bare Aufgabe für die schweizerische Wissenschaft und Technik, deren Lösung auch im Auslande grosser Anerkennung sicher sein dürfte.

Literaturverzeichnis

BUSCH: A. f. E. 18, 1927, S. 583.

C. J. DAVISSON a. CALBICK: Phys. Rev. 381 (1931) p. 585.

DE BROGLIE: Ann. Physique 3 (1925) p. 22; Thèses, Paris, Masson & Co. 1924.

DUFOUR: L'Onde Electrique 11. 12. 13. 1922; C. R. 158, 1914.

HAMILTON, W. R.: The Mathematical Papers - Geom. Optics. Cambr. 1931 (in franz. Übers. bei QUETELET, Correspondance Mathémat. et Physique 8 (1834). p. 69—89 u. 200/211).

VILLARD: C. R. 127, 1898; J. de Physique 3e Série, 8, 1899.

ZERNIKE: Ztsch. f. techn. Physik, 16 (11) 1935.

Das Blut und seine Funktion für den Transport und die Verteilung von Wirkstoffen[1]

Von

E. ROTHLIN (Basel)

(Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel)

(Mit 4 Abbildungen im Text)

Wenn ein Arzt eine Injektion unter die Haut, in den Muskel oder in die Bauchhöhle vornimmt, so ist in der Regel nicht eine Wirkung an Ort und Stelle, sondern an anderen Organen beabsichtigt. Dies bedingt die Aufnahme des Injektionsgutes in die Blutbahn. Solange es sich dabei um echt gelöste, niedrig molekulare Körper handelt, macht der Vorgang einer Resorption unseren physikalisch-chemischen Vorstellungen über die Diffusion und Osmose keine Schwierigkeiten. Solche entstehen aber dann, wenn es sich um hochmolekulare oder kolloidal gelöste Substanzen handelt, wie z. B. Eiweisskörper. Tatsächlich treten aber nach subkutaner Injektion von Eiweisslösungen Veränderungen im Blut und an den Organen auf, so dass an einer Resorption des injizierten Eiweisses nicht gezweifelt werden kann. Die Erklärung war solange einfach, als der Blutkreislauf nicht als geschlossenes System betrachtet und direkte humorale Beziehungen zwischen den verschiedenen Organen angenommen wurden.

Erst durch die Arbeiten im 16. und 17. Jahrhundert, so des genialen Künstleranatomen LEONARDO DA VINCI (Quaderni d'anatomia 1489, 1510 und 1511), durch den Forscheranatomen ANDREAS VESALIUS (Fabrica Corporis Humani 1543), welche der Entdeckung des Kreislaufs sehr nahe kamen, dann des spanischen Arztes und Theologen SERVET, der in seinem Werk über die Herstellung des Christentums (1553) den kleinen, bzw. Lungen-

[1]) Nach dem am 27. November 1944 in der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich gehaltenen Vortrag.

kreislauf richtig beschrieben hat, was er in jenem streng dogmatischen, intransigenten Genf Calvins durch den Ketzertod auf dem Scheiterhaufen zu büssen hatte, vor allem durch die klassischen Arbeiten des englischen Arztes und Professors der Anatomie und Chirurgie, WILLIAM HARVEY (Exercitatio anatomica de motu cordis 1616 und 1628), wurde eine Vorstellung des geschlossenen Kreislaufs gegeben, die im wesentlichen mit der heutigen Auffassung übereinstimmt. Für den endgültigen Beweis des geschlossenen Kreislaufsystems fehlte noch der Nachweis der Kapillargefässe, der Verbindung zwischen Arterien und Venen. Diesen Schlußstein setzte vier Jahre nach HARVEYS Tod der hervorragende italienische Forscher MALPIGHI (1661). Durch die Feststellung, dass das Blut in geschlossener Strombahn kreist, entstanden in der Forschung neuartige Probleme in verschiedenster Hinsicht. So die Herkunft der Blutbestandteile, Formelemente und Eiweisskörper, vor allem die Frage, wie sich der Zusammenhang zwischen Blut und den Organen gestaltet.

Das Blut und die Veränderungen seiner Bestandteile einerseits, die Tätigkeit und Regulation der Kreislauforgane, Herz und Gefässe andererseits, haben immer wieder das regste Interesse der medizinischen Forschung in morphologischer, physikalisch-chemischer, chemischer wie physiologischer Hinsicht gefunden. Die Ergebnisse der letzten 100 Jahre zeigen, mit welch erstaunlichen Mitteln der Organismus ausgestattet ist, um den Bedürfnissen der Blutversorgung aller Organe in gesunden und kranken Lebensbedingungen zu genügen. Gerade Zürich war in den letzten Dezennien ein erfolgreiches Zentrum dieser Forschungsrichtung, ich erwähne nur O. NAEGELI, sowie W. R. HESS und ihre Schulen. Trotzdem das Blut sozusagen in einem geschlossenen Transportsystem kreist, erreicht es jedes Organ, ja jede einzelne Zelle, um sie mit den nötigen Nahrungsbestandteilen für den Stoffwechsel zu versehen und um andererseits die Abbauprodukte des Stoffwechsels, die schädlichen und nicht mehr verwertbaren Schlacken den Ausscheidungsorganen zuzuführen. Durch das Blut stehen aber auch alle Organe untereinander im engsten Kontakt und können sich durch ihre spezifischen Stoffwechselprodukte gegenseitig beeinflussen. Der Ort des Kontaktes zwischen Blut und Organen ist das Kapillarsystem, jene feinen Haargefässe von 7—8 μ Durchmesser und einer maximalen Länge von 1 mm, die in Form eines Kapillarnetzes das Verbindungsstück zwischen den kleinsten Arterien und den kleinsten Venen darstellen. An diesem Kapillarnetz spielt sich der Stoffaustausch zwischen Blut und Organen ab, es ist das eigentliche Betriebsstück des Kreislaufsystems, während Herz, Arterien und Venen als eigentliches Transportsystem für die richtige Verteilung des Blutes an alle Organe, und zwar für die verschiedensten Anforderungen sorgen. Etwa 4—5 Liter Blut kreisen beim Erwachsenen bei völliger Ruhe im Herzgefäßsystem, die Umlaufzeit dieser Menge beträgt ca. ¾ Sekunden. Die Strömungsgeschwindigkeit wechselt stark, sie ist in der grossen Schlagader, der Aorta, ca. 400 mal grösser als in den Kapillaren, wo sie pro Sekunde nur Bruchteile eines Millimeters beträgt. Der Blutdruck sinkt von der Aorta mit 120 mm Hg bis zum Kapillargebiet auf durchschnittlich 20 mm Hg infolge der Erweiterung der Blutstrombahn, bzw. des Gesamtquerschnittes der Gefässe. Die Gefässwandoberfläche erreicht ihr Maximum im Kapillargebiet, um dann in den Venen, die das Blut zum Herzen zurückführen, wie-

