

ichen Umwandlungsgebiet auch keine Tendenz zur gegenseitigen Umwandlung des Kristalls mit kleinen geordneten Bezirken in den mit großen geordneten Bezirken und umgekehrt. Wohl sollte man an den Rändern des Umwandlungsgebietes ein langsames Verschwinden der Hysterese erwarten, da die Gleichheit von I — TS eben nur in einem kleinen Temperaturintervall garantiert sein kann. Die Tatsache, daß sich beim Abkühlen am unteren Rande die Molwärmen nicht ganz reproduzierbar messen lassen, ist eine Bestätigung dieser Ansicht. Auch sollte man nach diesen letzten Ausführungen erwarten, daß bei besonders langsamem Abkühlen gleichmäßigere Bezirke entstehen und daß deshalb die bei anschließender Erwärmung einsetzende Umwandlung schärfer wird, da ja Bezirke verschiedener Größe etwas verschiedene Umwandlungspunkte besitzen; hierfür spricht der Umstand, daß die Maxima der Molwärmen, die bei der anschließenden Erwärmung im Falle des CH₄ nach vorheriger Messung der Hysterese gefunden wurden²⁶⁾, größer waren als die von andern Autoren gefundenen Maximalwerte²⁷⁾, welche der Hysterese keine Beachtung geschenkt hatten, denn die Messung der Hysterese bringt automatisch eine langsamere Abkühlungsgeschwindigkeit im Umwandlungsgebiet mit sich.

²⁶⁾ A. Eucken u. E. Bartholomé, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen (N. F.) 2, 51 [1936], Maximalwert $C_p = 120$ cal.

²⁷⁾ K. Ustius u. A. Perlück, Z. physik. Chem. [Abt. A] 24, 319 [1934], Maximalwert $C_p = 80$ cal.

Die Krötengifte

Neuere Ergebnisse der chemischen und pharmakologischen Forschung

Von Dr. rer. nat. HANS BEHRINGER, Chemisches Universitätslaboratorium, München (Schluß von S. 90.)

Pharmakologie der Krötengifte.

Es ist hier nicht nötig die zahlreichen älteren Arbeiten, die sich mit der Wirkung des rohen Krötenhautsekrets auf verschiedene Tiere befaßten, zu besprechen, weil man auf Grund der genauen pharmakologischen Prüfung der in chemisch reinem Zustand dargestellten Giftstoffe die Wirkungen des Rohgifts erklären kann. Man muß in diesem Zusammenhang aber betonen, daß bei den adrenalin-haltigen Hautsekreten die Wirkung dieses Stoffes eine ganz bedeutende Rolle spielen kann, die nach Gessner⁷⁰⁾ bei intravenöser Applikation das Vergiftungsbild oft ganz beherrscht. Bei den adrenalin-freien Krötengiften kommt dagegen allein die Wirkung der digitalis-artigen Giftstoffe in Betracht, da das zwar pharmakologisch wirksame Bufotenin in zu geringer Menge vorhanden ist, so daß man keine Beeinflussung der Digitaloid-Wirkung zu befürchten braucht. (1 g Rohgift von Bufo vulgaris enthält nach Handovsky¹⁷⁾ 1750 herzwirksame Froschdosen und nur $\frac{1}{60}$ Froschdosis an Bufotenin.)

Wie schon angedeutet, sind auch, im Gegensatz zu den Nichtbufoniden, die serologischen Eigenschaften des Krötenrohgiftes wenig ausgeprägt. So ist die antigene Wirkung des Gesamtgiftes von Bufo marinus nach Vellard u. de Assis⁷¹⁾ unbedeutend. Insbes. fehlt bei den meisten Krötenarten eine hämolytische Wirkung des Giftes ganz oder ist wie bei Bufo viridis sehr schwach. Bufo mauretanicus produziert in seinem Sekret eine agglutinierende Substanz. Nach der Ansicht von Gessner¹⁵⁾ ist diese und die oft sehr starke örtliche Reizwirkung mancher Hautsekrete auf chemisch unbekannte Stoffe mit z. T. charakteristisch senföhl-artigem oder kohllartigem Geruch zurückzuführen.

Im folgenden sollen nun die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften der wichtigsten in reiner Form isolierten Prinzipien des Krötengiftes etwas näher besprochen werden.

Die pharmakologische Untersuchung des Bufotenins verdankt man Handovsky¹⁷⁾ und K. K. Chen u. A. L. Chen⁷²⁾. Seine Wirksamkeit ist, besonders im Vergleich mit den herzaktiven Stoffen, verhältnismäßig gering. (Let. Froschdosis für Bufotenin 1,4 mg/g, für Bufotalin 0,012 mg/g.)

Nach übereinstimmenden Befunden von Handovsky und Chen u. Chen sieht man am isolierten Froschherzen, wie bei künstlicher Durchströmung in situ, erst bei relativ hohen Konzentrationen (1:5000) und auch am Warmblüter erst bei großen Dosen (0,5 mg intraven. bei Katzen) Funktionsänderungen des Herzens. Man beobachtet beide Male eine starke Tonussteigerung am Herzmuskel, die sich in einer beträchtlichen Verstärkung der systolischen und diastolischen Phase

äußert. Es liegt in der Natur der Sache, daß die thermische Hysterese höchstens die Breite des Umwandlungsgebietes besitzt, da ja auch bei der Erwärmung zufällig vorhandene kleinere Bezirke zerstört werden müssen, die die Umwandlung einleiten. Damit ergibt sich von selbst, daß bei scharfen Umwandlungen, bei denen das sonst auftretende Umwandlungsintervall auf einen Punkt zusammengezogen ist, keine thermische Hysterese in Erscheinung tritt²⁸⁾.

