

## Zusammenfassung

Einige 4-Arylthiosemicarbazide und neue 4-Arylthiosemicarbazone wurden synthetisiert. Bei der Prüfung dieser Substanzen wurde eine beachtliche Hemmungswirkung gegenüber Tuberkelbazillen *in vitro* festgestellt.

## Über die Steuerung des Ionengleichgewichtes zwischen Zellen und umgebender Flüssigkeit beim isolierten Froschherzen

Seit den Untersuchungen von RINGER ist bekannt, dass ein isoliertes Froschherz in isotonischer Lösung mit entsprechenden Konzentrationen von Na, K und Ca ausdauernd und gleichmässig funktioniert. In einer solchen Lösung kann vom isolierten Herzen das für die Funktion notwendige Ionengleichgewicht aufrechterhalten werden.

Werden der Flüssigkeit, mit der das Herz durchspült wird, ein oder mehrere Bestandteile entzogen, so nimmt die Herztätigkeit allmählich ab und schliesslich tritt ein Stillstand der Kammer ein. Weiter wissen wir, dass ein isoliertes Froschherz sich dem Fehlen einzelner Komponenten der Ringerlösung anzupassen vermag<sup>1</sup>. In eigenen Versuchen haben wir die Adaptation an den Entzug von K, Ca und von beiden Ionen zusammen studiert.

Die Anpassung geht folgendermassen vor sich: Wird das Herz bis zum Kammerstillstand mit der unvollständigen Lösung gewaschen, dann ohne Durchspülung 1 ml im Herzen belassen, so stellt sich die spontane Tätigkeit wieder ein. (Abb. 1 zeigt die Verhältnisse für Ca-freie Lösung.)

Wir haben beweisen können, dass die Adaptation ausbleibt, wenn mit einer II.-Stannius-Ligatur Kammer und Vorhof voneinander getrennt und das Herz elektrisch gereizt wird.

Es ist möglich, die Kammertätigkeit mit verschiedenen Reizmethoden anzuregen. Die Reizung kann kontinuierlich oder in verschiedenen Perioden erfolgen; doch kehrt bei fehlender Spontanfunktion die Tätigkeit im unvollständigen Ionenmilieu in keinem Falle zurück. Mit normaler Ringerlösung kann dagegen das Ionengleichgewicht wieder hergestellt werden, worauf das Herz auch bei elektrischer Reizung von neuem zu schlagen beginnt (Abb. 2).

Die Tätigkeit des nach der I. Stannius-Ligatur spontan schlagenden Herzens stellt sich nach Aussetzen der Durchspülung mit unvollständiger Ringerlösung wieder ein. In geringerem Masse besteht diese Adaptation auch bei einem Herz, das nach der Ligatur spontan nicht mehr pulsiert.

Unsere Versuche zeigen, dass der Vorhof, von dem die auslösenden Reize für die Kontraktionen ausgehen, daneben auch das für die Funktion notwendige Ionengleichgewicht zwischen isoliertem Herz und Umgebung aufrechterhält, dass er also den Stoffwechsel des Herzens weitgehend reguliert.

Aus der Analyse des Mechanismus der Adaptation an Lösungen ungünstiger Ionenzusammensetzung ergibt

sich die Folgerung, dass einerseits in der Flüssigkeit, in der die Herztätigkeit erst geschwächt, dann normalisiert wird, andererseits aber auch im Stoffwechsel des Herzens selber Änderungen eintreten müssen.

Ältere Autoren (BOEHM, ARIMA) haben gezeigt, dass fehlende Ionen vom Herzen an die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden. Nach unseren Versuchsergebnissen kann diese Erscheinung allein die Rückkehr der Funktion nicht erklären. Abbildung 3 zeigt, dass bei Ca-Mangel die Adaptation nicht darauf beruht, dass ein positiv inotroper Stoff (zum Beispiel Ca) in ausreichender Menge in die Flüssigkeit gelangt. Wenn die Lösung, in welcher das Herz von neuem andauernd und kräftig schlägt, entfernt und das Organ zweimal mit Ca-freier Lösung gewaschen wird, vermindert sich die Tätigkeit wieder. Auch Durchspülung des Herzens mit jener Flüssigkeit, in welcher die Reaktivierung erfolgte, vermag die Funktion nicht zu verbessern. Weiter ist aus Abbildung 3 zu ersehen, wie bei der Wiederherstellung der Aktivität die umgebende Lösung sich so verändert, dass ein neues Ionengleichgewicht aufrechterhalten wird. Wäre dem nicht so, würde die Funktion bei Zugabe neuer Lösung nicht sofort abgeschwächt. Diese Änderung ist jedoch bloss einer der Faktoren, die zur Erhaltung des neuen Ionengleichgewichtes beitragen. Bei fehlendem K oder K und Ca sind die Verhältnisse dieselben.

