© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Aus dem Pharmakologischen und Pharmakognostischen Institut der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Sigurd Janssen.)

Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Stoffe in der Mistel (*Viscum album*)*).

Von

Alfred Adolf Enders,

Antwerpen.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

A. Bisherige Arbeiten. Zielsetzung 278

B. Untersuchungen über den vagomimetischen Stoff in *Viscum album* . . 278

1. Nachweis 278
2. Anreicherung 278
   a) Behandlung mit Kohle 278
   b) Behandlung mit organischen Lösungsmitteln 279
3. Darmwirkung. Schlußbemerkung 280

C. Untersuchungen über den herzwirksamen Stoff in *Viscum album* . . 280

1. Nachweis 280
2. Ausschluß von Fehlerquellen 281
3. Anreicherung 281
   a) Extraktion mit organischen Lösungsmitteln 281
   b) Fällung mit organischen Lösungsmitteln 282
4. Pharmakologische Untersuchung des herzwirksamen Stoffes . . . 283
   a) Elektrokardiographische Untersuchung der Rhythmusstörungen . 283
      I. Technik 283
      II. Untersuchungsergebnisse 284
   b) Einfluß auf die Herzförderleistung 286
      I. bei Fröschen 286
      II. bei Katzen 287
   c) Additionsversuche mit Strophanthin 289

D. Zusammenfassung 289

E. Literaturangaben 290

*) Erschienen als Dissertation der Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

A. Bisherige Arbeiten. Zielsetzung.

Schon Ebster und Jarisch (3) erkannten bei ihren Arbeiten über die Mistel, daß diese zwei verschiedene, pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten müsse: eine herzwirksame und eine vagomimetische. Rhythmusstörungen und systolischen Herzstillstand rief die eine, kurz vorübergehende Blutdrucksenkung die andere hervor. Nolle (4) untersuchte besonders die Wirkung des vagomimetischen Stoffes und stellte seine Beeinflußbarkeit durch Atropin und Vagusdurchschneidung fest. Nach seiner Ansicht spielt die Wirkung auf das Vasomotorenzentrum die Hauptrolle. Endlich ist noch zu verweisen auf die Versuche von Kochmann (5), von Dressler (6), von Fubini-Antonini (1) und von Barbieri (2). Diese beschäftigen sich alle mit dem vagomimetischen Stoff. Kochmann (5) nennt ihn acetylcholinähnlich. Fubini (1) und Antonini wollen seine zentrale Wirkung festgestellt haben. Barbiere (2) gelang es, ihn anzureichern. (Literatur siehe am Schluß.)

Unsere Aufgabe war es, beide Stoffe möglichst rein zu gewinnen und ihre pharmakologischen Eigenschaften zu untersuchen.

B. Untersuchungen über den vagomimetischen Stoff in *Viscum album*.

1. Nachweis.

Um den vagomimetischen Stoff in von uns gewonnenen Extrakten, Fällungen usw. rasch und sicher feststellen zu können, bedienten wir uns seiner Wirkung auf den Blutdruck an Katze oder Kaninchen. Die Carotis wurde an ein Membranmanometer angeschlossen und die fragliche Substanz in die Vena jugularis injiziert. Bei Anwesenheit sahen wir jenen rasch vorübergehenden, durch Atropin aufhebbaren Blutdruckabfall, den Kochmann (5) mit Recht als acetylcholinähnlich beschreibt.

2. Anreicherung.

a) Behandlung mit Tierkohle.

Ebster und Jarisch (3) erwähnen kurz in ihrer Arbeit, eine herzgiftfreie, blutdruckwirksame Substanz gewonnen zu haben durch Versetzen des wässerigen *Viscum*-Extraktes mit Kohle und nachfolgende Filtration und Eluation mit Alkohol. Da keine genaueren Angaben gemacht sind, wollten wir zuerst diesen Weg einschlagen.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Ausgangspunkt war ein wässeriger Extrakt von *Viscum*-Pulver im Verhältnis 1 7. Aliquoten Teilen desselben wurden Kohlemengen in steigenden Verhältnissen zugefügt: wir erhielten so 2 %ige, 4 %ige, 10 %ige und 14 %ige Kohlesuspension und die daraus hergestellten Filtrate F 2, F 4, F 10 und F 14. In Versuchen an Ratten wurde die Abwesenheit des herzgiftigen Stoffes in F 10 und F 14 festgestellt. Diese beiden Filtrate waren also nicht herzgiftig. Von ihnen war F 10 noch blutdruckwirksam, F 14 nicht mehr. Auf Grund der stärkeren Adsorption des herzwirksamen Stoffes — nämlich bei schon geringerer Kohlekonzentration — war also dessen Abtrennung durch systematische Variation der zugesetzten Kohlemengen möglich geworden. Es folgt eine Tabelle über diese Versuchsergebnisse:

Blutdrucksenkende Substanz:	F 2 (+)	F 4 (+)	F 10 (+)	F 14 (—)
Herzwirksame Substanz:	F 2 (+)	F 4 (+)	F 10 (—)	F 14 (—)

Das Filtrat F 14, das beide Stoffe vermissen ließ, lehrte, daß bei höherer Konzentration der Kohle beide an diese adsorbiert werden. Weitere Versuche zeigten, daß der vagomimetische Stoff, wenn er an Kohle adsorbiert ist, durch Alkoholelution wiedergewonnen werden kann.

b) Behandlung mit organischen Lösungsmitteln.

Einen ganz anderen Weg beschritten wir durch Extraktion der Trockendroge mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln. Der vagomimetische Stoff ging in einige dieser Lösungsmittel über, der herzwirksame Stoff nie. Der erstere war enthalten in:

absoluter Alkohol, 80 %iges Aceton.

Nicht enthalten in:

Trichloräthylen, Toluol, Schwefelkohlenstoff, Essigester, Äther.

Ein Nachteil war dabei, daß stets mit dem vagomimetischen noch zahlreiche andere unwirksame Stoffe (Chlorophyll usw.) übergingen. Andererseits wurde beobachtet, daß der vagomimetische Stoff in bestimmte organische Lösungsmittel, z. B. das Trichloräthylen nicht überging. Um den vagomimetischen Stoff nun einerseits getrennt vom herzwirksamen Stoff, weiterhin frei von Chlorophyll und Lipoiden zu erhalten, wählten wir folgende Kombination: Die *Viscum*-Droge wurde erst mit Trichloräthylen extrahiert. Der Extrakt enthielt dann weder den vagomimetischen noch den herzwirksamen Stoff. Der wässerige Auszug des Drogenrückstandes

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

enthielt beide, aber weniger Ballaststoffe. Extrahierten wir dann die so gereinigte Droge mit 80 %igem Aceton, so fand sich der vagomimetische Stoff ohne den herzwirksamen im Aceton. Wie üblich und schon bei der Alkoholelution ausgeführt, erhielten wir es in injizierbarer Form durch Abblasen und Aufnahme in Kochsalzlösung. Diese Anreicherung war also gelungen durch fraktionierte Anwendung von Lösungsmitteln, die entweder nur Ballaststoffe oder diese und den vagomimetischen Stoff lösten.

3. Darmwirkung.

Um die weitere Identifikation des von uns abgetrennten vagomimetischen Stoffes zu sichern, wurde seine Wirksamkeit am isolierten Meerschweinchendarm beobachtet und mit der des Acetylcholins verglichen. Der Darm war, wie üblich, in körperwarmer, luftdurchspülter Tyrodelösung aufgehängt. Seine Tonusschwankungen — auf langsam laufender Kymographiontrommel sichtbar gemacht — waren bei Zugabe des vagomimetischen Stoffes dieselben wie solche durch Acetylcholin: Es zeigte sich Verkürzung des Darmstückes. Sie ging in beiden Fällen durch Wechsel der Badeflüssigkeit zurück.

Die Ansicht von Kochmann (5), daß die vagomimetische Substanz ein acetylcholinähnlicher Stoff sei, war hierdurch sowie durch die beim Anreichern gemachten Blutdruckversuche bestätigt. Eine weitere pharmakologische Untersuchung wurde, was den vagomimetischen Stoff anbetrifft, nicht für nötig gehalten.

C. Untersuchungen über den herzwirkenden Stoff in *Viscum album*.

1. Nachweis.

Zur Feststellung der Anwesenheit der gesuchten herzwirksamen Substanz in einer fraglichen Lösung benutzten wir den von Ebster und Jarisch (3) festgestellten systolischen Herzstillstand, den man nach vorhergehenden Rhythmusstörungen bei langsamer Infusion der betreffenden wässerigen Lösung beobachtet. Als Versuchstiere nahmen wir Kaninchen und Katzen.

