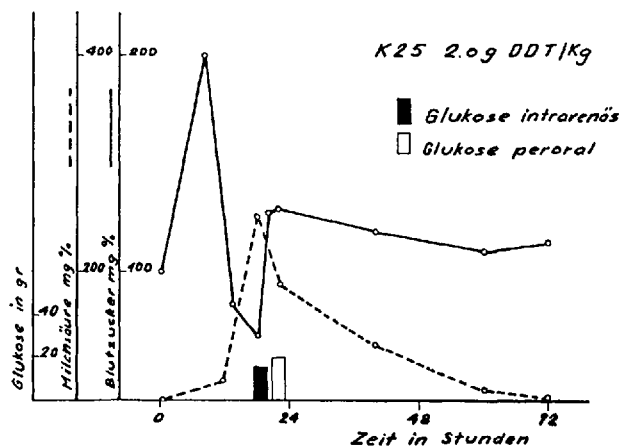


Bei der Vergiftung von Kaninchen und Ratten mit hohen Dosen von 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan (DDT) wurden von uns Störungen im Zuckerregulationsmechanismus festgestellt. Die Substanz bewirkt eine rasche Mobilisierung des Leberglykogens bei gleichzeitigem Anstieg des Blutzuckers auf Werte von über 200 mg%. Die Leber der Versuchstiere (Ratten) ist schon zwei Stunden nach der Vergiftung mit 1,0 g DDT/kg glykogenfrei. Dann folgt erhöhter Zuckerverbrauch des Organismus, der bei vermehrter Milchsäureproduktion zu einem raschen Absinken der Blutzuckerkurve bis zu hypoglykämischen Werten führt. Einzelne Tiere sterben im hypoglykämischen Koma bei einem Blutzuckergehalt von 20–30 mg%. Die Alkalireserve wird während der Vergiftung deutlich vermindert, es treten aber keine meßbaren Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes auf. Es entwickelt sich das Bild einer kompensierten Azidosis. Glukosurie ist in keinem Fall nachweisbar.



Durch Glukoseinfusion nach Beginn der hypoglykämischen Vergiftungsphase kann eine deutliche therapeutische Wirkung erzielt werden. Die äußeren Vergiftungssymptome (Tremor) treten sofort nach der Infusion zurück und die Mortalität wird herabgesetzt. Von 10 Kaninchen, die mit einer sicher tödlich wirkenden Dosis von DDT (2,0 g/kg peroral in Lebertran) vergiftet wurden, konnten fünf Tiere durch Glukosebehandlung geheilt werden. Die Abbildung demonstriert den Verlauf der Blutzucker- und Blutmilchsäurekurve bei einem erfolgreich behandelten Versuchstier.

Diese Versuche beweisen, daß die beschriebenen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel der Tiere für den letalen Ausgang der Vergiftung von entscheidender Bedeutung sind.

Das auffallendste äußere Merkmal der DDT-Vergiftung beim Säugetier, die motorische Übererregbarkeit, die sich meist rasch zu einem Dauertremor steigert, kann durch Narkotika rasch beseitigt werden. Es hat sich gezeigt, daß bei vergifteten Ratten durch Dauernarkose ein deutlicher therapeutischer Effekt erzielt werden kann. Dieser Befund spricht sehr für einen zentral-nervösen Angriffspunkt.

Durch intravenöse Applikation hoher Dosen von Adrenalin (0,1–0,25 mg/kg) während der hypoglykämischen Phase der Vergiftung wird eine deutliche Beeinflussung der Symptome bewirkt. Der Tremor wird unmittelbar nach der Behandlung stark herabgesetzt oder kann verschwinden, die Tiere werden aber schlaff und erscheinen vollständig atonisch. Eine Verlängerung der Lebensdauer der behandelten Tiere konnte nicht

festgestellt werden. Wegen der komplexen pharmakologischen Wirkung des Adrenalins dürfen aus diesen Beobachtungen keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden.

Die schon in früheren Arbeiten festgestellten äußeren Symptome der DDT-Vergiftung (motorische Übererregbarkeit, Tremor) weisen deutlich auf eine intensive Wirkung auf das zentrale Nervensystem hin. Aus den hier erstmals beschriebenen Initialsymptomen (totale Mobilisierung des Leberglykogens mit gleichzeitiger Hyperglykämie) läßt sich aber der Schluß ziehen, daß als Angriffspunkt des Wirkstoffs der DDT-Insektizide im Warmblüterorganismus speziell auch das sympathische Nervensystem in Frage kommen dürfte.

Die Arbeit erscheint in extenso in *Helv. Phys. et Pharm. Acta* (1945).

P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL

Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, den 7. Juni, 1945.

