ÜBER DIE WIRKUNG VON STROPHANTHIN UND DIGITOXIN AUF DEN MILCHSÄURESTOFFWECHSEL DES HERZENS.

Von

WILHELM FRH. VON BLUMENCRON,

Vol.-Assistent am Universitätinstitut und der Poliklinik für Konstitutionsmedizin an der Charité Berlin (Vorstand: Prof. Dr. W. JAENSCH).

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der Universität Wien*.

Die Fragen über den Stoffwechsel des Herzens als auch besonders die Frage über die Wirkung der Digitalisglykoside auf die Verbrennungsprozesse im Herzmuskel sind noch keineswegs geklärt. Bei dem unter normalen Bedingungen schlagenden Herz ist der Kohlehydratumsatz minimal. Erst bei Sauerstoffmangel greift das Herz seine Kohlehydratreserven an. Analog den Ergebnissen am isolierten Skeletmuskel ist wohl anzunehmen, daß auch der Herzmuskel während seiner Tätigkeit Milchsäure anhäuft und diese bei Sauerstoffmangel nicht weiter zu verwerten vermag. CLARK und seine Mitarbeiter (l. c.) sahen deswegen in der Überäuerung den Grund für den vorzeitigen Stillstand des isolierten Froschherzens. GOTTDENKER und WACHSTEIN (l. c.) zeigten jedoch, daß die gebildete Milchsäure zum großen Teil in die Umgebungsflüssigkeit austritt.

Unter physiologischen Bedingungen nimmt der Herzmuskel, so wie der ruhende Skeletmuskel, geringe Milchsäuremengen aus dem Blut auf, um diese entweder vollständig zu verbrennen oder zu resynthetisieren (HIMWICH[2], RÜHL und ROLSHOVEN[3]). Über den Milchsäurestoffwechsel des insuffizienten Herzens sind die Ansichten sehr verschieden. RÜHL und Mitarbeiter fanden, daß der Milchsäureverbrauch gleichzeitig mit der Coronarerweiterung zunimmt. Sie sehen daher in der Erweiterung der Coronargefäße einen Vorgang, der mit der Vergrößerung der die Milchsäure resorbierenden Oberfläche zusammenhängt. Im Gegensatz dazu fanden GOTTDENKER und ROTHBERGER[4] zugleich mit dem Auftreten der Insuffizienz eine Milchsäureabgabe an das Blut. Unter der Einwirkung von Monojodessigsäure und Euphyllin, weiter Stoffe, die zu einer lange andauernden Erweiterung der Coronargefäße führen, kommt es nach GOTTDENKER und

* Infolge des Krieges mußte die Publikation ohne Mitwirkung des kommiss. Leiters. (Prof. Dr. FELLER) erfolgen.

ROTHBERGER[4] wohl anfangs zu einer vermehrten Milchsäureresorption. Sobald sich aber die toxische Komponente auswirkt, kommt es zu einer beträchtlichen Milchsäureabgabe an das Blut. Bei der Untersuchung über die Wirkung von Adrenalin und Sympatol fanden dieselben Autoren[5] einen deutlichen Unterschied in der Wirkung dieser beiden Stoffe. Dieser ist in dem geringeren Sauerstoffverbrauch des Herzens unter der Sympatolwirkung und in der schwächeren Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel gelegen. In beiden Fällen kommt es zugleich mit der Erweiterung der Coronargefäße zu einer Milchsäureabgabe an das Blut. Unter der Wirkung von Sympatol kommt es jedoch nach kurzer Zeit wieder zu einer Milchsäureresorption.

Es lag nahe die Besserung der Leistungsfähigkeit des Herzens unter der Digitaliswirkung mit einer Änderung des Stoffwechsels in Verbindung zu setzen. Die mit verschiedenen Methoden durchgeführten Untersuchungen haben diesbezüglich zu sehr verschiedenen Ergebnissen geführt. Bei direkten Untersuchungen über die Wirkung der Digitalisglykoside und den intermediären Kohlehydratstoffwechsel haben FREUD und Mitarbeiter[6] auch eine starke Beeinflussung der anaeroben Spaltungsprozesse beobachtet. Das Milchsäurebildungsvermögen des Gewebsbreies von strophanthinvergifteten Herzen war fast vollkommen erloschen, bei kleineren Konzentrationen von Strophanthin war es dagegen verstärkt. FREUD schreibt daher auf Grund genauerer Einzelanalysen der therapeutischen Digitalisdosierung eine verbesserte Verwertung von Glucose und Glykogen zu.