der kleiner zu werden. So erreicht allein in der Leber die Oberfläche der Kapillaren die Ausdehnung von 400 m^2. KROGH hat berechnet, dass 1 cm^3 Blut im Kapillargebiet auf eine Filtrationsfläche von 7300 cm^2 beim Pferd, 5600 cm^2 beim Hund und 2700 cm^2 beim Frosch ausgebreitet ist.

Das Blut und seine Transportfunktion

Das Blut weist eine äusserst komplexe Zusammensetzung von zellulären Elementen, kolloidgelösten Eiweisskörpern sowie von organischen und anorganischen, echt gelösten Stoffen in wässerigem Milieu auf. Unsere Betrachtung beschränkt sich auf jene Blutbestandteile, welche für den Transport von exogenen — dem Blut von aussen zugeführten — und endogenen — dem Blut vom Gewebe abgegebenen — Stoffen in Frage kommen. Es sind dies die roten Blutkörperchen, welche den Blutfarbstoff (Haemoglobin) enthalten sowie die Bluteiweisskörper Albumin und Globulin mit 7—8 %. In den 5 Litern Blut des erwachsenen Menschen finden sich 25 Billionen rote Blutkörperchen, 200 g fein verteiltes Albumin und 175 g gröber verteiltes Globulin. Es ist bekannt, dass gewisse Stoffe mit dem Haemoglobin der roten Blutkörperchen, oder mit den Eiweisskörpern Albumin und Globulin Bindungen eingehen und in dieser gebundenen Form im Blut kreisen. Blutkörperchen, bzw. die Eiweißstoffe übernehmen somit, wie BENNHOLD sagt, die Funktion eines Vehikels. Es stellt sich für uns die Frage, inwieweit wir solchen Vehikelfunktionen für den Transport von bestimmten Stoffen eine biologische Bedeutung beimessen dürfen. Werden die gebundenen Stoffe im eigentlichen Betriebsstück, im Kapillargebiet des Gefäßsystems, wo der Stoffaustausch zwischen Blut und Organen stattfindet, abgehängt und gelangen sie in der gebundenen Form an den Wirkungsort? Es lässt sich denken, dass auf diese Weise eine spezifische oder «gezielte» Vehikelfunktion zustande kommt, d. h. dass ein bestimmter Wirkstoff nur vermittels der Bindung an ein Bluteiweissvehikel sein Erfolgsorgan, die Zelle, erreicht.

Das klassische Beispiel einer Vehikelfunktion ist der Sauerstoff (O_2)-Transport durch den Blutfarbstoff vom Ort der Aufnahme (Lunge) zum Ort des Verbrauchs (Gewebe). Das im Blutfarbstoff enthaltene zweiwertige Eisenatom bindet mit einer Neben- oder Restvalenz den molekularen O_2. Bei Sättigung des Blutes mit O_2 sind 98 % an das Haemoglobin gebunden, und nur 1,5—2 % O_2 sind physikalisch in der Blutflüssigkeit gelöst. Zwischen dem gelösten und dem gebundenen O_2 besteht ein Gleichgewichtszustand. Die nebenstehende Abb. 1 gibt die prozentuale O_2-Sättigung (Ordinate) des Haemoglobins für den Menschen und den Frosch bei verschiedener Temperatur und bei verschiedenem O_2-Druck (Abszisse) wieder. Sie stellt den allgemeinen Kurventypus von Adsorptionsvorgängen dar. Die Grösse der O_2-Aufnahme ist eine Funktion der O_2-Spannung. Bei kleinen Konzentrationen (bzw. Spannung) ist die Adsorption relativ viel stärker als bei grossen Konzentrationen. Die 25 Billionen roten Blutkörperchen, mit einer Gesamtoberfläche von 3200 m^2, bringen den O_2 in das kapillare Betriebsstück, wo ent-

sprechend dem geringeren O_2-Druck die lockere O_2-Bindung gelöst wird und O_2 durch die Kapillarwand in das Gewebe diffundiert. Die Vehikelfunktion des Haemoglobins für den O_2 vollzieht sich somit innerhalb der geschlossenen Strombahn. Mit dem Erreichen der Kapillarwandung ist die Vehikelfunktion des Blutfarbstoffes für den O_2 abgeschlossen, denn diese ist für die roten Blutkörperchen und für das Haemoglobin normalerweise undurchlässig.