Technik: Die Lösung wurde in die V. jugularis infundiert. Die Infusion dauerte etwa 20 Minuten. Die Herztätigkeit wurde inzwischen durch Kymographie mittels Membranmanometer beobachtet. Der systolische Herzstillstand wurde durch Obduktion festgestellt. Die Abwesenheit des vagomimetischen Stoffes bei Untersuchungen

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

über die herzwirkende Substanz hat geringen Wert, da die Wirksamkeit des ersteren nur transitorisch ist und ohne Schädigung vertragen wird.

2. Ausschluß von Fehlerquellen.

Um über die Rolle von Salzen ins Klare zu kommen, verglühten wir — wie Ebster und Jarisch (3) — den wässerigen Extrakt der Droge und infundierten die in Wasser aufgenommene Asche. Auch hier trat der Tod des Versuchstieres ein. Dieser Effekt unterschied sich von der Wirkung des wässerigen Auszuges jedoch durch 4 Tatsachen:

1. Es fehlten die Rhythmusstörungen.
2. Zuerst trat der Atemstillstand ein.
3. Der Herzstillstand erfolgte in Diastole.
4. Die zur Tötung benötigte Aschenmenge entsprach der 5fachen Menge des sonst zur Tötung nötigen *Viscum*-Extraktes.

Es war ferner die Frage zu entscheiden, ob der Herztod nicht sekundär nach vorhergehender Lähmung der Atemtätigkeit erfolgte. Der gleiche Ausfall der Versuche am tracheotomierten, künstlich beatmeten Kaninchen sowie am Herz-Lungenpräparat widerlegte diesen Einwand.

3. Anreicherung des herzwirksamen Stoffes unter Verwendung organischer Lösungsmittel.

a) Extraktion mit organischen Lösungsmitteln.

Diese erfolgte erst kalt. Später stellten wir fest, daß die Wirksamkeit auch nach Extraktion im Soxletapparat erhalten blieb. Von da ab extrahierten wir stets mit den betreffenden organischen Lösungsmitteln im Soxletapparat und stellten aus dem gewonnenen extrahierten Trockenpulver einen wässerigen Auszug (1 7) her. Bei jedem Lösungsmittel wurde der wässerige Extrakt der extrahierten Droge sowie der nach Entfernung des organischen Extraktionsmittels verbliebene Rest selbst untersucht. Der herzwirksame Stoff blieb stets in der extrahierten Droge.

Tabelle über die verwendeten Lösungsmittel und die letalen Dosen des wässerigen Auszugs 1:7 der extrahierten Droge (in Kubikzentimeter pro Kilogramm Kaninchen) nach Vorbehandlung mit:

Butylalkohol	9,5 ccm	Essigester	5,8 ccm
Chloroform	11,7	Trichloräthylen	4,1
Äther	7.8	Rohextrakt	14,1
Aceton	7,1		

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Diese Mengen hatten also stets einen systolischen Herzstillstand zur Folge.

Beispiel eines Versuchsprotokolls:

Kaninchen 2,3 kg. 0,15 Chloralose. Exitus nach Infusion von 16,0 ccm wässerigen Extraktes aus aceton-extrahierter Droge. Herzstillstand in Systole.

Entsprechend obiger Tabelle entschlossen wir uns, bei unseren weiteren Anreicherungsversuchen nur noch die mit Trichloräthylen im Soxletapparat gereinigte Droge zu verwenden. Der Vorteil gegenüber der Rohdroge ergibt sich aus folgendem Vergleich:

	Durchschnittstrockensubstanzgewicht
1. Der letalen Rohextraktmenge:	0,4 g
2. Der letalen Extraktmenge der gereinigten Droge:	0,2 g

b) Fällung mit organischen Lösungsmitteln.

Wir versuchten, mit den bisher zur Extraktion verwendeten Lösungsmitteln die herzwirksame Substanz aus ihrer wässerigen Lösung auszufällen. Dies gelang mit Aceton und Alkohol. Bei Vergleich der letalen Mengen erwies sich die Acetonfällung als überlegen wirksam:

Alkoholfällung: 0,2 g letal,
Acetonfällung: 0,14 g letal.