Es erscheint nun von Interesse, den Milchsäurestoffwechsel des Herzens in der Versuchsanordnung nach STARLING unter der Einwirkung von Strophanthin und Digitoxin zu untersuchen.

Versuchsanordnung: Die Präparation wurde in der üblichen Weise nach STARLING in Morphin-Pernoctonnarkose durchgeführt. Als Versuchstiere wurden 13—15 kg schwere Hunde verwendet. Die Spenderhunde wurden unmittelbar vor Beginn des Versuches ausgeblutet, das Blut durch Schlagen ungerinnbar gemacht und 10—12 mal filtriert. Um vergleichbare Versuchsergebnisse zu erhalten, arbeiteten wir mit möglichst gleichgroßem peripheren Widerstand (50 mm Hg) und gleichem Minutenvolumen (400 bis 500 ccm). Die vorrätige Blutmenge betrug immer 1000 ccm. Der Druck wurde seitenständig zur Truncuskanüle registriert. Die Messung des Coronarausflusses erfolgte mittels Ausflußschreibung nach RÖSSLER. Zur Bestimmung der Milchsäure nach MENDEL-GOLDSCHEIDER wurden aus dem linken Vorhof und dem Sinus coronarius Blutproben entnommen, und zwar in Intervallen von 3—10 Minuten. Die erste Blutentnahme erfolgte frühestens 15 Minuten nach Einlegung der Coronarkanüle. Der Milchsäureverbrauch (in Milligramm) wurde berechnet aus der Differenz: arithmetisches Mittel der letzten zwei Milchsäurebestimmungen im arteriellen Blut weniger dem Mittelwert der letzten zwei Bestimmungen aus dem Coronarvenenblut. Dieser Differenzwert wurde mit dem Coronarausfluß (Kubikzentimeter pro Minute) multipliziert.

Versuche mit Strophanthin: In allen Versuchen konnten wir in der Vorperiode eine Milchsäureaufnahme aus dem Blut beobachten. Die Größe der Resorption schwankte zwischen 0,56—2,37 mg/min. Schon 30 Sekunden nach der Injektion von 50 γ Strophanthin kommt es bei allen 6 Versuchen zu einer mächtigen Steigerung der Milchsäureaufnahme des Herzens, welche sich bei 2 Versuchen im Laufe der nächsten 5 Minuten noch erhöht. Im weiteren Verlauf nahm dann die Milchsäureaufnahme allmählich ab. In einem Fall war schließlich überhaupt kein Milchsäureaustausch zwischen Blut und Herz mehr vorhanden. In keinem Versuch kam es aber zu einer Milchsäureabgabe an das Blut. Das Coronarvolumen zeigt keine besondere Änderung.

Bei einem Versuch injizierten wir statt 50 γ nur 25 γ Strophanthin. Hierbei kam es in den ersten 20 Minuten zu einer zunehmenden Steigerung sowohl der Milchsäureaufnahme als auch des Coronarvolumens. Später war auch eine Abnahme der Milchsäureresorption zu beobachten. Die Größe der Resorption blieb jedoch weit über dem Niveau der Vorperiode. In Tabelle 1 ist das Verhalten des Milchsäurestoffwechsels in 2 Versuchen wiedergegeben.

Tabelle 1.

Zeit nach Schluß der Präparation	Coronarvolumen	Blutmilchsäure		Milchsäureresorption (+) Milchsäureabgabe (−)
		arteriell	Sin. cor.	
Minuten	ccm/min.	mg%	mg%	mg/min.
Hund 13,5 kg, Morphin-Pernocton, Versuch vom 3. II. 1938.				
20—25	150	5,5	5,0	+ 0,75
25—30	171	5,5	5,0	+0,85
33		50 γ Strophanthin		
34—35	164	11,2	5,0	+10,1
35—40	160	11,2	7,0	+ 6,7
40—45	156	9,5	9,0	+ 0,78
45—50	131	9,0	9,0	0
Hund 12,5 kg, Morphin-Pernocton, Versuch vom 10. II. 1938.				
18—21	90	8,5	6,0	+2,25
21—26	95	7,0	4,5	+2,37
28		50 γ Strophanthin		
28—30	82	9,0	4,0	+4,1
30—35	80	9,5	4,0	+4,4
35—40	60	8,0	4,0	+2,4
40—45	65	6,0	3,0	+1,95
45—50	65	6,5	4,0	+1,6