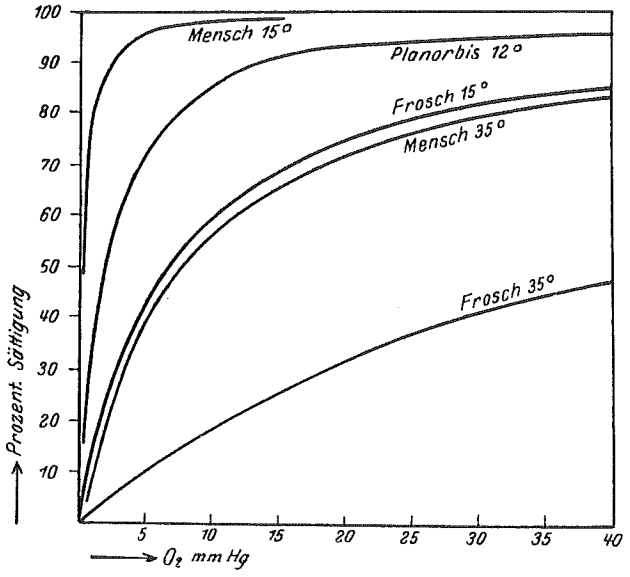


Abb. 1

Anders liegen die Verhältnisse für den Transport der weissen Blutkörperchen. Diese sind befähigt, auch unter normalen Verhältnissen die Blutbahn zu verlassen und sind damit auch in der Lage, Stoffe, die sie eventuell im Blut oder anderen Geweben aufgenommen haben, an bestimmte Orte zu transportieren. Wir möchten uns heute nicht weiter mit dieser sehr wichtigen Frage der Transportfunktion der weissen Blutkörperchen befassen, obwohl sie grösstes Interesse verdient. Hingegen verfolgen wir die Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper Albumine und Globuline. In dieser Hinsicht ist eine grosse Reihe von Substanzen untersucht worden. Hier einige Beispiele von Substanzen, welche an Eiweisskörper des Serums gebunden werden: a) für den Organismus heimische Stoffe: Wasser, Calcium, Magnesium, Eisen, Bilirubin, Gallensäuren, Harnsäure, gewisse Hormone und Vitamine etc.; b) für den Organismus Fremdstoffe: saure und basische Farbstoffe, Salicylsäure, Pyramidon, Evipan, Atropin, Chinin, Atebrin usw.

Für den Nachweis der Bindung eines Stoffes an die Serumeiweisskörper sind verschiedene Methoden in Anwendung: Diffusion, Dialyse, Kompensations- und Elektrodialyse, Kataphorese, d. h. das Wandern von Stoffen im elektrischen Feld, die Ultrafiltration und schliesslich der biologische Ver-

such, wobei die Wirksamkeit einer aktiven Substanz das eine Mal in einer eiweissfreien, das andere Mal in einer eiweisshaltigen Nährlösung untersucht wird.

BENNHOLD, der sich sehr eingehend mit dem Problem der Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper beschäftigte, hat bei Diffusionsversuchen von Farbstoffen in Gelatine-Gallerte folgendes beobachtet: a) grob dispergierte Farbstoffe, die in wässriger Lösung nicht oder kaum diffundieren, dringen, wenn sie mit Bluteiweiss versetzt werden, in die Gelatine-Gallerte ein, er nennt dies den «embatischen» Effekt; b) fein dispergierte Farbstoffe, die in wässriger Lösung relativ rasch und stark in die Gelatine-Gallerte diffundieren, tun dies auch, wenn die Lösung gleichzeitig Serumeiweisskörper enthält; aber, vorausgesetzt, dass die Konzentration nicht zu hoch ist, geht die Diffusion langsamer und weniger weit vor sich. Daraus ergibt sich, dass einerseits an sich nicht diffusible Farbstoffe an Eiweiss gebunden diffundieren, andererseits wird die Diffusion von gut diffusiblen Farbstoffen durch Eiweißstoffe gebremst; beide Erscheinungen lassen sich damit erklären, dass die Eiweisskörper die Farbstoffe binden und für sie als Vehikel funktionieren. BENNHOLD schliesst aus dieser «Uniformierung des Diffusionsvermögens» grob und fein dispergierter Farbstoffe durch Zusatz von Serum-Eiweisskörpern auf eine erstaunliche Fähigkeit des Serums, welches die Aufgabe hat, alle in die Blutbahn gelangenden Stoffe in ihren physikalischen Eigenschaften nicht zügellos walten zu lassen, sondern diese abzudämpfen und in den Organismus einzugliedern. Er sieht darin eine allgemeine Vehikelfunktion der Serum-Eiweisskörper, die in besonderen Fällen sich als gezielter Transport auswirken kann.

Wir haben mit einigen Stoffen exogener und endogener Herkunft Versuche über die Bindung durch Bluteiweisskörper unternommen und dabei die Ultrafiltration und vor allem den biologischen Versuch als Nachweismethode angewendet.

