosiden vor, so von W. TRAUTWEIN, 1950, WOODBURY u. Mitarb., 1951, TRAUTWEIN u. WITT, 1952.

Weiterhin sind hier aber die neueren Erkenntnisse über die Vorgänge von Bedeutung, die sich bei der Erregung im Nerven, Muskel und Herzmuskel, vermutlich aber auch in anderen Organen, abspielen.

Durch die bekannten Untersuchungen der HODGKINSchen Gruppe⁴ sind wir darüber unterrichtet, daß die Vorgänge bei der Erregung und bei der Erholung des Nerven mit Ionen transporten verschiedener Art verbunden sind, so mit einem Einstrom von Natrium und einem zeitlich offenbar etwas späteren Austritt von Kalium während der Erregung und mit einer aktiven Herausbeförderung des Natriums während der Erholung durch eine in ihrem Mechanismus bisher unbekannte „Natriumpumpe“, begleitet von einem vermutlich passiven Rückstrom des Kaliums.

Daß gewisse Wirkungen von Steroiden mit Ionen transporten verbunden sind, ist vor allem durch die Bedeutung der Nebennierenrindensteroiden für den Elektrolythaushalt bekannt geworden. Auch für Herzglykoside liegen ähnliche Beobachtungen oder Annahmen vor. SCHATZMANN fand eine Beeinflussung der Ionen transporten durch die Erythrocytenmembran durch Herzglykosid. SZENT GYÖRGYI hat die Annahme gemacht, daß das Treppenphänomen bei der Herzkontraktion auf Kaliumaustritt aus der Herzmuskelfaser beruht und hat gefunden, daß es durch Herzglykoside vermindert bzw. aufgehoben wird.

Die Annahme, daß Herzglykoside irgendwie, beispielsweise als Ionen-träger, mit Ionen transporten bei Erregung oder Erholung verknüpft sind, scheint danach nicht unwahrscheinlich. (Insbesondere wird bei ihrer Prüfung dem Calcium besondere Aufmerksamkeit zu schenken sein.)

Trifft sie zu, so wäre anzunehmen, daß nicht nur die Wirkung des Herzglykosids, sondern auch seine Aufnahme in die Muskelfaser von der Tätigkeit des Herzens abhängt.

Dieser Schlußfolgerung scheinen zunächst Beobachtungen zu widersprechen, die ebenfalls von WEIZSÄCKER² stammen und bei denen sich ergab, daß im Gegensatz zur Wirkung des Herzglykosids seine Aufnahme in den Herzmuskel nicht von der Tätigkeit des Herzens abzuhängen scheint.

Bedauerlicherweise sind diese Untersuchungen jedoch nicht mit dem gleichen Glykosid durchgeführt worden wie die oben erwähnten (g-Strophanthin), sondern mit Digitoxin. Daß zwischen Strophanthin und Digitoxin wichtige Unterschiede bestehen, geht u. a. aus der Beobachtung von FISCHER hervor, daß die Zeit bis zum Herzstillstand im Falle des Strophanthins durch Herabsetzung des Calciumgehaltes der RINGERLÖSUNG verlängert werden kann, im Falle des Digitoxins dagegen nicht. Eine Möglichkeit für die Deutung solcher Diskrepanzen liegt vielleicht darin, daß das Digitoxin schlecht wasserlöslich und besser lipoidlöslich ist, so daß ihm möglicherweise neben dem Membrandurchtritt im Rahmen von Erregungs- und Erholungsvorgängen auch die freie Diffusion durch die Lipoidmembran als Eintrittsweg zur Verfügung steht. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch die negativen Ergebnisse von ISSEKUTZ und von FISCHER (siehe oben) bei der Nachprüfung des WEIZSÄCKERSchen Befundes auf solchen Besonderheiten des Digitoxins beruhen.