Wir sehen, daß sich die Umwandlungerscheinungen im festen Aggregatzustand vom Standpunkt des Übergangsordnung → Unordnung recht gut verstehen lassen. Es besteht mithin die berechtigte Hoffnung, daß dieser Gesichtspunkt auch zur Klärung weiterer Einzelheiten beitragen wird, die heute noch einer endgültigen Lösung harren. Eingeg. 2. November 1942. [A. 5.]

²⁸⁾ Zusatz bei der Korrektur: Kürzlich erschien eine Arbeit von H. Hartmann, Z. physik. Chem. [Abt. B] 52, 338 [1942] zur thermischen Hysterese, in der ausgeführt wird, daß die Hysterese nur durch ein quantenmechanisches Auswahlverbot für das System der gekoppelten Rotatoren verstanden werden kann, wobei es ihm jedoch nicht gelang, die Auswahlregel quantenmechanisch zu belegen, so daß die ganze Betrachtung keinen Fortschritt vorstellt. Die hier gegebene statistische Auffassung hat den Vorteil, daß man zu expliziten Formeln für die Bezirksgröße bei der Erwärmung bzw. Abkühlung gelangt (s. K. Schäfer, Fußnote 25), wie auch ohnehin an dem Beispiel des gemischten Kartenspiels die verschiedene Größe der Bezirke qualitativ einleuchtet. Wenn man so will, kann man natürlich die Tatsache, daß die Herstellung und Zerstörung der Ordnung in verschiedenen großen Bezirken geschieht, als eine „Auswahlregel“ bezeichnen, die jedoch nicht mit einer normalen quantenmechanischen Auswahlregel zu vergleichen ist. Der Nutzen dieser Betrachtung ist jedoch gering, zumal aus den Überlegungen Hartmanns, also der generellen Forderung irgendeiner Auswahlregel im Gegensatz zur statistischen Auffassung, nicht einmal gefolgert werden kann, daß die Umwandlungstemperatur beim Erwärmen stets höher ist als beim Abkühlen.

äußert. Beim Kaltblüter tritt gleichzeitig eine durch Atropin nicht beeinflussbare Verlangsamung des Herzschlags ein, beim Warmblüter aber eine Zunahme der Herzfrequenz. Nach längerer Dauer der Durchströmung beobachtet man am Froschpräparat schließlich eine depressive Phase, die mit diastolischem Stillstand endet, welcher aber durch Ringer-Spülung wieder auszuwaschen ist. Atropin ist ohne Einfluß auf diesen diastolischen Stillstand. Chen u. Chen schließen daraus, daß das Bufotenin eine direkte Wirkung auf die Herzmuskelfaser ohne Vermittlung des Herzvagus, der ja durch Atropin ausgeschaltet wird⁷³⁾, ausübt.

Eine sehr starke, wenn auch vorübergehende Wirkung entfaltet Bufotenin noch in hohen Verdünnungen an glattmuskuligen Organen. Der isolierte Kaninchendünndarm wird noch durch Konzentrationen von 1:10⁶ in mächtige Kontraktion versetzt, die aber rasch zurückgeht. Hohe Konzentrationen stellen den Darm nach kurzer Erregung völlig still. Die Kontraktion tritt auch nach Atropinisierung auf sowie bei Därmen, die durch Adrenalin stillgestellt wurden. Chen u. Chen schließen daraus, daß Bufotenin kein parasymphathicotropes Prinzip ist und daß es an glattmuskuligen Organen eine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung aufweist, die vermutlich direkt am Muskel ohne Vermittlung der Nervenenden angreift.

Nach lokaler Applikation 0,1%iger und stärkerer Lösungen in den Konjunktivalsack, nach Handovsky auch nach intravenöser Injektion bei Kaninchen und Katzen und am ganzen Frosch, tritt beträchtliche Pupillenverengung und bei den Warmblütern starker Speichelfluß auf. Isolierte Froschbulbi werden dagegen nicht miotisch, so daß Chen u. Chen einen Reflexmechanismus vermuten und dem Bufotenin auch sympathicomimetische Eigenschaften absprechen.

Die bemerkenswerteste pharmakologische Eigenschaft äußert das Bufotenin wohl in seiner Wirkung auf den Blutdruck. An Kaninchen und Katzen tritt nach intraven. Injektion von 0,05—0,5 mg sehr vorübergehend Pulsverlangsamung und geringfügige Senkung des Blutdrucks auf, der eine starke, wenn auch nicht lange anhaltende Drucksteigerung folgt. Sofort nach der Injektion setzt die Atmung für 30—80 s aus. Nach Vagus-Durchschneidung oder Atropin-Gabe bleibt die Pulsverlangsamung und die anfängliche Drucksenkung aus, während der vorübergehende Atemstillstand unverändert auftritt. Handovsky schließt daraus, daß die Blutdrucksteige-

⁷⁰⁾ Hübner, d. exp. Pharmakologie, Bd. VI, S. 38 [1938].

⁷¹⁾ Bol. Inst. Vital. Brazil., No. 7, 1 [1929]; Ber. ges. Physiol. exp. Pharmakol. [Abt. B d. Ber. ges. Biol.], 55, 701 [1930].

⁷²⁾ J. Pharmacol. exp. Therapeut. 43, 13 [1931].