Energetisch-dynamische Herzinsuffizienz als Folge von Hypokaliämie

In Anlehnung an die in der Physiologie geläufige Bezeichnung der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz (GREMELS¹) haben wir² 1943 versucht, diesen Begriff auch in die Klinik einzuführen. Wir bezeichneten damit ein Syndrom, wie es sich im Verlaufe schwerer allgemeiner Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen (Coma diabeticum, hypoglykämischer Schock usw.) einstellen kann und auch bei Zuständen gesehen wird, bei welchen sekundär der Kohlenhydratstoffwechsel im Bereiche der Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen wird (Coma hepaticum, Adrenalinintoxikation, infektiösetoxische Zustände usw.)³. Das Syndrom ist sowohl durch elektrokardiographische, wie hämodynamische Abweichungen charakterisiert. Elektrokardiographisch liegt eine Verlängerung der QT-Dauer vor, hämodynamisch zeigt der vorzeitig auffallende zweite Herzton ein zu frühes Erlahmen der Kontraktionskraft des Ventrikels, also eine *Adynamie des Herzmuskels* an. Elektrokardiographisch unterscheiden sich die Veränderungen von denjenigen einer Hypoxämie sehr eindeutig, so daß wir bei der zugrunde liegenden Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung als Ursache eine Veränderung oder allgemeine Beeinträchtigung in der Verwertung der eigentlichen Energieträger im Herzmuskel, vor allem des Glykogens, vermuteten. Unter Heranziehung der Muskelkontraktionstheorie von VERZÁR ließ sich die QT-Verlängerung — von welcher wir annehmen dürfen, daß sie die Kontraktionsdauer anzeigt — als eine Störung im Aufbau des Kaliumglykogen-Myosin-Symplexes definieren. Nach VERZÁR ist das Myosin nur in der symplexartigen Bindung mit Kalium und Glykogen elongiert, dagegen in ungebundenem Zustand kontrahiert. Ist diese Symplexbildung, welche entsprechend der Theorie von VERZÁR nach jeder Kontraktion des Muskels, also auch nach der Systole, zur Muskelererschaffung notwendig ist, gestört, bzw. verzögert, muß daraus eine Verlängerung der Kontraktionsdauer resultieren. Kontraktionsdauer und Kontraktionskraft gehen aber nicht parallel. Am Herzmuskel pflegt

¹ GREMELS, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 194, 629 (1939/40).

² HEGGLIN, Arch. Kreisl. Forsch. 13, 173 (1943).

³ HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 1104 (1944).

gerade bei verlängerter Kontraktionsdauer die Kontraktionskraft vermindert zu sein, wie der vorzeitige Klappenschluß anzeigt.

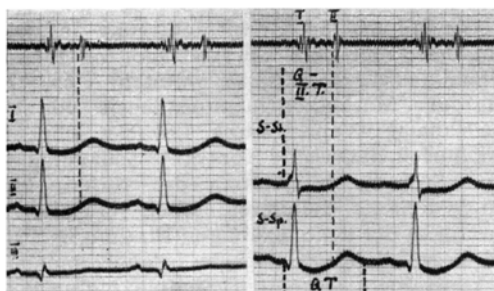
Stimmt die aus der klinischen Elektrokardiographie gewonnene Erfahrung, daß Störungen des Glykogenstoffwechsels des Herzmuskels als Ursache der QT-Verlängerung in Frage kommen, so wären bei den engen Beziehungen zum Kalium im Ablauf der Muskelkontraktion auch bei verändertem Kaliumstoffwechsel ohne weiteres ähnliche Auswirkungen zu erwarten. Besonders die Hypokaliämie müßte geeignet sein, gleichsinnige Auswirkungen hervorzurufen. Tatsächlich sind auch bereits bei der familiären paroxysmalen Lähmung, deren Ursache in einem massiven Kaliumabfall zu suchen ist, QT-Verlängerungen beschrieben worden (JUNG und JANTZ¹ sowie STEWART, HAROLD und SMITH²).

Anhand dreier Beobachtungen läßt sich die theoretisch postulierte Ansicht bestätigen, daß Kaliummangel mit den gleichen Veränderungen im Ekg. und der Herztonfolge einhergeht, wie sie sich bei schweren Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen nachweisen lassen, d.h. *Hypokaliämie ruft das Syndrom der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz hervor.*