Mit der Annahme, daß Glykosidwirkung und Glykosidaufnahme eine ähnliche Abhängigkeit von der Glykosidkonzentration besitzen, würde auch die folgende Parallele in guter Übereinstimmung stehen. Die in Abb. 7 wiedergegebene Kurve zeigt ähnlichen Verlauf wie diejenige, die in einer früheren Mitteilung (WILBRANDT) für den Zusammenhang zwischen Glykosidaufnahme und Glykosidkonzentration aus der Ab-

hängigkeit der bei der biologischen Digitalistitration ermittelten Letaldosis von der Zufuhrgeschwindigkeit des Glykosids abgeleitet wurde.

Eine qualitative Prüfung der Glykosidaufnahme bei Variation der Konzentration in einem Bereich, der den vorliegenden Versuchen entspricht, liegt leider noch nicht vor. Eine solche Prüfung, die methodisch allerdings nicht unbeträchtlichen Schwierigkeiten begegnen würde, könnte für die aufgeworfenen Fragen wesentliche Aufschlüsse bringen.

Zusammenfassung.

Die Wirkung von Strophanthosid auf den isometrisch arbeitenden und elektrisch gereizten Froschventrikel wurde quantitativ untersucht. Als Kriterium wurde benützt die Erhöhung der Spannungleistung in calciumarmen Lösungen, die gegenüber anderen Kriterien den Vorteil großer Empfindlichkeit, guter Reversibilität und raschen Ansprechens besitzt.

Es wurde gezeigt, daß die Wirkung bei gleicher Einwirkungszeit des Glykosids in statistisch signifikanter Weise von der Zahl der Herzkontraktionen während der Einwirkung des Glykosids abhängt. Die Mittelwerte der Wirkungen in Versuchen mit 9, 18 und 36 Kontraktionen, verhielten sich wie 5,9:14:36,4.

Es wird angenommen, daß diese Abhängigkeit der Wirkung von der Tätigkeit des Herzens darauf zurückzuführen ist, daß das Glykosid von Bedeutung ist für Ionentransporte im Rahmen der Erregungs- und Erholungsvorgänge, möglicherweise als Ionenträger.

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration des Glykosids ist nicht linear. Die Wirkungen bei Konzentrationen von 0,5, 1,0 und 2,0 γ/cm^3 verhielten sich wie 31,7:36,4:35,4. Da die Wirkung bei der Konzentration null ebenfalls null sein muß, scheint die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration die Form einer Sättigungskurve zu besitzen. Es wird darauf hingewiesen, daß eine solche Form auch für die Abhängigkeit der Glykosidaufnahme von der Konzentration wahrscheinlich gemacht worden ist.

Literatur.

- BLUMENFELD, S., and O. LOEWI: *J. of Pharmacol.* **83**, 96 (1945). – BRAWAND, K.: Diss. Bern 1953. – FISCHER, H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **130**, 194 (1928). – HODGKIN, A. L.: *Biol. Rev.* **26**, 339 (1951). – ISSEKUTZ, K.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **78**, 155 (1915). – LEVI, B.: Diss. Bern 1953. – LINDER, A.: *Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner u. Ingenieure*. Basel: Birkhäuser 1954. – LOEWI, O.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **82**, 131 (1918). – V. MURALT, A.: *Einführung in die praktische Physiologie*. Berlin: Springer 1944. – SCHATZMANN, H. J.: Unveröffentlichte Resultate. – SZENT-GYÖRGYI, A.: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, p. 3, January 1952. – TRAUTWEIN, W., u. P. N. WITT: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **216**, 197 (1952). – WEIZÄCKER V.: (1), *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **72**, 282; (2) 347 (1913). – WILBRANDT, W.: *Helvet. physiol. Acta* **10**, 372 (1952). – WILBRANDT, W., u. J. L. DE LA CUADRA: *Helvet. physiol. Acta* **5**, 272 (1947). – WOODBURY, L. A., H. H. HECHT and A. R. CHRISTOPHERSON: *Amer. J. Physiol.* **164**, 307 (1951).

Prof. Dr. W. WILBRANDT, Pharmakologisches Institut der Univ. Bern/Schweiz.