1. V i t a m i n C. Man hat beobachtet, dass Vitamin C am isolierten Uterus des Meerschweinchens eine recht kräftige Kontraktion auslöst und die Tätigkeit des isolierten Froschherzens erhöht. In einem ganz anderen Zusammenhang hatte ich im Versuch in vivo, also am Ganztier in Narkose, Vitamin C auf den Uterus des Kaninchens zu untersuchen und keine solche Wirkung beobachten können. Der Unterschied der Vitamin-C-Wirkung in vitro und in vivo veranlasste eine Nachprüfung. Dabei stellte sich heraus, dass Vitamin C am isolierten Uterus des Meerschweinchens wie auch am isolierten Froschherzen in künstlicher Nährlösung (Ringer), in Dosen von 1 : 10 000—100 000 tatsächlich eine fördernde Wirkung auslöst; hingegen bleibt diese Wirkung an demselben Testobjekt aus, wenn der Versuch statt in Ringerlösung in Blutserum oder durch Heparin ungerinnbar gemachtem Blut durchgeführt wird. Die Eiweisskörper des Blutes besitzen somit die Fähigkeit, die in Ringer vorhandene fördernde Wirkung des Vitamins C vollständig zu hemmen. Hier liegt ein typisches Bei-

spiel einer Hemmung des physiologisch wichtigen Wirkstoffes durch Serumeiweisskörper vor.

2. Adrenalin ist das Hormon des Markes der Nebennieren und hat als chemischer Regulator vegetativer Funktionen eine ausserordentlich wichtige physiologische Bedeutung. Adrenalin ist ein Brenzkatechin-Derivat und wird in Gegenwart von O_2 und besonders bei alkalischem pH rasch oxydiert. Man führt darauf die relativ flüchtige Wirkung des Adrenalins zurück. Vor gut 20 Jahren hatte ich in diesem Kreise Gelegenheit, zu zeigen, dass Adrenalin in künstlicher Nährsalzlösung rascher zerstört wird als in Blutserum oder Blut. Die Haltbarkeit in letzterem dauert 3 mal länger als in Ringer. Ich habe damals die bessere Haltbarkeit in Serum entsprechend der damaligen Auffassung über die physikalischen Eigenschaften von Kolloiden als direkte Schutzwirkung durch die Bluteiweisskörper betrachtet, d. h. letztere bilden gewissermassen eine schützende Hülle um das Adrenalin. Dies ist aber kaum richtig, denn der Ultrafiltrationsversuch von Blutserum plus Adrenalin ergibt ein Ultrafiltrat, das genau dieselbe Menge Adrenalin enthält wie der Serumrückstand. Wenn somit Adrenalin überhaupt mit den Eiweisskörpern des Blutserums eine Adsorptionsbindung eingeht, so ist diese so locker, dass sie durch den Ultrafiltrationsdruck, bzw. —Sog vollständig gelöst wird. Somit wird Adrenalin durch Bluteiweiss nicht messbar gebunden. Setzt man Adrenalin dem Ultrafiltrat zu, so wird es gleich rasch zerstört wie in Ringerlösung. Somit kann die Ursache der Schutzwirkung nicht im Ultrafiltrat sein. Diese muss daher auf andere Ursachen zurückgeführt werden. Das Nächstliegende ist, diese Schutzwirkung im sog. Oxydo-Reduktionspotential des Blutes zu suchen. Dabei handelt es sich um sehr leicht oxydierbare Körper, wie das Vitamin C, Vitamin B_2, Glutathion und Cystein. Die Wirkung dieser reduzierend wirkenden Stoffe muss aber in irgendeiner Weise mit den Bluteiweisskörpern zusammenhängen, denn der Adrenalin-Schutz besteht ja nur im Blut oder Blutserum, nicht aber im Ultrafiltrat. Der Adrenalin-Schutz im Blut kann auf jeden Fall nicht einfach auf eine Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper zurückgeführt werden. Dies ergibt sich schon aus der guten Ultrafiltrierbarkeit. Wenn oben gesagt wurde, die Adrenalinwirkung im Organismus sei flüchtig, so hängt das mit dem Vorkommen einer Aminooxydase in den Geweben zusammen, welche das Adrenalin oxydiert. Dieses Ferment fehlt aber im Blut.

3. Ergotamin. Die Wirkung der hoch-molekularen Mutterkornalkaloide wie Ergotamin auf den Uterus und auf die vegetativen Funktionen ist gekennzeichnet einerseits durch eine relativ lange Latenzzeit und anderseits durch eine sehr langanhaltende Wirkung. Diese charakteristische Wirkungsweise lässt vermuten, dass zwischen Alkaloid und Bluteiweisskörpern chemische Beziehungen im Sinne einer Adsorption bestehen. Ultrafiltrationsversuche mit Ergotamin in Ringer und in Serum haben eine starke Adsorption des Ergotamins an das Kollodium-Ultrafilter ergeben. Nach Absättigung des Filters durch entsprechend langen Vorlauf enthal-

ten die Ultrafiltratfraktionen der Ringer-Alkaloid-Lösung ca. die Hälfte, der Filterrückstand gleichviel Alkaloid wie die Stammlösung. Bei der Ultrafiltration des Alkaloids im Serum geht praktisch kein Alkaloid durch das Ultrafilter. Im Filterrückstand hingegen ist die Konzentration 2 mal grösser als jene der Stammlösung. Dies spricht für eine Adsorption des Alkaloids an Serumeiweiss. Diese Adsorptionsbindung scheint aber doch recht locker zu sein, denn der biologische Versuch der Adrenalin-Hemmung durch Ergotamin am isolierten Kaninchenuterus in Ringer und in Serum durchgeführt, erfordert praktisch dieselbe Menge Alkaloid für die Adrenalin-Hemmung. Die aus dem Wirkungscharakter der Alkaloide geschlossene Bindung durch Bluteiweisskörper trifft nur in beschränktem Masse zu. Auffallender ist die starke Adsorption an der Kollodium-Membran des Ultrafilters, was auf eine verzögerte Durchwanderung durch die Kapillarwand hindeutet und Anhaltspunkt für die relativ lange Latenzzeit und lange Haftung am Wirkungsort gibt.