Hiervon ausgehend, wurden Acetonfällungen verschiedener Acetonkonzentration untersucht. Die Hauptmenge wurde gewonnen, wenn wir erst mit 66 %igem Aceton Ballaststoffe herausfällten und dann die herzwirksame Substanz mit 80 %igem Aceton fällten. Diese wurde nochmals in Wasser gelöst. Dann fällten wir mit 75 %igem Aceton. Zu diesen Ergebnissen gelangten wir, indem wir uns jedesmal eine Reihe verschiedenster Fällungen herstellten und deren Wirkung verglichen:

Art der Fällung:		Tödliche Menge der Trockensubstanz:
0—66 %	1 mal	0,6 g
66—75	1	0,3 g
0—66	2	ohne Effekt
66—75	2	0,1 g
75—88	2	ohne Effekt

Um den wirksamen Stoff in haltbarer Form zu erhalten, wurde obige 2., 75 %ige Fällung nochmals in möglichst wenig Wasser aufgelöst; gaben wir jetzt die 20fache Menge Aceton hinzu, so fiel ein hellbraunes Pulver aus. Dieses war hygroskopisch. Es enthielt den herzwirksamen in höherer Konzentration als das Ausgangs-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

produkt, nämlich der wässerige Auszug der mit Trichloräthylen gereinigten Droge. Dies zeigt der folgende Vergleich der durchschnittlichen letalen Mengen Trockensubstanz (des wässerigen Auszugs der gereinigten Droge) und des auf oben beschriebene Weise gewonnenen Acetonpulvers:

Trockensubstanz der gereinigten Droge, letale Menge:	0,2 g
Acetonpulver; letale Menge:	0,1 g

4. Pharmakologische Untersuchung des herzwirksamen Stoffes.

a) Elektrokardiographische Untersuchung der Rhythmusstörungen.

I. Technik der Untersuchung.

Die Blutdruckschreibung erfolgte mit dem Membranmanometer. Der herzwirksame Stoff wurde in die V. jugularis infundiert. Die Geschwindigkeit der Infusion wurde so gewählt, daß die voraussichtliche letale Menge in 25—30 Minuten einlief. Auf die Blutdruckkurve wurde bei jeder Aufnahme eines Elektrokardiogramms eine Markierung angebracht. Zugleich registrierten wir jedesmal die bereits eingeflossene Menge der herzwirksamen Substanz. Die Zeitschreibung des Elektrokardiographen war auf $^1/_{30}$ Sekunde eingestellt. Als Elektroden wählten wir in zwei Fällen Nadelelektroden, die in die Brustwand beiderseits eingestochen waren. Später machten wir die Versuche stets mit eröffnetem Thorax und künstlicher Atmung. Hierbei konnten wir sowohl das Herz direkt beobachten als auch dem Pericard an Basis und Spitze anliegende Pinselelektroden verwenden. Bei beiden Arten von Elektroden erhielten wir dieselben Ergebnisse. Als Präparate dienten Kaninchen (9 Versuche) und Katzen (4 Versuche). Bei beiden Versuchstieren erhielten wir gleiche Ergebnisse. Zur Infusion wurden verwendet: wässeriger Extrakt (1:7) der Rohdroge, wässeriger Extrakt der mit Trichloräthylen gereinigten Droge (1:7), und in Ringerlösung aufgelöstes Acetonpulver (1 100).

Die Ergebnisse waren in jedem der drei Fälle die gleichen — ein weiterer nachträglicher Beweis für die Richtigkeit unserer Methode der Anreicherung. Drei Voraussetzungen — Art des Versuchstieres, Art der Elektroden und Infusionssubstanz — wurden also der Reihe nach variiert, ohne Einfluß auf das Resultat. Wir können daher jetzt die Art der von uns gefundenen Rhythmus-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

störungen in toto, ohne Rücksicht auf die jeweils wechselnden Versuchsanordnungen, besprechen.