Versuche mit Digitoxin: Auch bei diesen Versuchen war in der Vorperiode eine Milchsäureresorption zu sehen, die zwischen 0,75—2,68 mg/min schwankte. Die Erhöhung des peripheren Druckes von 50 auf 100 mm Hg bedingte bei einem Versuch in der Vorperiode eine starke Erhöhung der Milchsäureresorption (auf 5,5 mg/min). Nach der Injektion von 200 γ Digitoxin kommt es bei allen 6 Fällen schon nach 30 Sekunden zu einer mächtigen Abnahme der Milchsäureresorption. Viermal war überhaupt kein Milchsäureaustausch mehr zwischen Herz und Blut vorhanden. Im Laufe der nächsten 10—15 Minuten kam es bei diesen 4 Versuchen zu einer ganz geringgradigen Milchsäureaufnahme, welcher sodann, wie auch bei anderen Fällen, eine Milchsäureabgabe an das Blut folgte. Das Coronarvolumen nahm in allen Fällen, entsprechend der zunehmend toxischen Wirkung auf das Herz, zu, und zwar bis zu 50%.

Bei einem Versuch wurden nur 150 γ Digitoxin injiziert. Das Ergebnis war ähnlich den Strophanthinversuchen, es sank jedoch die Milchsäureresorption weit unter das Niveau der Vorperiode ab (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Zeit nach Schluß der Präparation	Coronarvolumen	Blutmilchsäure		Milchsäureresorption (+) Milchsäureabgabe (−)
		arteriell	Sin. cor.	
Min.	ccm/min.	mg%	mg%	mg/min.
Hund 13,5 kg, Morphin-Pernocton, Versuch vom 26. III. 1938.				
22—25	62	8,8	5,5	+1,55
25—30	56	7,0	5,0	+1,12
30	Druck von 50 mm Hg auf 100 mm Hg erhöht			
31—36	107	8,0	3,5	+4,81
36—41	157	7,5	4,0	+5,5
42	200 γ Digitoxin			
42—44	160	5,5	4,0	+2,4
44—49	163	5,0	4,0	+1,6
49—54	186	3,5	4,0	−0,93
Hund 13 kg, Morphin-Pernocton, Versuch vom 18. III. 1938.				
10—15	82	9,0	8,0	+0,82
15—20	79	8,0	7,0	+0,79
21	200 γ Digitoxin			
20—23	81	6,0	6,0	0
23—28	82	6,0	6,0	0
28—33	83	6,0	4,0	+1,6
33—38	96	5,0	7,0	−2,16
38—42	124	5,0	7,0	−2,48
42—47	145	4,0	7,0	−4,35

Es ergibt sich somit ein sehr wesentlicher Unterschied in der Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf den Milchsäurestoffwechsel des Herzens. Unter der Wirkung von 50 γ Strophanthin kommt es schon nach 30 Sekunden

zu einer erheblich verbesserten Verwertung der Milchsäure. Später wirkt sich dann die toxische Komponente aus, wodurch es zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und des Stoffwechsels kommt. Daraus resultiert eine Abnahme des Milchsäureverwertungsvermögens. Unter der Wirkung von 25 γ Strophanthin kommt es zu einer allmählich zunehmenden Steigerung der Milchsäureresorption, die erst nach 20 Minuten wieder zu sinken beginnt. In diesem Fall kommt also nur die assimilationsfördernde Wirkung des Strophanthins zur Geltung.

Unter Wirkung von 200 γ Digitoxin kommt es zu einem plötzlichen Absinken bzw. Aufhören der Milchsäureverwertung. Im weiteren Verlauf kommt es, wie beim spontan insuffizenten Herz, zu einer Milchsäureabgabe an das Blut. Als Zeichen der zunehmenden Schädigung des Herzens ist eine Zunahme des Coronarvolumens, bis zu 50 %, festzustellen. Die andauernde Erweiterung der Coronargefäße bedingt, wie EICHHOLZ und HILTON[7] annehmen, einen rascheren Abtransport der Intermediärprodukte. Die toxische Komponente des Digitoxin wirkt sich demnach auf den Milchsäurestoffwechsel um vieles stärker aus, wie die des Strophanthins.