Bei allen drei Beobachtungen handelte es sich um Fälle mit schweren gastrointestinalen Störungen, zum Teil mit Erbrechen, zum Teil mit Durchfällen, als deren Folge der Kaliumverlust aufzufassen ist. Parallelität mit hypochlorämischen oder hypochlorämisch-urämischen Erscheinungen, welche bei zwei Fällen zeitweise aus gleicher Ursache vorlagen, bestand nicht. Ein Fall war überhaupt nie hypochlorämisch, der Rest-N immer normal. Diese Mineral-Stoffwechselstörung, welche ebenfalls in Betracht gezogen werden mußte, ließ sich demnach als ursächlicher Faktor ausschließen. Kohlenhydratstoffwechselstörungen konnten in keinem Fall nachgewiesen werden. Der Blutzucker war in allen Beobachtungen normal. Der Kalziumspiegel bewegte sich innerhalb der Grenzen der Norm. *Als einzige gesetzmäßig mit den elektrokardiographischen Abweichungen übereinstimmende Blutserumveränderung konnte die Hypokaliämie nachgewiesen werden.* Die klinische Bedeutung dieses Syndroms ist an anderer Stelle ausführlicher dargestellt³.

Abb. 1. L. H. 1910 ♀

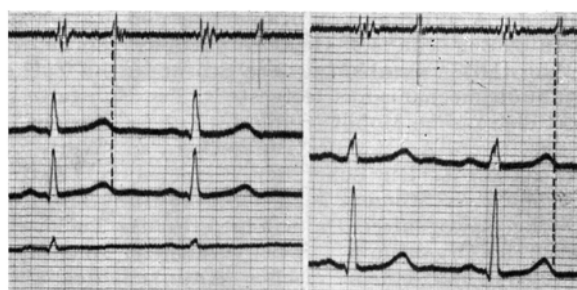
Die Mittelwerte beziehen sich auf die nach der Formel
 $QT = 3,9 \cdot \sqrt{RR}$ errechneten Zahlen⁴



Kalium 13,6 mg % 10. 3. 44

QT verlängert (Mittelwert + 0,132 Sek.)

Q – II Herzton verkürzt (Mittelwert – 0,048 Sek.)

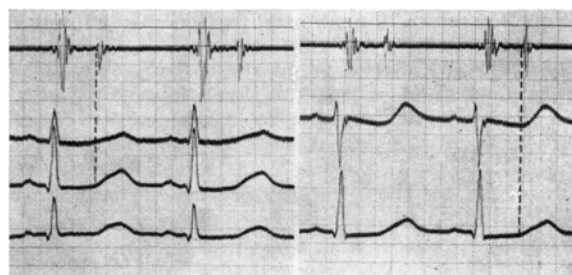


Kalium 15,8 mg %

25. 5. 44

QT leicht verlängert (Mittelwert + 0,058 Sek.)

Q – II Herzton normal (Mittelwert + 0,038 Sek.)

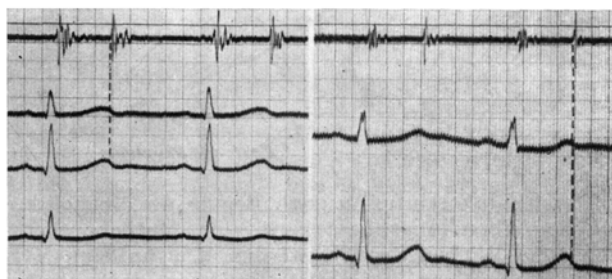


Kalium 9,6 mg %

13. 1. 45

QT stark verlängert (Mittelwert + 0,198 Sek.)

Q – II Herzton verkürzt (Mittelwert – 0,062 Sek.)



Kalium 16,3 mg %

15. 3. 45

QT I. verlängert (Mittelwert + 0,045 Sek.)

Q – II Herzton normal (Mittelwert + 0,015 Sek.)

Zusammenfassend wurde in drei Fällen bei Hypokaliämie das Syndrom der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienzen, welche für schwere Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen charakteristisch ist, nachgewiesen. Die aus der Physiologie bekannten, engen Beziehungen des Kaliums und Glykogens zum Ablauf der Muskelkontraktion können als Ursache betrachtet werden, daß sowohl bei Störungen des Kalium- wie des Glykogenstoffwechsels ein klinisch weitgehend gleichsinniger Einfluß auf die Herzaktion beobachtet wird.

R. HEGGLIN

Medizinische Universitätsklinik, Zürich, den 17. Juni 1945.

Über die 1-Peptidasen des Tuberkelbazillus

Im Gegensatz zu andern Bakteriengruppen¹ haben die 1-Peptidasen der säurefesten Bakterien, im speziellen des Tuberkelbazillus, keine systematische Bearbei-

¹ E. MASCHMANN, Bakterien-Proteasen, Ergebnisse Fermentforschung 9, 155 (1943).

¹ JUNG und JANTZ, Verb. Dtsch. Ges. Kreislauffschg. 12, 217 (1939).

² STEWART und Mitarbeiter, J. amer. med. Sci. 199, 789 (1940).

³ HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 1104 (1944).

⁴ HEGGLIN und HOLZMANN, Z. Klin. Med. 132, 1 (1937).