II. Untersuchungsergebnisse.

Schon Ebster und Jarisch (3) beobachteten jene Rhythmusstörungen, die auch wir sahen, wenn wir zum Nachweis der Substanz die durch ein Membranmanometer aufgezeichnete Blutdruckkurve prüften. Extrasystolische und andere Irregularitäten, tachykardische und bradykardische Phasen im Wechsel waren fast regelmäßig zu erkennen. Des weiteren konstatierten wir am Kaninchen und an der Katze mit eröffnetem Thorax, daß bei Eintreten der Herzerscheinungen, soweit sie durch bloße Inspektion wahrnehmbar waren, zuerst der Vorhof und dann erst der Ventrikel in Systole stillstanden. Sowohl die Mithilfe des Membranmanometers beobachteten Arrhythmien, wie die direkt am Herzen sichtbaren Erscheinungen drängten zu einer genaueren Analyse durch das Elektrokardiogramm. Die dabei gewonnenen Resultate sind aus folgendem Schema ersichtlich:

	Rhythmus	Vorhof	Kammer
1. Stadium	Verlangsamt Regelmäßig	Normal	Normal
2. Stadium	Verlangsamt Regelmäßig	P-Zacke niedriger	Normal
3. Stadium	Knotenrhythmus Extrasystolen Abwechselnd tachykarde und brachykarde Phasen	P-Zacke niedriger	Normal oder Extrasystolen
4. Stadium	Abwechselnd tachykarde und brachykarde Phasen	Schlagen nicht mehr	Schlägt allein noch (Kammerautomatie)
5. Stadium	Vollständige Regellosigkeit	Schlagen nicht mehr	Kammerwogen

Die vor dem Stillstand der Vorhöfe schon niedriger werdenden P-Zacken deuten auf die abnehmende Erregbarkeit der Vorhöfe bzw. ihre geringer werdende Kontraktion hin.

Der Knotenrhythmus ist erkennbar an der sich teilweise mit der Kammerzacke überdeckenden Vorhofzacke oder an fehlender Überleitungszeit. Da die ganzen Erscheinungen von Vagusdurchschneidung — am Kaninchen — und Atropinisierung — an der Katze — unbeeinflußt blieben, muß die herzwirksame *Viscum*-Substanz direkt auf die Muskulatur und das Reizleitungssystem des

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Herzens wirken. Bei der dabei zustande kommenden Schädigung erweisen sich die höher gelegenen Zentren als empfindlicher.

Es folgen drei Versuchsprotokolle. (Da die elektrokardiographischen Aufnahmen nicht dauernd erfolgten, ließen sich natürlich nicht bei jedem Versuch alle oben geschilderten Erscheinungen nachweisen.)

1. Kaninchen 2,1 kg. Urethannarkose. Thorax eröffnet. Infusion des Ringerextraktes von mit Trichloräthylen gereinigter Droge (1:7). Systolischer Herzstillstand nach Infusion von 16 ccm Lösung in 31 Minuten. (Entspricht 0,32 g Trockensubstanz.) Vor der Infusion wurde die Vagi beiderseits durchschnitten.

Ekg. Nr.	Pulsdauer in $^1/_{30}$ Sek.	Infundierte Lösung in ccm	Bemerkungen
1	8,0	0,0	Normales Ekg. Vagi werden durchschnitten
2	7,8	0,0	Infusion beginnt
3	8,1	7,5	Während der Infusion wird der Rhythmus langsamer
4	8,2	9,0	
5	8,8	10,5	
6	9,8	12,5	
7	10,8	14,0	
8—11	—	16,0	Kammerautomatie. Infusion wird abgebrochen
12—13	—	16,0	Kammerwogen

2. Kaninchen 1,6 kg. Urethannarkose. Thorax eröffnet. Infusion des Ringerextraktes der Rohdroge (1:7). Systolischer Herzstillstand nach Infusion von 12 ccm in 21 Minuten. (Entspricht 0,48 g Trockensubstanz.)