⁷³⁾ Alle vegetativen Organe werden bekanntlich von zwei Ästen des autonomen Nervensystems versorgt, dem Sympathicus und dem Parasympathicus, die dauernd einen gewissen Tonus aufweisen. Die durch den ersteren vermittelten Reize werden i. allg. durch Freiwerden von Adrenalin, die durch den Parasympathicus übertragenen durch Freisetzung von Acetylcholin an das Erfolgsorgan weitergegeben. Atropin wirkt nun lähmend auf den Parasympathicus, wodurch die antagonistischen Reize des Sympathicus wirksam werden.

rung durch Bufotenin, wenigstens zum größten Teil, peripher durch Vasokonstriktion bedingt ist, nach *Chen* u. *Chen* z. T. auch durch die vorher erwähnte Verbesserung der Herzleistung. Auch isolierte Segmente der Rindercarotis werden noch bei hohen Verdünnungen (1:300000) kontrahiert (Methode von *O. B. Meyer*⁷⁴⁾). Sehr große Bufotenin-Dosen (100 mg) wirken, nach Versuchen von *Raymond-Hammet*¹⁸⁾ mit einer Methode, die ebenfalls die Lokalwirkung auf die Gefäße zu verfolgen erlaubt (*Schilf*⁷⁵⁾), sehr viel weniger gefäßverengend als mittlere und kleine Dosen. Diese Wirkung des Bufotenins ist nach Ansicht des französischen Forschers mit der von Nicotin zu vergleichen, das auch in kleinen Dosen sowohl den Sympathicus als auch den Parasympathicus erregt, in großen Dosen aber lähmt.

Bei intaktem Kreislauf ist, nach mittleren Bufotenin-Dosen (2 mg) am vagotomierten Hund (*Raymond-Hammet*), die starke Steigerung des Blutdrucks mit einer starken und dauerhaften Vasokonstriktion verknüpft. In vollständiger Analogie zur Adrenalin-Wirkung wird die Blutdrucksteigerung durch Yohimbin und Harmalin, welche in hohen Dosen die vasomotorischen Sympathicus-Endigungen lähmen (so daß sie auf Adrenalin nicht mehr ansprechen), aufgehoben und der Blutdruck auf den Ausgangswert gesenkt. Aus der Tatsache, daß Bufotenin einerseits am intakten Kreislauf starke vasokonstriktive Wirkung zeigt, andererseits aber bei lokaler Applikation nur eine schwache Gefäßwirkung aufweist, schließt *Raymond-Hammet*, daß seine Blutdruckwirkung in erster Linie indirekt ist, und zwar soll es, wie Nicotin, die Adrenalin-Ausschüttung aus den Nebennieren stark vermehren.

Wie erwähnt⁴¹⁾ hemmt Bufotenin die Cholinesterase ebenso vollständig wie das parasympathicomimetische Gift Physostigmin. Es liegt daher die Vermutung nahe, ob Bufotenin, in Analogie zur Physostigmin-Wirkung, vielleicht durch Anhäufung von Acetylcholin, die Miosis, die anfängliche Pulsverlangsamung und Salivation und andere parasympathische Erscheinungen verursacht. Durch Atropin-Gaben müßten diese Wirkungen aufgehoben werden, was für die anfängliche Pulsverlangsamung auch zutrifft.

Bufotenin zeigt auch noch eine zentral-lähmende Wirkung, die sich auf die motorischen Zentren in Gehirn und Rückenmark erstreckt und schon von *Phisalix* u. *Bertrand*⁷⁶⁾ an ihrem „Bufotenin“ festgestellt wurde. Mäuse sterben z. B. nach 0,5 mg intraperitoneal unter Lähmung der Hinterbeine und der Atmung; beim Frosch wird schließlich die ganze Muskulatur unerregbar.

Handovsky glaubt, daß zwischen Bufotenin und den Herzgiften keine toxikologische Beziehung im Sinne einer Steigerung der Giftigkeit besteht.

Auf die bekannten pharmakologischen Wirkungen des Adrenalins, das, wie man weiß, die Erregung der sympathischen (adrenergischen) Nervenfasern überträgt, braucht hier nur verwiesen zu werden. Welche Rolle das Adrenalin der Hautdrüsen für manche Krötenarten⁷⁷⁾ selbst spielt, konnte noch nicht endgültig geklärt werden.

Nach Beobachtungen von *Gessner*¹⁵⁾ und *Luty*⁷⁸⁾ besitzen weder die tropischen Krötenarten, die selbst Adrenalin in ihren Ohrdrüsen produzieren, noch die mit adrenalin-freiem Hautsekret irgend eine Resistenz gegenüber diesem Giftstoff. Die adrenalin-führenden Hautdrüsen dieser Kröten können auch nicht etwa die Nebennieren in bezug auf die Hormonwirkung dieses Alkaloids ersetzen. Nach Ausschneidung der Nebennieren gehen die Tiere rasch zugrunde. *Gessner* vermutet daher, daß das Adrenalin hier nur die Rolle eines Exkrets spielt, etwa als Eiweißabbauprodukt in einem gegenüber den gemäßigten Breiten veränderten Stoffwechsel.

Bufotenidin und Bufothionin sind anscheinend bis heute noch nicht pharmakologisch untersucht worden. Nach der Meinung *Gessners*⁷⁹⁾ ist für sie als Betaine, wenn überhaupt, nur eine geringe Wirksamkeit zu erwarten. Dehydrobufotenin soll nach einer Angabe von *Jensen*⁷⁹⁾ physiologisch unwirksam sein.

Die Kröten-Genine und -Toxine entfalten ihre wichtigste Wirkung am Herzen. Es bestehen zwar zwischen den pflanzlichen Herzgiften und den Prinzipien der Kröten oft Unterschiede in den wirksamen Dosen, jedoch sind alle qualitativen Erscheinungen des Vergiftungsbildes gleichartig.