Weiter haben wir gesehen, dass ein isoliertes, spontan funktionierendes Froschherz sich nicht nur an das Fehlen, sondern auch an ein Übergewicht von Ionen adaptiert. Diese Anpassung fehlt völlig bei der nach II.-Stannius-Ligatur spontan nicht mehr schlagenden Kammer. Die grosse Adaptationsfähigkeit des Herzens an Schwankungen des K-Gehaltes der Lösung verdient besondere Beachtung. Wird der extrazelluläre K-Spiegel auf das 10–20fache erhöht, so hören die Kontraktionen der Kammer sofort auf. Doch kehrt die spontane Funktion binnen 1–24 h nach Aussetzen der Durchspülungen trotz des riesigen K-Übergewichtes wieder zurück.

Der feinere Mechanismus der Vorgänge, die bei einzeitigem oder gleichzeitigem Entzug von K und Ca die Wiederherstellung der Funktion, die Stoffwechseländerung und die aktive Steuerung des neuen Ionengleichgewichtes ermöglichen, ist einstweilen unbekannt. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Kammerstoffwechsel des spontan funktionierenden, isolierten Froschherzens grundsätzlich verschieden ist vom Stoffwechsel des spontan nichttätigen Froschventrikels. Auf diesen Unterschied weisen auch jene Versuche hin, die ergaben, dass einige positiv inotrope Substanzen (zum Beispiel ATP) an der nach II.-Stannius-Ligatur elektrisch gereizten Froschherzkammer unwirksam sind.

Ausführliche Daten über die Erhaltung und aktive Steuerung des Ionengleichgewichtes zwischen dem isolierten Froschherzen und der umgebenden Flüssigkeit werden in *Acta Physiologica Hungarica* mitgeteilt.

J. KNOLL

*Pharmakologisches Institut der medizinischen Universität Budapest, den 7. Februar 1956.*

## Summary

(1) The isolated frog's heart, repeatedly washed with Ca-free Ringer's solution, stops and, after discontinuing washing, begins to move again in spite of Ca lack. The heart adapts in the same way to the common lack of Ca

<sup>1</sup> R. BOEHM, Arch. exper. Path. Pharm. 75, 230 (1914). – R. ARIMA, Pflügers Arch. 157, 531 (1914).

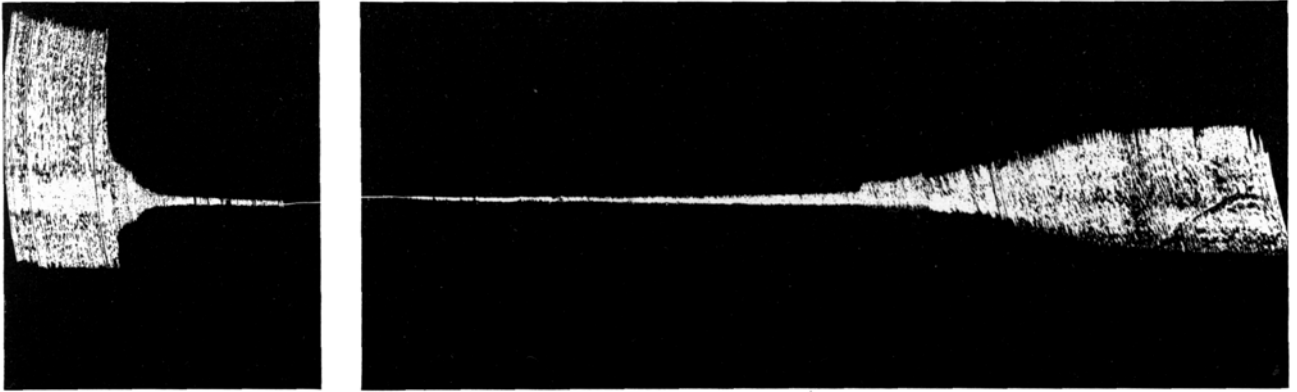


Abb. 1. Spontan funktionierendes isoliertes Froschherz in normaler Ringerlösung. Bei 1 wurde der Kanüleninhalt 30 min lang jede Minute mit 1 ml 0,65% NaCl + 0,0075% KCl enthaltender Lösung ausgetauscht. Beim Unterbruch der Kurve ist ein Abschnitt mit stillstehender Kammer herausgeschnitten worden. Die Kammer begann spontan nach 30 min wieder zu funktionieren und erreichte das in der Abbildung sichtbare Maximum nach  $2\frac{1}{2}$  h.