Ekg. Nr.	Pulsdauer in $^1/_{30}$ Sek.	Infundierte Lösung in ccm	Bemerkungen
1	8,1	0,0	Normales Ekg. Beginn der Infusion
2	10,0	7,0	Der Rhythmus wird langsamer. P-Zacke niedriger
3	10,2	10,0	
4	10,4	11,5	
5	14,5	11,5	Erst schneller (10,4), dann langsamer (14,5) Knotenrhythmus. Negative Nachschwankung
6—7	—	12,0	Kammerautomatie. Bei ihrem Eintritt wird die Infusion abgebrochen

3. Katze 2,3 kg. Urethannarkose. Thorax eröffnet. Infusion des in Ringer gelösten Acetonpulvers (1:100). Systolischer Herzstillstand nach Infusion von 17 ccm in 24 Minuten. (Entspricht 0,17 g Trockenpulver.) Vor der Infusion wurde 1 mg Atropin intravenös injiziert.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Ekg. Nr.	Pulsdauer in $^1/_{30}$ Sek.	Infundierte Lösung in ccm	Bemerkungen
1	12,0	0,0	Normales Ekg. Atropininjektion
2	7,8	0,0	Schnellerer Puls. Infusion beginnt
3—5	8,0	0,0—7,0	Ekg. bleibt normal. Pulsverlangsamung
6	8,5	13,0	
7—10	—	13,0—15,5	Unregelmäßiger Knotenrhythmus. Negative Nachschwankung
11—12	—	17,0	Kammerautomatie. Die Infusion wird bei ihrem Eintritt abgebrochen

b) Versuche über den Einfluß des herzwirksamen Stoffes auf die Herzförderleistung.

I. Bei Fröschen.

Technik (nach E. Bülbring (8)): Der Zufluß erfolgte aus einer Mariottschen Flasche, welche Ringer enthielt, mit einer Kanüle, die in die V. cava post. eingebunden war. Der rechte Pulmonalbogen war abgeschnürt, in den linken war die zweite Kanüle eingebunden, an die ein Steigrohr angeschlossen war. Dessen Länge, damit also die Höhendifferenz zwischen Froschherz und seinem höchsten Punkt, blieb stets 20 cm; dies entspricht einem gleichbleibendem arteriellem Druck. Der Abfluß aus dem Steigrohr wurde im Meßzylinder aufgefangen und pro Zeiteinheit gemessen. Die Zuflußhöhe wurde von 20 mm bis 140 mm gesteigert, wobei jedesmal 20 mm zugefügt wurden. Der dem Minutenvolumen entsprechende Abfluß aus dem Steigrohr wurde bei jedem Stand gemessen. Das Minutenvolumen erreicht bei Steigerung der Zuflußhöhe schnell ein Maximum. Als Beispiel folge ein Versuchsprotokoll:

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100
Min./Vol. in ccm:	4,6	6,2	7,6	7,4	7,0

Der Einfluß des herzwirksamen Stoffes auf die Förderleistung wurde mit Ringerextrakt der mit Trichloräthylen gereinigten Droge und mit in Ringer aufgelöstem Acetonpulver ausgeprobt. Die Konzentration war jedesmal so gewählt, daß in 100 ccm Ringerlösung die letale Dosis pro 1 kg Kaninchen enthalten war. Die ursprünglich reine Ringerlösung in der Mariottschen Flasche wurde gegen obige Lösungen des herzwirksamen Stoffes ausgetauscht und so das Froschherz allmählich mit diesem angereichert. Wenn überhaupt, dann mußte auf dem Wege von der unwirksamen zur letalen angereicherten Menge zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Steigerung des Minutenvolumens beobachtet werden, denn von Beginn des

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Durchflusses von *Viscum*-Ringer an wurde fortlaufend gemessen. Dabei änderten wir immer wieder die Zuflußmenge wie oben beschrieben, um nicht nur vergleichbare Einzelwerte, sondern vergleichbare Kurven, d. h. Einblick in die Minutenvolumensänderungen bei verschiedenster Belastung zu erhalten. Es ergab sich, daß unser herzwirksamer *Viscum*-Stoff sowohl am ungeschädigten wie am durch Calciummangel oder langes Arbeiten geschädigten Herzen, sowohl bei geringem wie bei starkem venösem Zufluß keine Vergrößerung des Minutenvolumens bewirkte. Als Beispiele folgen zwei Versuchsprotokolle:

1. a) normal.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100
Min./Vol. in ccm:	2,2	3,8	4,8	6,2	6,3

b) ermüdet.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100
Min./Vol. in ccm:	1,6	3,2	4,0	5,0	4,8

c) nach *Viscum*-Einfluß.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100
Min./Vol. in ccm:	1,4	3,0	4,2	5,2	5,0

Also ohne Effekt.