Am isolierten, durchströmten Froschherzen beobachtet man nach Beschickung mit einer tödlichen Konzen-

tration an herzaktiver Substanz (z. B. Strophantin 1:40000, Bufotalin 1:100000 oder Cinobufagin 1:10000) zuerst eine verstärkte Systole, die auf eine den Herzgiften spezifisch zukommende Kontraktilitätserhöhende Wirkung auf den Herzmuskel zurückzuführen ist. Die diastolischen Wirkungen sind weniger ausgeprägt. Die Herzfrequenz wird meist etwas herabgesetzt. Während nun die Vorhöfe im alten Tempo weiter schlagen, nimmt plötzlich die Schlagfolge der Herzkammern auf die Hälfte ab: „Halbrhythmus“. Diese Erscheinungen werden durch eine zweite Grundwirkung der Digitalis-Substanzen, der Dämpfung der Reizbildung und der Verlangsamung der Reizleitung im Herzen verursacht. Im folgenden Stadium vermindert sich die diastolische Erschlaffung immer mehr, und die Bewegungen werden unregelmäßiger. Koordinationsstörungen in der Erregungsleitung verursachen die sog. „Ventrikelperistaltik“, und schließlich erfolgt der für Digitalis typische „tonische Stillstand“ der Herzkammer in Systole, wobei die Vorhöfe aber noch lange im alten Rhythmus weiter schlagen können, bis auch sie, prall gefüllt, stehenbleiben. Das isolierte Warmblüterherz verhält sich im wesentlichen ähnlich. Der tonische Ventrikellstillstand läßt sich in manchen Fällen durch Ersatz der Giftlösung durch isotonische *Ringer-Lösung* auswaschen.

Hier zeigen nun die Kröten-Genine und -Toxine gegenüber den pflanzlichen Glykosiden manche Unterschiede, die auf die verschiedene Haftfestigkeit der Gifte am Herzmuskel zurückgeführt werden. Während manche Glykoside (z. B. alle Purgativeglykoside) außerordentlich fest am Herzen haften, sind andere (die sog. Digitaloide Strophantin, Scillaren-A usw.) leichter auswaschbar. Die Genine der genannten Glykoside und die Kröten-Genine sind sehr leicht aus dem Herzen auszuwaschen. Auch aus dem Warmblüterherz, das alle Glykoside irreversibel bindet, kann der durch Genine hervorgerufene tonische Stillstand des Herzens durch *Ringer*-Spülung aufgehoben werden. Nach *Fischer*⁸⁰⁾ und *Straub*⁸¹⁾ ist die Fixation und die dynamische Wirkung der Glykoside am Herzen an einen chemischen Prozeß gebunden, durch den der physikalisch-chemische Zustand des Gewebes (Quellbarkeit u. ä.) verändert wird. Die Genine sollen dagegen nur eine mehr oder weniger adsorptive Bindung am Herzmuskel eingehen, weshalb sie aus dem Herzen so leicht wieder ausgewaschen werden können.

Man kann aus diesen Gründen aus Versuchen am isolierten Froschherzen, das alle herzgiftigen Stoffe nur anreichert, nicht speichern, gegenüber Versuchen am ganzen Tier auch nur Angaben über die den tonischen Herzstillstand hervorrufoende Giftkonzentration (die sog. Grenzkonzentration) erhalten.

Der Suberylarginin-Rest der Toxine kann nun nicht, wie angenommen wurde, etwa die Funktion der Zuckerreste übernehmen, wie aus Versuchen von *Straub*⁸²⁾, deren Ergebnis in Tab. 2 aufgeführt ist, hervorgeht.

Tabell 2.

Gift	Letale Froschdosis mg	Grenzkonzentration am isol. Froschherzen
Bufotalin	13,2	1:960 000
Bufotalinin	15	1:60 000 irreversibel
Bufotalidin	2,5	1:60 000
Bufotoxin	2,5	1:480 000
		1:120 000
		(1:30 000 noch reversibel)
Digitoxin	3,3	1:250 000
Digitoxigenin	10	1:150 000
Scillaren-A	1,0	1:900 000
Scillardin-A	<10	—

Wie man sieht, ist Bufotoxin in der hohen Konzentration von 1:30000 völlig auswaschbar, während Bufotalin in einer Konzentration von 1:60000 noch irreversibel gebunden ist. (Niedere Konzentrationen von 1:200000 und weniger verursachen reversiblen Herzstillstand.) Am ganzen Frosch liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt: Bufotoxin ist wesentlich giftiger als Bufotalin, was vielleicht auf die die Resorption (am ganzen Tier) verbessernden hydrophilen Eigenschaften des Suberylarginin-Rests zurückgeführt werden kann, die dem Bufotalin fehlen. Die Unterschiede zwischen Bufotalidin und Bufotalinin sind dagegen heute noch nicht erklärbar.

Auch die physiologischen Wirkungen der Krötenherzgifte am intakten Warmblüter (Katzen, Hunde, Tauben) sind denen der pflanzlichen Herzgifte analog. Hier treten neben cardialen besonders noch die extracardialen Wirkungen

⁷⁴⁾ Z. Biol. [München] **48**, 352 [1906].

⁷⁵⁾ Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **126**, 37 [1927].

⁷⁶⁾ Arch. Physiol. norm. pathol. [5] **5**, 511 [1893].

⁷⁷⁾ Im Rohgift von *B. marinus* finden sich z. B. mehrere Prozent Adrenalin.

⁷⁸⁾ Biologie, Bull. **64**, 209 [1933]; vgl. Ber. ges. Physiol. exp. Pharmacol. [Abt. A Ber. ges. Biol.] **75**, 384 [1934].

⁷⁹⁾ *Jensen* u. *Chen*, J. biol. Chemistry **116**, 87 [1936].

⁸⁰⁾ Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **130**, 111 [1928].

⁸¹⁾ W. *Straub*: Bau, Resorption und Bindung der Digitalisglykoside. Leipzig 1932.