4. Calcium ist ein bekanntes Beispiel für die Adsorption anorganischer Stoffe durch Serumeiweisskörper. Im Blut sind total 10—11 mg% Calcium in stabiler Lösung vorhanden. Entsprechend der im Serum vorhandenen Lösungsprodukte $CaCO_3$ und $Ca_3(PO_4)_2$ lässt sich aber nur eine Konzentration von maximal 2,6 % ionisiertem Ca berechnen. Elektrometrische Untersuchungen ergeben Potentiale, die einer Ca-Konzentration von nur 2 mg% entsprechen. Somit übersteigt der Gesamt-Calcium-Gehalt des Blutes den ionisierten Anteil um das 5fache, und dafür müssen besondere Löslichkeitsfaktoren angenommen werden. Von den total 10 mg% sind nur 4—5 mg% ultrafiltrabel; da nur 2 mg% ionisiert sind, müssen 3—4 mg% des ultrafiltrablen Ca in anderer Form vorliegen. KLINKE nimmt auf Grund der Wanderungsrichtung an, dass mehr als die Hälfte des ultrafiltrablen Ca als komplexes Ca-Salz vorliegt. Von dem nicht ultrafiltrablen Ca-Anteil in der Menge von 4—5 mg% nimmt er eine relativ feste Bindung und für das ultrafiltrable komplexe Ca-Salz eine lockere Bindung an die Bluteiweisskörper an. BENNHOLD vergleicht die Bindung des Ca an die Albumine des Blutes mit der Vehikelfunktion des Haemoglobins für den O_2. Für uns stellte sich die Frage, inwieweit sich die Auffassung über die lokkere und die feste Bindung des nicht ionisierten Ca an das Bluteiweiss stützen lässt. Zu diesem Zwecke war es notwendig, die Serum-Eiweiss-Konzentration während des Ultrafiltrationsversuchs konstant zu halten. Dies wurde dadurch erreicht, dass die durch Ultrafiltration entzogene Menge Flüssigkeit durch 0,9 % NaCl ersetzt wurde. So gelingt es, bei einer Versuchstemperatur von 3° C nach Zufuhr einer 6,5fachen Menge von 0,9 % NaCl-Lösung das Serum innerhalb 24 Stunden vollständig Ca-frei zu machen; d. h. es wird durch diesen Auswaschprozess das gesamte Ca des Serums ultrafiltrierbar, bzw. die Ca-Bindung zum Eiweiss gelöst. Wird der Versuch bei 36° C durchgeführt (Abb. 2), so genügt eine 4,5malige Auswaschung des Serums, und die Dauer beträgt nur 6—7 Stunden. Wenn wir das durch Auswaschen völlig Ca-freie ultrafiltrierte

Serum durch Zusatz entsprechender Mengen $CaCl_2$ auf den ursprünglichen Ca-Gehalt regenerieren und wieder ultrafiltrieren, so verläuft die Auswaschprozedur qualitativ gleich, aber etwas rascher. Bei 36° C ist nur ein dreifaches Auswaschen mit NaCl erforderlich, und die Versuchsdauer beträgt 5—6 Stunden.