2. a) normal.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100	120
Min./Vol. in ccm:	2,8	3,5	4,4	4,6	3,4	3,5

b) nach Schädigung durch Calciummangel.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100	120
Min./Vol. in csm:	2,0	2,4	2,8	2,8	2,4	2,0

c) nach *Viscum*-Einfluß.

Zuflußhöhe in mm:	20	40	60	80	100	120
Min./Vol. in ccm:	1,8	2,3	2,6	2,4	2,2	1,9

Also kein Effekt.

II. Einfluß auf die Förderleistung von Katzen.

Es wurden Herz-Lungenpräparate nach Starling (7) angefertigt und mit Erhöhung der venösen Zuflußhöhe solange laufen gelassen, bis sich ein Absinken des Minutenvolumens bzw. Erhöhung des Vorhofdruckes bemerkbar machte. Dann ließen wir in Ringer gelöstes Aceton-*Viscum*-Pulver oder den Ringerextrakt von mit Trichloräthylen gereinigter Droge zufließen. Die auf einmal gegebene Dosis steigerten wir allmählich, mit $^1/_{50}$ der letalen Gabe beginnend. Weder bei geringen noch bei großen Dosen konnten wir eine Förderung des Minutenvolumens feststellen. Alles nähere geht aus nachstehenden zwei Versuchsprotokollen hervor.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

1. Starlingversuch. Katze 3,0 kg. Blutkatze 2,6 kg. Pernoctonnarkose. Infusionsmittel: Aceton-*Viscum*-Pulver in Ringerlösung 1 : 1000. Arterieller Widerstand dauernd 90 mm/Hg.

Zeit	Min./Vol. in ccm	Vorhofdruck (mm Wasser)	Zuflußhöhe in cm	Bemerkungen
16.15	140	18	20	
16.25	185	30	30	
16.30	220	45	40	
16.37	200	60	40	
16.42	190	90	40	
16.46	190	112	40	Abnehmendes Min./Vol. Höherer Vorhofdruck
16.48				5 ccm *Viscum* infund.
16.50	178	148	40	Weitere Verschlechterung
16.53				10 ccm *Viscum* infund.
16.54	155	200	40	Weitere Verschlechterung
16.55	80	127	20	
16.58				10 ccm *Viscum* infund.
17.00	65	160	20	
17.01				0,1 mg Strophanthin infund.
17.07	140	60	20	

Durch Erhöhung des venösen Zuflusses wurde das Herz überlastet, bis der Vorhofdruck von 45 mm 112 mm stieg, das Min./Vol. von 220 auf 190 ccm sank. Dann wurde 3mal *Viscum* gespritzt: $^1/_{50}$, $^1/_{25}$, $^1/_{25}$ der letalen Dosis. Währenddem erfolgte eine weitere Verschlechterung der Herzleistung. Durch Zugabe von Strophanthin und dadurch erzielte Verbesserung konnte bewiesen werden, daß das Herz an sich noch besserungsfähig war. *Viscum* hätte also noch wirken müssen, falls es überhaupt wirksam in bezug auf die Förderleistung gewesen wäre.

2. Starlingversuch. Katze 2,35 kg. Blutkatze 2,4 kg. Pernoctonnarkose. Infusion von Ringerextrakt der mit Trichloräthylen gereinigten Droge (1 : 35). Arterieller Widerstand dauernd 80 mm/Hg.

Zeit	Min./Vol. in ccm	Zuflußhöhe in ccm	Bemerkungen
16.38	95	20	
16.48	145	30	
16.58	190	40	
17.12	200	40	
18.03	170	40	Min./Vol. abnehmend
18.04			2 ccm *Viscum* infund.
18.05	150	40	
18.10			6 ccm *Viscum* infund.
18.16	150	40	
18.18			6 ccm *Viscum* infund.
18.20	140	40	
18.21			10 ccm *Viscum* infund.
18.23	150	40	
18.24			10 ccm *Viscum* infund.
18.27	110	40	
18.32	50	40	
18.32			0,1 mg Strophanthin infund.
18.34			Herzstillstand

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Nach erfolgter Leistungsminderung erfolgte Zugabe von *Viscum*-Lösung. Trotz allmählicher Steigerung der Gaben sank die Herzförderleistung weiter ab. Die Vergiftung — insgesamt wurden etwa $^1/_3$ der letalen Dosis verabreicht — war auch durch Strophanthin nicht mehr zu paralysieren. Dies ist begründet durch die wesentlich höhere Dosierung im Vergleich zum Versuch 1.

c) Additionsversuche gegen Strophanthin.