⁸²⁾ Wir danken Herrn Geh. Prof. Dr. W. *Straub* die Auswertung der vier Herzgifte von *Bufo vulgaris*.

dieser Stoffe in Erscheinung, so daß das Bild komplizierter wird. Große Dosen aller dieser Gifte verursachen eine beträchtliche arterielle Blutdrucksteigerung, die einmal durch die Leistungssteigerung des Herzens unter der Wirkung der Giftstoffe, andererseits durch eine Vasokonstriktion verursacht wird, welche ihre Erklärung durch den direkten Angriff der Stoffe an der Gefäßmuskulatur findet. Diese unmittelbare Wirkung auf die muskulären Elemente der Gefäße und des Herzens unterliegt nun noch der Steuerung durch die Vaguswirkung der Herzgifte, die ebenfalls eine ihrer Elementarwirkungen darstellt. Der Herzmuskel wird durch sie für den physiologischen Vagustonus sensibilisiert, wodurch es zur Verlangsamung der Pulsfrequenz kommt⁸³). Nach Vagusdurchschneidung oder dessen Ausschaltung durch Atropin erhält man bei beiden Giftgruppen eine ganz gleichartige Toxizitätssteigerung, die sich u. a. in einer beträchtlichen weiteren Zunahme des Blutdrucks und einer sehr merklichen Steigerung der Herzfrequenz äußert. Auch die anderen extracardialen Digitalis-Wirkungen findet man bei den Krötenherzgiften wieder. Der brechen-erregende Effekt, die hervorragendste zentrale Digitalis-Wirkung, die durch einen reflektorischen Mechanismus verursacht wird (wahrscheinlich ist das Herz der Sitz der Reflexauslösung), wurde von *Chen u. Chen*⁸⁴) sogar zum quantitativen Vergleich der Kröten-Genine miteinander und mit den pflanzlichen Herzgiften herangezogen (s. u.). Ebenso gleichen sich die Wirkungen von pflanzlichen und tierischen Herzgiften auf glattmuskelige Organe völlig. Am isolierten Kaninchendünndarm und Meerschweinchenuterus wird beide Male gleichartige Steigerung des Tonus und der Peristaltik hervorgebracht, die in hohen und niederen Konzentrationen leicht auswaschbar ist. Toxische Dosen der Digitalisglykoside und der Krötengifte steigern die Atemfrequenz am intakten Tier, was z. T. durch die Kreislaufwirkung der Prinzipien zu erklären ist. *Gessner*¹⁵) beobachtete bei den Krötengiften auch eine krampferregende Wirkung, die er auf eine unmittelbare Erregung des verlängerten Marks zurückführt.

Schließlich erstreckt sich die enge Verwandtschaft der Kröten- und Pflanzen-Herzgifte auch auf die lokalen Wirkungen. Alle Digitaloide, Kröten-Genine und -Toxine schmecken stark bitter und bringen nach kurzer Reizung Anästhesie der Lippen und Schleimhäute hervor. Cinobufagin erzeugt auch Speichelfluß. Lokale Applikation der Krötengifte und mancher pflanzlichen Herzgifte verursacht Anästhesie der Konjunktiva und Cornea. Diese Wirkung wird nach *Chen* durch Ausschaltung der sensorischen Nervenendigungen bedingt.

Vor einiger Zeit haben *Chen u. Chen*⁸⁴) einen eingehenden quantitativen Vergleich einer Reihe kristallisierter Kröten-Herzgifte untereinander und mit den Hauptvertretern der pflanzlichen Herzgifte durchgeführt. Tab. 3 gibt einen Auszug aus ihren zahlreichen Versuchen.

Die gebräuchlichen Methoden der biologischen Wertung der digitalisartigen Wirkstoffe sind:

1. Die sog. „Zeitlose Froschmethode“ (*Fühner-Straub*), die als Testreaktion den tonischen Stillstand in Systole des Froschherzens in situ benutzt. Die Dosis letalis minima (D.L.M.) ist die kleinste Menge herztaktiver Substanz in γ /g Frosch, die nach Injektion in den Brustlymphsack von *Rana temporaria* den tödlichen Herzstillstand herbeiführt.
2. Die Methode nach *Hatcher-Brody* infundiert fortlaufend an narkotisierten und künstlich beatmeten Katzen intravenös eine sehr verdünnte Lösung der zu prüfenden Substanz, bis der durch Erstickungskrämpfe gekennzeichnete Herztod eintritt.
3. Die sog. „Taubenmethode nach *Hanzlick-Burn*“ zieht als Indikator das zentral bedingte reflektorische Erbrechen von Tauben heran, das nach Injektion einer Tinktur des zu wertenden Digitalis-Körpers in die Flügelvene beobachtet wird. Man bestimmt die minimale emetische Dosis (M.E.D.).

⁸³) Vgl. Anm. S. 73.

⁸⁴) J. Pharmacol. exp. Therapeut. 49, 561 [1933] und früher.

Tabelle 3.