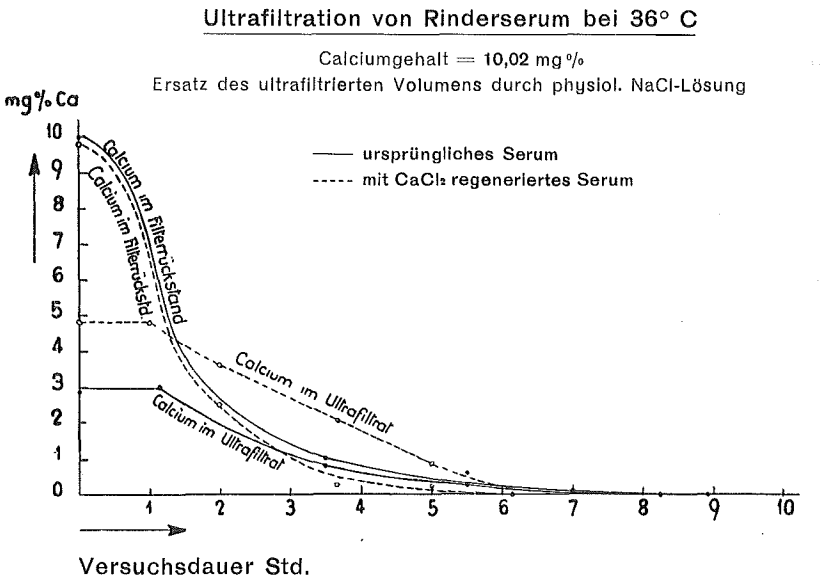


Abb. 2

Aus diesen Resultaten können wir schliessen, dass nicht nur das sog. locker gebundene Calcium, sondern unter geeigneten Versuchsbedingungen alles durch Bluteiweisskörper gebundene Calcium ultrafiltrierbar ist. Es ist nur so, wie das der Kurvenverlauf der Ultrafiltration zeigt, dass die Elution der kleinsten Ca-Mengen aus dem Serum sehr langsam vor sich geht, bzw. eine relativ grosse Menge Elutionslösung benötigt. Aber gerade dieses Verhalten ist für die Adsorptionserscheinung charakteristisch: je geringer die Konzentration, um so stärker die Bindung, wie im Beispiel der O_2-Bindungskurve an Haemoglobin dargestellt ist. Physiologisch betrachtet, liegt folgende Situation vor: Im Blut besteht zwischen echt gelöstem und gebundenem Calcium ein Gleichgewichtszustand; nimmt der erstere Anteil ab, so wird ein entsprechender Anteil des gebundenen Ca frei, m. a. Worten, unter normaler Bindungsfähigkeit und normalem Eiweissgehalt des Serums besteht in der Bindungsart zwischen sog. lockerem, ultrafiltrablem und festgebundenem, nicht ultrafiltrablem Ca-Anteil kein prinzipieller Unterschied. Das an Eiweiss gebundene Calcium stellt gewissermassen für das Blut eine Ca-Reserve dar, die dann in Anspruch genommen wird, wenn der ionisierte Anteil aus diesem oder jenem Grunde eine Abnahme erfährt. Ansätze für solche

Untersuchungen unter pathologischen Verhältnissen sind von PINKUS, LIU, HERTZ bei der Ca-Stoffwechselstörung der Tetanie wahrscheinlich gemacht. In bezug auf die Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper für das Calcium ergeben sich dieselben Überlegungen wie für den O_2-Haemoglobin-Transport, d. h. die Eiweissbindung gestattet eine Anreicherung von Ca im Blut in einer Menge, wie das ohne Eiweisskörper nicht möglich ist. Die direkte Vehikelfunktion bleibt aber auch hier auf die geschlossene Blutstrombahn beschränkt.

5. Glykoside. Damit gelangen wir zum fünften Beispiel unserer Betrachtung der Vehikelfunktion des Blutes. Wird die letale Dosis eines herzwirksamen Glykosids einem frei schlagenden Froschherzen in der üblichen Weise in künstlicher Nährlösung verabreicht, so kommt es nach relativ langer Latenzzeit zu einer vorübergehenden Verbesserung der Herztätigkeit, es folgt Arrhythmie, Zunahme des systolischen Tonus, und schliesslich steht das Herz in systolischem Zustand still. 1929 haben wir beobachtet, dass Scillaren in Blutserum eine geringere Wirkung hat als in Ringer, also die Glykosidwirkung durch Serum hemmend beeinflusst wird. Diese Erscheinung ist dann vor allem von HOEKSTRA, LENDLE und seinen Schülern bearbeitet worden. HOEKSTRA kam zum bemerkenswerten Schluss, dass arteigenes Serum bei Versuchen an Frosch und Kaninchen die Digitoxin-Wirkung nicht, artfremdes Serum hingegen stark hemmt. LENDLE et al. haben diese Untersuchungen auf eine Reihe Glykoside ausgedehnt und zwischen den einzelnen Glykosiden in Hinsicht der Eiweissbindung wesentliche Unterschiede nachgewiesen. Mit Herrn E. SUTER haben wir diese Frage in systematischen Untersuchungen aufgenommen und gelangten zu folgenden Resultaten.

1. Rinderblutserum hemmt die Wirkung der einzelnen Glykoside in sehr verschiedenem Ausmasse. Die Abb. 3 gibt den Vergleich der Glykosid-Wirkung für Ringer und Rinderserum wieder. Wir können 3 Gruppen von Glykosiden unterscheiden:
   a) Glykoside, welche praktisch nicht gebunden werden (Digilanid C, k-Strophanthosid);
   b) Glykoside, welche mittelstark gebunden werden (Digilanid B, Purpureaglykosid B, Scillaren A);
   c) Glykoside, welche stark gebunden werden (Digilanid A, Purpureaglykosid A, Digitoxin).

   Blutserum der Katze und des Kaninchens haben gleiches Glykosidbindungsvermögen wie Rinderserum. Serum und Vollblut des Menschen, am Froschherzen geprüft, haben das stärkste Glykosidbindungsvermögen aller untersuchten Sera.
2. Zwischen arteigenem und artfremdem Serum besteht kein prinzipieller Unterschied, wie dies die Versuche der Abb. 4 für Scillaren A illustrieren. Denn um den Herzstillstand am Froschherzen in derselben Zeit zu erreichen, muss auch im Froschserum die 4fach stärkere Glykosid-Konzentration vorhanden sein als in Ringerlösung.