Zusammenfassung: In Versuchen am Herz-Lungen-Präparat wird gezeigt, daß nach einer Injektion von 50 γ Strophanthin sofort eine mächtige Steigerung der Milchsäureresorption auftritt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Abnahme der Resorption. Unter der Wirkung von 25 γ Strophanthin kommt es zu einer allmählich zunehmenden Steigerung der Milchsäureverwertung.

Nach einer Injektion von 200 γ Digitoxin kommt es zu einem pötzlichen Absinken bzw. Aufhören der Milchsäureresorption. Im weiteren Verlauf kommt es, wie beim spontan insuffizienten Herz, zu einer Milchsäureabgabe an das Blut.

Die Wirkung des Digitoxins auf den Kohlehydratstoffwechsel ist eine wesentlich einschneidendere, wie die des Strophanthins.

Literatur: [1] E. WERTHEIMER, Pflügers Arch. 225, 247 (1930). — [2] H. E. HIMWICH, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 347 (1929). — [3] RÜHL, Klin. Wschr. 1934, 1529. — [4] GOTTDENKER u. ROTHBERGER, Pflügers Arch. 237, 59 (1936). — [5] GOTTDENKER, Klin. Wschr. 1937, 37. — [6] FREUD, Verh. dtsch. path. Ges. 1934. — [7] EICHHOLZ u. HILTON, J. of Physiol. 59, 413 (1924).

NEUERE UNTERSUCHUNGEN ÜBER AKTIVE SCHUTZIMPFUNG GEGEN RUHR MIT GETRENNTEN ANTIGENEN.

Von

Prof. E. KESTERMANN und K. E. VOGT,

Ass.-Arzt in einem Reservelazarett.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg a. Lahn (Direktor: Prof. SCHWENKENBECHER).

In Kriegszeiten ist stets mit einem epidemischen Auftreten der Ruhr zu rechnen. Man denke vor allen Dingen an das Kriegsjahr 1917, in dem mit der Ausweitung des Krieges auch die Zahl der Ruhrerkrankungen in unserem Feldheere zunahm. Welchen ernsten Charakter solche Epidemien annehmen können, zeigt folgende Tatsache. Bei den während des Weltkrieges im Gallipoli-Unternehmen eingesetzten Engländern erkrankten von 112677 Mann und 4161 Offizieren insgesamt 29738 Briten an Ruhr (CASTELLANI, zit. nach H. SCHMIDT).

Es liegt auf der Hand, daß man deshalb zeitig an die Aufgabe heranging, aktiv gegen die Ruhr zu immunisieren. Wir erwähnten schon in einer früheren Mitteilung den alten Toxin-Antitoxin-Impfstoff „Dysbakta" von BOEHNCKE. Hiermit erreicht man angeblich eine antitoxische Immunität gegen das Exotoxin des Shiga-Kruse-Bacillus, aber keinen antiendotoxischen Schutz. RODENWALDT berichtete von sehr guten Erfolgen mit einer Formaldehydvaccine auf der Insel Bali. Diese Vaccine war aus 4 Shiga-Stämmen hergestellt. Die erzielten Resultate stellte RODENWALDT den im Weltkrieg mit der Typhus- und Choleravaccination erreichten gleich. Man versuchte natürlich auch gegen die sog. Pseudoruhr aktiv zu immunisieren. 1936 unternahm RODENWALDT bei über 1000 Gefängnis- und Zuchthausinsassen Vaccinationen gegen die E-Ruhr, die ohne Schädigungen vertragen wurden. Ob das Erlöschen der Epidemie auf die Impfung oder auch andere Ursachen zurückzuführen war, ließ sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Erwähnenswert ist auch die Mitteilung von R. OTTO. Auf einem Schießplatz des Gardekorps, auf dem jährlich Ruhrepidemien vorkamen, veranlaßte R. OTTO im Jahre 1917 Impfungen mit einem Impfstoff aus den damals als Y- und Flexner-Stämmen bezeichneten Bacillen. Die Epidemie erlosch sofort, während in der Umgebung des erwähnten Lagers und bei benachbarten Truppenteilen noch einige tausend Erkrankungen vorkamen. Die erwähnten Beispiele sprechen dafür, daß man die Wirksamkeit einer aktiven Schutzimpfung gegen Ruhr nicht ohne weiteres von der Hand weisen kann.