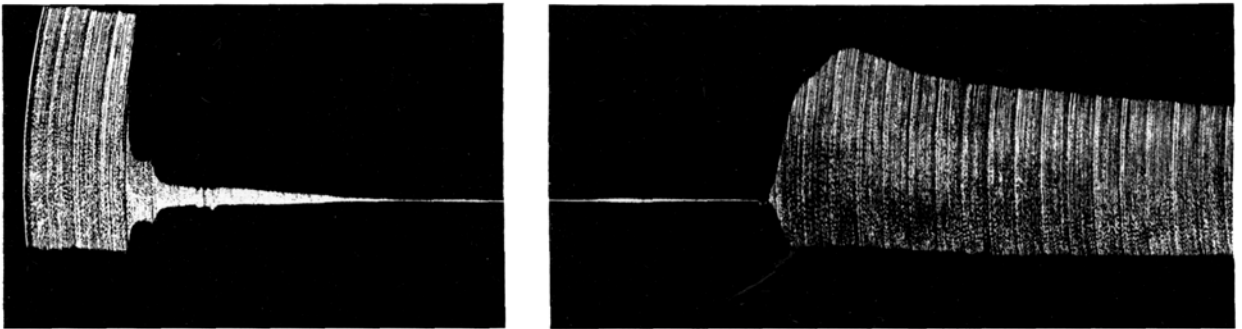


Abb. 2. Nach der II.-Stannius-Ligatur mit elektrischer Reizung funktionierende Froschherzkammer in normaler Ringerlösung. Bei 1 wurde das Herz während 23 min jede min mit 0,65% NaCl und 0,0075% KCl enthaltender Lösung durchspült. Eine 8 h lange Registrierung mit trotz kontinuierlicher elektrischer Reizung stillstehender Kammer ist an der Unterbrechungsstelle der Kurve herausgeschnitten worden. Bei 2 wurde 0,1 ml normale Ringerlösung zugegeben. Bei 3 wurde der Kanüleninhalt entleert und mit normaler Ringerlösung ausgetauscht.

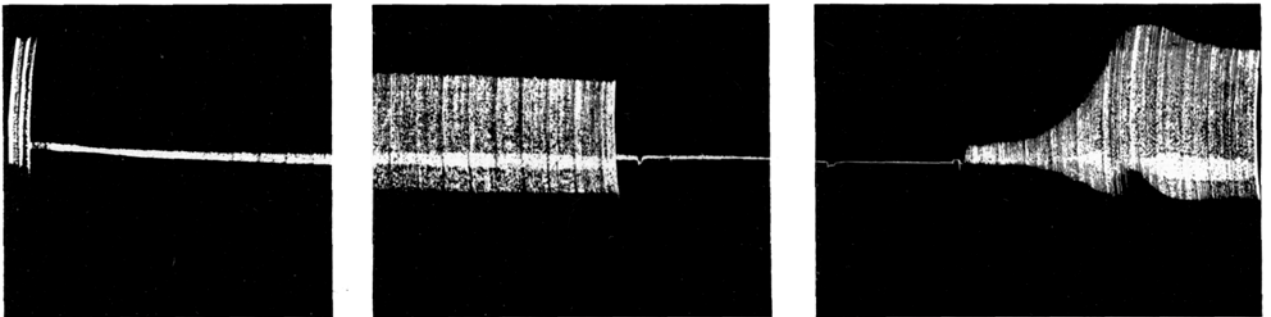


Abb. 3. Spontan funktionierendes Froschherz in normaler Ringerlösung. Bei 1 wurde das Herz mit 0,65%-NaCl- und 0,0075%-KCl-haltiger Lösung dreimal durchspült. Nachher erfolgte spontane Wiederherstellung der Tätigkeit, die das Maximum nach 1 h 50 min erreichte. Bei 2 wurde die Flüssigkeit, in der das Herz kräftig arbeitet (F-Flüssigkeit) entleert und in die Kanüle wieder 0,65% NaCl + 0,0075% KCl enthaltende Lösung gebracht. Nach zweimaligem Durchspülen wurde bei 3 die F-Flüssigkeit wieder in die Kanüle eingefüllt. Nach 30 min wurde bei 4 mit Ca-freier Lösung und bei 5  $15 \mu\text{gCa}^{++}$  zugesetzt.

and K, furthermore to Ringer's solution containing 10–20 times more K than normal.

(2) Adaptation was not observed on isolated ventricle driven with electrical current.

(3) It is concluded that the isolated frog's heart adapts to the ion composition of the surrounding fluid as a whole, and that the auricle plays an essential role in this process.