Wir wollten weiter feststellen, ob sich die Wirkung des *Viscum*-Stoffes mit der des Strophanthins addiere. Wir verfuhren dabei in Anlehnung an das Verfahren von Hatcher (9). In zwei Vorversuchen wurden die letalen Mengen unseres Strophanthins und unseres Aceton-*Viscum*-Pulvers an der Katze bestimmt. (Wir beschränkten uns auf nur zwei Versuche, da für Strophanthin die Dosen bekannt, und die des *Viscum*-Pulvers aus unseren früheren Versuchen — siehe vorhergehenden Abschnitt — hervorgingen.) Bei den Hauptversuchen, die auch an Katzen angestellt wurden, berechneten wir jeweils die letale Dosis für Strophanthin und für unser *Viscum*-Acetonpulver. Dann ließen wir 33 % der tödlichen *Viscum*-Menge in die V. jugularis innerhalb von 15 Minuten einfließen. Sofort danach wurde die Infusion von Strophanthin derart vorgenommen, daß 66 % der tödlichen Dosis innerhalb einer weiteren halben Stunde einflossen. Hätten sich die beiden Stoffe, gleichartig in ihrer Wirkung, addiert, so wäre der Tod gerade nach Infusion von 66 % der letalen Strophanthindosis eingetreten. Er trat jedoch schon vorher ein, als erst 30—50 % der letalen Strophanthinmenge eingelaufen waren. Man kann also von einer potenzierenden Wirkung der beiden herzschädigenden Stoffe sprechen. Der Tod wurde bei diesen Versuchen festgestellt an Hand der üblichen Carotisblutdruckschreibung und Obduktion.

Daß *Viscum*- und Strophanthinwirkung von ganz anderer Art sind, ergibt sich auch aus den vorhergehenden Versuchen über Rhythmusstörungen und Förderleistung.

D. Zusammenfassung.

Die Existenz eines vagomimetischen, acetylcholinähnlichen Stoffes und eines herzwirksamen Stoffes in der Mistel wurde bestätigt. Es wurde ein haltbares Pulver hergestellt, das den herzwirksamen Stoff in konzentrierterer Form als das Ausgangsmaterial enthält. Die durch den herzwirksamen Stoff hervorgerufenen Rhythmusstörungen wurden elektrokardiographisch analysiert. Es stellte sich heraus, daß vor dem systolischen Stillstand der Kammern die Vorhöfe auf-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

hören, zu schlagen, und daß diese Erscheinungen unabhängig vom parasympathischen Nervensystem auftreten. Endlich wurde festgestellt, daß dem herzwirksamen Stoff kein Einfluß auf die Förderleistung am isolierten Herzen zukommt, und daß er sich nicht — in bezug auf seine Giftwirkung — mit Strophanthin addiert, sondern potenziert.

E. Literaturangaben.

A. Über *Viscum.*

1. Fabini, E. und Antonini, L., Arch. d. Farmacol. sperim., 1911, Bd. 12, S. 450.
2. Barbieri, O., Arch. d. Farmacol. sperim., 1912, Bd. 14, S. 30.
3. Ebster und Jarisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 145, S. 297.
4. Nolle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158, S. 90.
5. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161, S. 550.
6. Dressler, Naunyn-Schmiedebergs Archiv, 1933, Bd. 170, S. 428.

B. Über Starlingpräparate und Herzförderleistung.

7. Trendelenburg-Anitschkoff, Deutsche med. Wochenschr., 1928, S. 1672.

C. Über Froschherzförderleistung.

8. Bülbring, E., Arch. f. exp. Path. Pharm., 1930, Bd. 152, S. 257.

D. Über Auswertung von Digitalisglykosiden.

9. Hatcher und Brody, Amer. J. Pharmacy, 1910, Bd. 82, S. 360.

Druck von Lippert & Co. G.m b.H., Naumburg (Saale)

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau

Jahr/Year: 1938

Band/Volume: 36

Autor(en)/Author(s): Enders Alfred Adolf

Artikel/Article: Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Stoffe in der Mistel (Viscum albtirri). 277-290