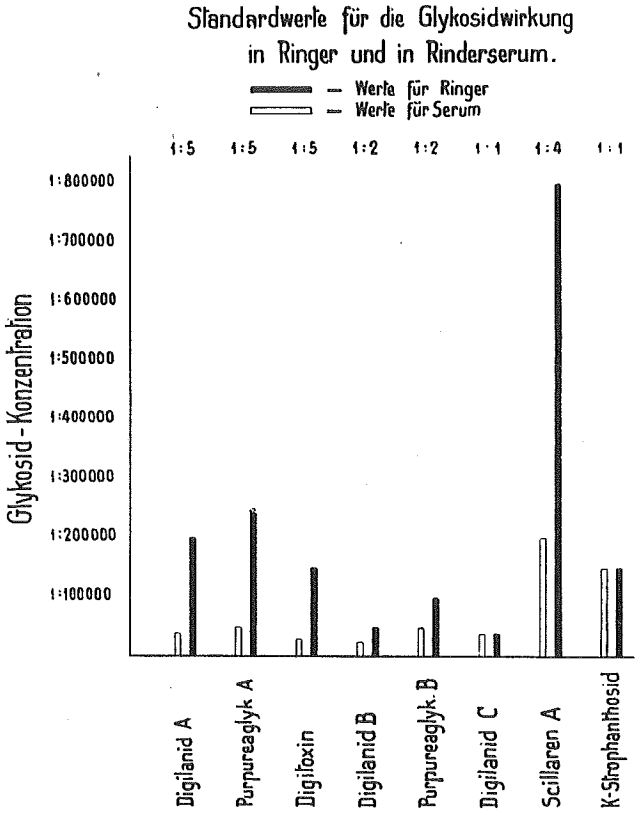


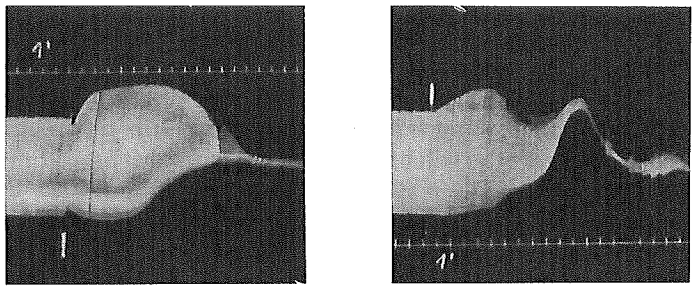
Abb. 3

3. Untersuchungen mit aus Serum hergestelltem Albumin ergeben eine ebenso starke Bindung der Glykoside wie Serum, es ist somit die Albuminfraktion des Blutserums, welche die Glykosidhemmung bedingt.
4. Ultrafiltrationsversuche haben die Resultate des biologischen Versuchs voll und ganz bestätigt. Die Glykosidkonzentration im Ultrafiltrat ist kleiner als jene der ursprünglichen Serum-Glykosidkonzentration, und jene im Filterrückstand ist grösser als in der Ausgangslösung. Die Glykosidbindung durch Serumeiweisskörper ist stärker als der angewandte Filtrationsdruck.

Soweit die wichtigsten Versuchsergebnisse, und nun ihre Deutung. Dafür sind zwei Feststellungen bemerkenswert:

1. Es handelt sich um eine für Sera aller Tierarten gültige Eigenschaft. Auch artfremdes und arteigenes Serum verhalten sich gleich.
2. Zwischen den einzelnen Glykosiden bestehen unerwartet grosse Unterschiede, indem gewisse Vertreter praktisch nicht messbar, andere mittelstark und wieder andere sehr stark durch das Serum-Albumin gebunden werden.

Versuche am isol. Froschherzen



Scillaren A
in Froschserum 1 : 200 000 in Ringer 1 : 800 000
Abb. 4

Hier liegt ein Beispiel der Vehikelfunktion der Serumeiweisskörper vor, an dem jene Fragen am besten untersucht und diskutiert werden können, die vom physiologischen und pharmako-therapeutischen Standpunkt aus Bedeutung haben.

Wir nehmen erst Stellung zur Frage des quantitativen Ausmasses der Glykosidbindung. In dieser Hinsicht bestehen ausserordentlich grosse Unterschiede, vom Fehlen einer Bindung bis zur 10fach stärkeren Dosis in Serum, bzw. Blut, um denselben Effekt wie in Ringerlösung zu erzielen. Berechnet man die maximale Glykosidbindung durch Albumin, so ergibt sich, dass 1 mg Albumin — das mit 4% im Serum angenommen wird — 1 γ Digilanid A oder 1 γ Digitoxin bindet, bzw. $10\,000\,000 \times 10^6$ Moleküle Serumalbumin binden $600\,000 \times 10^9$ Moleküle Glykosid. Dass diese Bindungsverhältnisse nicht nur am Froschherzen, sondern auch bei der Katze zutreffen, haben wir durch neuere Untersuchungen festgestellt.

Wir prüften dies durch den Vergleich der Glykosidkonzentration, die notwendig ist, um bei der Katze in vivo und am frei schlagenden, mit Glykosid-Ringer-Lösung durchströmten Katzenherzen den Herzstillstand innerhalb derselben Zeit herbeizuführen. Bei i. v. Infusion von 1 cc/Min. 1 : 50 000 Digilanid C am Ganztier steht das Herz durchschnittlich nach 28 Min./2 kg Tier still. Am frei schlagenden Herzen tritt der Stillstand bei einer Konzentration von 1 : 1 000 000 ebenfalls in 28 Min. ein. Der Glykosid-Verbrauch für Digilanid C am Ganztier beträgt 0.280 mg/kg. Für Digilanid A werden unter denselben Bedingungen 0.380 mg/kg benötigt, der Herzstillstand tritt nach durchschnittlich 40 Min./2 kg ein. Die entsprechende Glykosid-Konzentration für Digilanid A am frei schlagenden Herzen wäre 1 : 1 330 000, aber bei dieser Konzentration steht das Herz schon nach 7 Min. still, und erst die Konzentration von 1 : 15 000 000 entspricht der gesuchten Stillstandszeit von 40 Min. Somit erweist sich Digilanid A im Vergleich zum Digilanid C am frei schlagenden Katzenherzen rund 12mal wirksamer.