Verbindung	Minimale letale Froschdosis mg/g	Grenzkonzentration am isolierten Froschherzen	Minimale letale Katzendosis (<i>Hatcher-Brody</i>) mg/kg	Minimale emetische Dosis an Katzen mg/kg	Minimale emetische Dosis an Tauben (<i>Hanzlick-Burn</i>) mg/kg
Bufotoxin	0,0025	1: 100 000 +	0,30	0,125	0,200
Scillaron-A	0,0007	1: 1 000 000 +	0,15	0,100	0,100
Scillaron-B	0,0004	1: 1 300 000 +	0,14	—	—
Digitoxin	0,008	1: 200 000 +	0,33	0,150	0,200
Digitoxigenin	0,013	1: 75—100 000 +	—	—	—
g-Strophantin (Ouabain)	0,0005	1: 100 000 +	0,12	0,060	0,100
Marinobufagin	—	1: 100 000 +	0,57	0,300	0,375
Gamabufagin	—	—	0,10	0,070	0,150
Marinobufotoxin	—	—	0,43	0,125	0,200
Gamabufotoxin	—	—	0,38	0,175	0,200
Arenobufotoxin	—	—	0,41	0,150	0,200
Cinobufotoxin	0,0075—10	1: 100 000 +	0,30	0,125	0,200
Cinobufagin	0,020	1: 100 000 +	0,23	0,125	0,300
Acetylcinobufagin	—	1: 100 000 +	0,96	—	0,30
Cinobufagon	—	1: 50 000 +	0,91	—	0,80
Hydrocinobufagin	—	1: 25 000 —	5,09	—	1,00
Cinobufaginsäure	—	1: 25 000 —	überlebensfähig	—	kein Erbrechen
Cinobufagien	—	1: 50 000 —	5,04	—	1,00
			überlebensfähig	—	kein Erbrechen
			6,92	—	1,00
			überlebensfähig	—	kein Erbrechen

+ bedeutet Herzstillstand; — bedeutet Herz schlägt weiter

Wie die Tabelle zeigt, erwiesen sich an der Katze vier Kröten-Genine wirksamer als g-Strophantin, eines der wirksamsten pflanzlichen Herzglykoside. Zehn Genine bzw. Toxine fanden die Autoren toxischer als Digitoxin. Unter den einzelnen Krötengiften selbst bestehen beachtliche Unterschiede. Die Bufagine sind meist wirksamer als die zugehörigen Toxine. Vergleicht man die Katzendosis mit der Froschdosis, so erweisen sich die untersuchten Krötengifte als wesentlich unwirksamer als die pflanzlichen Gifte, obwohl auch unter diesen Unterschiede bestehen.

Diese Unterschiede erklären sich durch die allgemeine Erfahrung, daß die Genine der pflanzlichen und offenbar auch die tierischen Herzgifte am Frosch gegenüber den Glykosiden (andeutungsweise auch gegenüber den Bufotoxinen) im Hinblick auf die Wirksamkeit an Katzen, zu niedrig bewertet werden. Z. T. mag daran auch die geringere Wasserlöslichkeit und die dadurch bedingte schlechtere Resorption (welche bei der *Hatcher-Brodyschen* Methode überhaupt umgangen wird) schuld sein. Die Froschmethode ist somit weniger für Vergleichszwecke geeignet als die Warmblütermethoden, wie sich auch beim Vergleich der m.e.D. der verschiedenen Prinzipien an Katzen und Tauben zeigt. Die m.e.D. beträgt für die Toxine 30—50% der D.L.M., während die Genine anscheinend weniger emetisch wirksam sind als die Toxine. *Chen u. Chen* führen die höhere emetische Wirkung der Toxine auf die synergistische Wirkung der Korksäure zurück, die bei Tauben ebenfalls brechen-erregend wirkt.

Chen u. Chen haben auch eingehend die Veränderungen des Elektrokardiogramms während der Infusion verschiedener Krötengifte an Katzen untersucht und mit den Befunden anderer Autoren bei Verwendung pflanzlicher Herzgifte verglichen, ohne jedoch große Unterschiede feststellen zu können. Da die Beziehungen zwischen EKG und Digitalis-Wirkung bisher nur z. T. geklärt worden sind, soll darauf nicht näher eingegangen werden. Festzusehen scheint jedoch, daß, gegenüber den Glykosiden, schon geringere Dosen der tierischen Herzgifte das EKG verändern, bevor noch toxische Erscheinungen auftreten.

Ein weiterer wichtiger Unterschied gegenüber den Glykosiden, besonders denen der Purpurea-Gruppe, besteht darin, daß den Kröten-Herzgiften jegliche Fähigkeit zur Kumulation abgeht. Wiederholt verabfolgte Gaben der Digitalisglykoside addieren sich innerhalb bestimmter Fristen in ihrer Wirkung, indem sich die folgenden Dosen auf die Restwirkung der vorausgehenden aufpfropfen, so daß eine zu starke pharmakologische Wirkung entsteht. Diese wird z. T. durch direkte Kumulation der Substanz (innerhalb kurzer Zeiten), z. T. aber durch eine funktionelle und morphologische Schädigung des Herzmuskels verursacht. Die sehr stark kumulierende Katze eliminiert nach *Chen u. Chen* z. B. schon innerhalb 2 h 30% der letalen Dosis an Cinobufagin. In derselben Versuchsreihe ließen sich dagegen nach 6 Tagen noch 38% der Wirksamkeit einer letalen Digitoxin-Dosis nachweisen. Während dieser Zeit vermag die Katze 200% der D. l. m. an Cinobufagin-Wirkung zu eliminieren.

*Chen u. Chen*⁸⁵) haben durch pharmakologische Auswertung einiger Abwandlungsprodukte der Kröten-Herzgifte zu entscheiden versucht, welche chemischen Gruppen im Molekül für die spezifische physiologische Wirkung verantwortlich zu machen sind. Wie im unteren Teil der Tab. 3 gezeigt wird, ist der Träger der Wirksamkeit der doppelt ungesättigte Lacton-Ring. Aufspaltung oder Hydrierung führen praktisch zum völligen Verlust der Wirkung, worin die Krötengifte wieder

⁸⁵) J. Pharmacol. exp. Therapeut. 49, 548 [1933].

den pflanzlichen Giften gleichen. Tiefere Eingriffe in das Molekül (Cinobufagien) führen ebenfalls zum fast völligen Verlust der Wirksamkeit. Veränderungen an den Hydroxylen, wie Substitution durch Chlor, Acetylierung oder Oxydation vermindern sie beachtlich. Die anderen Effekte (Blutdrucksteigerung, Lokalwirkung usw.) gehen mit der Abstufung der Herzwirkung parallel. Die Genine erfahren, wie erwähnt, durch die Verknüpfung mit dem Suberylarginin-Rest keine wesentliche Steigerung ihrer physiologischen Wirkung.