Die *neuzeitlichen* Bestrebungen in dieser Richtung gehen vor allen Dingen 2 Wege. PRIGGE prüfte an Tieren und Menschen seinen sog. ETA-Impfstoff (Endotoxin und Toxin das Shiga-Kruse-Bacillus, neutralisiert durch spezifisches Antitoxin). Die Behringwerke (Dr. DEMNITZ, Dr. SCHOLZ, Dr. SCHULTZE) beschritten den zweiten Weg. Da nach Untersuchungen von HAAS das Exotoxin des Shiga-Kruse-Bacillus Eiweißnatur besitzt, läßt es sich nach den neuesten Untersuchungen von HAAS in ein Toxoid umwandeln. Das Endotoxin, eine Polysaccharidlipoidverbindung, behält trotz Formalineinwirkung seine Toxizität. Wir prüften in früheren Untersuchungen die immunisatorische Wirksamkeit des „Handelsimpfstoffes" als auch des Impfstoffes „Aldystox" der Behringwerke. Der Handelsimpfstoff enthielt pro Kubikzentimeter 100 Millionen abgetötete Shiga- und E-Ruhrbacillen, sowie 5 Millionen abgetötete Flexner-, Y- und Schmitz-Bacillen. Diese Suspension war zu gleichen Teilen mit einer gereinigten Shiga-Formol-Toxoid-Lösung versetzt. Wegen der lokalen Reizerscheinungen veränderten DEMNITZ und SCHULTZE den Impfstoff insofern, als sie anstatt der Bacillenleiber Lysate von diesen zu einer Shiga-Formol-Toxoid-Lösung hinzusetzten. Das Blut der von uns geimpften Menschen, das vor der Impfung keine praktisch meßbaren Mengen von Antitoxin enthielt, wies nach den Schutzimpfungen Antitoxinmengen von über $^1/_8$ bis 2 internationalen Einheiten pro Kubikzentimeter Serum auf. Diese Mengen genügen, um im Tierexperiment gegen sonst sicher tödlich wirkende Infektionen zu schützen.

In neueren Untersuchungen an Menschen wollten wir den von DEMNITZ und SCHOLZ neuerdings veränderten Ruhrimpfstoff in verschiedener Hinsicht prüfen. Die Veränderung des Ruhrimpfstoffes bestand in einer Trennung des Shiga- vom Pseudoruhrimpfstoffe und in einer Konzentrierung beider Komponenten. Beide Antigene konnten also jetzt getrennt appliziert werden. Wir wollten feststellen, ob es möglich ist, erstens die Verträglichkeit des Impfmaterials zu verbessern. Zweitens sollte untersucht werden, ob durch die Konzentrierung und weitere Reinigung des Präparates ein besserer immunisatorischer Effekt erreicht werden kann, weil trotz vorliegender günstiger Urteile auch Zweifel an der Sicherheit der Immunisierung durch „Aldystox" geäußert worden sind. Es sollte drittens geprüft werden, inwieweit sich die Impfintervalle verkürzen lassen.

Zu unseren neueren Hauptversuchen zogen wir insgesamt 35 gesunde Männer heran, die wir in 2 Gruppen aufteilten. Gruppe I umfaßte 20 Personen, die innerhalb 8 Wochen 5 Impfungen erhielten. Die 1. Injektion von 1 ccm enthielt Shiga-Formol-Toxoid, adsorbiert an Aluminiumhydroxyd und Vaccine aus giftarmen Pseudoruhrbacillen. Durch die gleichzeitige Anwendung sämtlicher Antigene sollte zunächst eine Grundlage für eine Immunisierung gegen Ruhr und Pseudoruhr gelegt werden. Dann wurde die einzelne Versuchsperson weiter mit getrenntem Ruhr- bzw. Pseudoruhrimpfstoff schutzgeimpft. Das geschah in folgender Weise: 7 und 14 Tage nach der 1. Impfung injizierten wir je 1 ccm, und zwar nur von einer Vaccine aus Pseudoruhrbacillen. 4 und 8 Wochen nach der Erstimpfung injizierten wir als 4. und 5. Impfung 1 ccm Shiga-Formol-Toxoid, absorbiert an Aluminiumhydr-