Auch die pharmakologische Wirkung der herzkraftigen Stoffe auf die Kröten selbst ist mehrfach eingehend untersucht worden. Das Ergebnis war, daß die Kröten gegenüber ihrem eigenen Gift und dem anderer Arten, wie überhaupt allgemein gegenüber den Digitalis-Giften, eine sehr hohe relative Resistenz aufweisen. *Phisalix* u. *Bertrand*⁸⁶⁾ schrieben den Hautdrüsen eine „innersekretorische Funktion“ zu, weil auch das Krötenblut herzwirksame Substanzen enthält. Sie führten diese Immunität, wie schon *Vulpian*, auf Gewöhnung zurück. *Fühner*⁸⁷⁾ und besonders *Hermann Wieland*⁸⁸⁾ fanden, daß das Krötengift bzw. Bufotalin am isolierten Krötenherzen, im Gegensatz zum isolierten Froschherzen, keine tonusfördernde Wirkung hat und in hohen Konzentrationen diastolischen Stillstand hervorbringt, der aber auch bei den höchsten Konzentrationen, völlig auswaschbar war. Durch diese absolute Reversibilität und die paradoxe Reaktion des Krötenherzens auf Calcium, das hier (wieder im Gegensatz zum Froschherzen), wie die Herzgifte selbst, keine tonusfördernde Wirkungen aufweist, sollte die Giftestigkeit der Kröten verständlich werden. Diese Ergebnisse von *Herm. Wieland* konnten aber von *v. Issekutz*⁸⁹⁾ und von *Gessner*¹⁵⁾ nicht bestätigt werden. Beide fanden, daß Calcium am isolierten Frosch- und Krötenherzen qualitativ und quantitativ die gleiche Wirkung hat, was qualitativ auch für Bufotalin, Bufotoxin und einige pflanzliche Herzgifte nach den Versuchen von *Gessner* zutrifft. Da

⁸⁶⁾ Arch. Physiol. norm. pathol. [5] 5, 511 [1893].

⁸⁷⁾ Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 63, 375, 378 [1910].

⁸⁸⁾ Biochem. Z. 127, 94 [1922].

⁸⁹⁾ Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 198, 429 [1923].

man heute der Ansicht ist, daß zwar die chemische und physikalische Wirkung der herzkraftigen Prinzipien und des Calciums am Herzmuskel gleichgerichtet oder sogar gleichartig ist, ohne daß die eine Wirkung aber von der anderen abhängig wäre (keine Sensibilisierung für Calcium durch Digitalis), so gewinnt die Ansicht der zuletzt genannten Autoren, daß die Resistenz der Kröten gegen ihr eigenes Gift und die verwandten Digitalis-Körper auf eine echte Gewebsimmunität gegenüber diesen Pharmaka zurückzuführen sei, sehr an Wahrscheinlichkeit.

Die therapeutische Anwendung der Krötengifte ist auch in neuester Zeit wiederholt empfohlen worden (*Fornara*¹¹⁾, *Abel*²⁹⁾, *Wiechowsky*⁹⁰⁾, *Staderini*⁹¹⁾ hat, wegen der früher erwähnten anästhesierenden Wirkung, das Krötengift an Stelle von Cocain bei Augenoperationen benutzt. Nach *Lulembacher*⁹²⁾ sollen in Frankreich Krötengiftpräparate im Handel sein, die zur Schmerzbekämpfung bei Krebskranken Anwendung finden. Nach klinischen Versuchen dieses Autors besitzt das herzwirksame Gift algerischer Kröten eine gewisse günstige Wirkung bei hyposystolischen Zuständen. Im allg. erwies es sich jedoch gegenüber Digitalis als unterlegen, auch war die Wirkung nur von kurzer Dauer. *Chen, Jensen* u. *Chen*⁷²⁾ haben Cinobufagin klinisch prüfen lassen. In Fällen von Vorhofflimmern und Arrhythmie erwies es sich als brauchbares Medikament. In den U. S. A. ist ein biologisch standardisiertes „Cinobufagin“, das offenbar aus *Senso* hergestellt wird, im Handel⁹³⁾.

Es besteht aber wohl kaum Aussicht, die Krötengifte wieder allgemein in den Arzneischatz einzuführen, da einmal die Giftbeschaffung und Herstellung der Präparate schwierig ist und andererseits in den pflanzlichen Drogen und Reinglykosiden eine ausreichende Zahl klinisch erprobter Heilmittel zur Verfügung steht.

Eingeg. 2. Juli 1942. [A. 39.]

⁹⁰⁾ Lotos [Prag] 62, 178 [1914].

⁹¹⁾ Boll. Acad. dei Fisiocritici di Siena [4] Fasc. 7, 118 [1888].

⁹²⁾ Presse méd. 1938 II, 1400.

⁹³⁾ Therap. d. Gegenwart 81, 343 [1940].

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Physikalische Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für technische Physik

Sitzung am 2. April 1943 im I. Physikalischen Institut der Universität.

Manfred v. Ardenne: Über eine Atomumwandlungsanlage für Spannungen bis zu 1 Million Volt.

Für die praktische Forschungsarbeit auf dem Gebiet der experimentellen Kernphysik sind bekanntlich kräftige Quellen von schnellen Korpuskularstrahlen notwendig. Die neue speziell für Untersuchungen nach der Methode der radioaktiven Indikatoren bestimmte Atomumwandlungsanlage des Laboratoriums von *Ardenne* arbeitet im Dauerbetrieb bei einer Spannung von 1 Mill. Volt. Die höchste Spannung der Anlage, bei der dann Funkenüberschläge von der Hochspannungselektrode (kleinster Krümmungsradius 80 cm) bis zur metallisierten Wand des eigens für die Anlage errichteten Saales — 6×6 m Fläche; 7 m Höhe — eintreten, ist 1150 kV. Vorhänge aus hochisolierendem Mipolam verhindern bis zu dieser Spannung Überschläge zur Wand. Die Anlage verwendet einen bei Atmosphärendruck arbeitenden Bandgenerator nach *van de Graaff* sowie ein sechsstufiges vom Vortr. gemeinsam mit *P. Bernhard* entwickeltes Entladungsrohr. Die Kurzschlußstromstärke des Generators beträgt je nach Größe der je Sekunde transportierten Gummibandfläche (5–10 m²) 200 bis 400 µA. Die Bandgeschwindigkeit beträgt max. 25 m/s, weshalb die Walzen sehr genau gearbeitet und ausgewuchtet sein müssen. Durch relativ enge Blenden im Entladungsrohr und hervorragende während des Betriebes mögliche Zentrierung der Strahlenquelle und der oberen Zylinderelektroden im Entladungsrohr wird erreicht, daß trotz der relativ geringen Stromergiebigkeit des Bandgenerators ein Strahlstrom von 35 µA bis zum Auffänger gelangt. Das Entladungsrohr wird mittels zweier *Leybold-E-Pumpen*, die im Meßbunker untergebracht sind, auf 5×10⁻⁵ Torr evakuiert. Die Energieaufnahme des Strahlerzeugungssystems ist außerordentlich niedrig, da die Strahlfokussierung durch Anwendung einer vorgespannten Steuerelektrode leistungslos erfolgt und die Absaugung der Teilchen bereits durch die erste vom Bandgenerator gespeiste Beschleunigungsstufe bewirkt wird, ohne daß diese hierdurch eine zusätzliche Belastung erfährt. Die in dieser Weise benutzte Korpuskularstrahlquelle wurde so gestaltet, daß sie während des Betriebes der Anlage wahlweise auf Deuteronen-, Protonen- oder Elektronenstrahlen umschaltbar ist. Z. B. braucht zum Übergang von Ionen- auf Elektronenstrahlen lediglich die Gaszufuhr zur mit Elektronenpendelung arbeitenden Quelle unterbrochen und das Aufsprühnetzgerät des Bandgenerators umgepolt zu werden. (Die Kämme wurden aus dünnen angeschweißten Drähten gebildet, wodurch Bandbeschädigungen verhütet werden.) — Der wassergekühlte Strahlauffänger ragt

tief in das Innere eines in den Boden des Saales eingelassenen Meßbunkers hinein und ist zur Durchführung von Maßnahmen zur Strahlenabschirmung sowie für die Anbringung der verschiedenartigsten Zusatzeinrichtungen von allen Seiten gut zugänglich. Durch einen Absperrmechanismus kann der Auffängerteil im Laufe weniger Minuten ausgewechselt und neu evakuiert werden. Zwischen unterem Ende des Entladungsrohres und Auffänger kann z. B. zur Aufnahme des Strahlspektrums eine Ablenkammer geschaltet werden.

Die Spannungseichung des Generators erfolgte unter Mitwirkung eines Rotationsvoltmeters mit Hilfe der scharfen (pγ)-Resonanzen an Lithium und Fluor. Anhand verschiedener Strahlspektren wurde die Strahlzusammensetzung besprochen und gezeigt, daß bei der benutzten Ionenquelle ein Atomionenanteil von etwa 50% des Strahlstromes besteht.

Für den Einsatz des Generators zur Neutronenerzeugung wird die (Li + D)-Reaktion benutzt. Während bisher die Leistungsfähigkeit von Neutronengeneratoren vielfach durch sehr unsicher und oft viel zu günstig berechnete Radium-Beryllium-Äquivalente charakterisiert wurde, ist wohl zum ersten Male bei der neuen Anlage die Neutronenausbeute durch direkte Vergleichsmessung mit Hilfe des im Lichterfelder Laboratorium entwickelten Neutronen-Integrators und eines geeichten Radium-Präparates bestimmt worden. Zurzeit beträgt dieses wahre Neutronen-äquivalent der Anlage etwa 65 g Radium. Die Anlage stellt somit eine der stärksten Neutronenquellen Deutschlands dar.

Nach Umschaltung auf Elektronen und Austausch des Auffängersystems gegen ein *Lenard*-Fenster wurden intensive über 1 m lange Elektronenstrahlen an Luft erhalten. Für die Dauer nur 1 s hat der Vortr. bei einem Versuch seine Hand im mittleren Teil des Elektronenstreuokegels bestrahlt. Aus den später sich einstellenden Verbrennungen dritten Grades und aus der Bestrahlungsdauer wurde nachträglich abgeschätzt, daß für den erfaßten Geweberaum die Schädigung etwa der Wirkung einer Radium-Kanone mit einer Ladung von 100 kg Radium entsprechen hat. Vortr. warnte daher eindringlich vor der Gefährlichkeit hochbeschleunigter Elektronen an Luft.

KWI. für Physikalische Chemie und Elektrochemie Berlin-Dahlem.

Colloquium am 10. Februar 1943.

A. Lüttringhaus u. **K. Scholtis:** 1,2- und 1,4-Addition metallorganischer Verbindungen. (Vorgetragen von K. Scholtis.)

Die unterschiedliche Reaktionsweise von Mg- und Li-organischen Verbindungen zeigt sich u. a. auch gegenüber dem konjugierten System C=C—C=O¹⁾. *Grignard*-Verbindungen werden bei

¹⁾ A. Lüttringhaus, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1602 [1934].