Wir können daraus schliessen, dass von Digilanid A beim Katzenversuch am Ganztier wegen der starken Bindung durch die Bluteiweisskörper viel mehr Glykosid notwendig ist als im Versuch mit Ringerlösung. Ganz analog wie Digilanid A verhält sich das Digitoxin, während Strophosid wie Digilanid C vom Serum nicht gebunden wird. Das am Tierherzen nachgewiesene, sehr starke Glykosidbindungsvermögen des Blutes vom Menschen berechtigt

die Auffassung, beim Menschen analoge Verhältnisse anzunehmen. Unter dieser Annahme kommt man zum Schluss, dass, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, vorerst das Glykosidbindungsvermögen des Blutalbumins erschöpft werden muss, erst dann wird jene Glykosidkonzentration mit nicht gebundenem Glykosid erreicht, welche am Herzen eine Wirkung auszuüben imstande ist. Diese Auffassung trifft dann zu, wenn nur das nicht gebundene Glykosid den Herzmuskel erreicht, worauf wir zu sprechen kommen.

Wie ist die Art der Glykosid-Bindung? Vorerst wird man sich fragen, ob es sich tatsächlich um eine Bindung und nicht um eine Zerstörung des Glykosids durch das Blut handelt. Das kann man mit Sicherheit ausschliessen, besonders für die relativ kurze Dauer der Versuche. Wir haben uns auch davon überzeugt, dass eine Zerstörung selbst nach vielen Stunden in messbarer Weise im Blut nicht eintritt.

Wird z. B. Digilanid A in Blutserum in zunehmenden Konzentrationen am Froschherzen auf seine Wirkung geprüft, so ergibt sich, dass die ersten Dosen, trotzdem sie stärker sind als in Ringerlösung, vollständig gebunden werden, bzw. nicht zur Wirkung gelangen. Erst bei höheren Glykosid-Konzentrationen kommt es zu einem endlichen und immer rascheren Stillstand. Dieses Verhalten entspricht den Verhältnissen des Adsorptionsvorganges, d. h. bei kleinen Glykosidkonzentrationen ist die Adsorption relativ stärker als bei grossen Konzentrationen.

Suchen wir nach einer struktur-chemischen Ursache für die adsorptive Glykosidbindung, dann wirkt sich die Tatsache der grossen Unterschiede in der Adsorptionsfähigkeit der einzelnen Glykoside störend aus. Wäre die Bindung aller Glykoside einigermassen gleich gross, dann könnte eine gemeinsame Ursache leichter gefunden werden. Bemerkenswert und aufschlussreich ist das Verhalten der drei Digilanide A, B und C; A wird stark, B mittel und C praktisch nicht gebunden. Nun unterscheiden sich die drei Glykoside nur dadurch, dass ihre Aglukone verschieden sind. Das Aglukon des Digilanid A ist das Digitoxigenin, dasjenige des Digilanid B das Gitoxigenin und jenes des Digilanid C das Digoxigenin. Der Vergleich der Struktur der Aglukone Digilanid A und C, den beiden Extremen in bezug auf die Bindungsfähigkeit durch Serumalbumin, ergibt aber, dass dem Digitoxigenin zwei OH-Gruppen in Stellung C_3 und C_{14} und dem Digoxigenin drei OH-Gruppen in Stellung C_3, C_{12} und C_{14} zukommen, also ist Digilanid C nur durch die OH-Gruppe in Stellung C_{12} vom Digilanid A verschieden; sowohl das übrige Kerngerüst, Cyclopentanoperhydrophenanthren, wie die Lacton-, die Zucker- und Acetyl-Seitengruppen sind in beiden Fällen identisch. Es scheint daher zwingend, anzunehmen, dass diese Differenz einer OH-Gruppe in der Stellung C_{12} für das verschiedene Verhalten der beiden Glykoside verantwortlich zu machen ist. Dafür spricht auch, dass Digilanid A, Purpureaglykosid A und Digitoxin mit demselben Kerngerüst (Aglukon), aber verschiedenen Seitengruppen in gleichem Ausmasse vom Serumalbumin gebunden werden, und Digilanid B, Purpureaglykosid B und Gitoxin mit demselben Kerngerüst und verschiedenen Seitenketten ebenfalls unter sich eine gleich starke Bindung erfahren, aber schwächer als die erstgenannten Glykoside.

Versuchen wir nun diese Glykosidbindung durch Serumalbumin in ihrer Bedeutung als Vehikelfunktion zu erfassen, so erhebt sich die grundsätzliche Frage: handelt es sich um eine unspezifische Adsorptionserscheinung oder liegt eine spezifische Adsorptionsbindung mit gezielter Vehikelfunktion vor? Es gibt bestimmte Eiweißstoffe, die sich mit gewissen Wirkstoffen adsorptiv

verbinden. Dabei spielt die Eiweisskomponente die Rolle eines spezifischen Trägers oder Vehikels. Solche Stoffe nennt man zusammengesetzte Eiweisskörper oder Proteide. So hat WILLSTÄTTER nachgewiesen, dass ein Ferment, um wirksam zu sein, zwei Gruppen enthalten muss: eine Wirkungsgruppe, «Agon», auch «Ergon» oder prosthetische Gruppe genannt, und einen kolloiden Träger (Pheron oder Carrier). Die Verbindungen beider Gruppen werden «Symplexe» genannt. Prosthetische Gruppen von Fermenten sind: die Flavinphosphorsäure beim gelben Atmungsferment, ein Pyridinnucleotid bei der Cozymase oder Coferment der alkoholischen Hefegärung, die Farbstoffkomponente des Haemoglobins. Der Träger ist, soweit wir wissen, immer ein ganz spezifischer Eiweisskörper. Über die Eiweisskomponenten sind wir chemisch weniger gut informiert, immerhin konnten in letzter Zeit solche Trägerproteine aus Hefe und Blutfarbstoff weitgehend gereinigt gewonnen werden. Das Wesentliche für unsere Betrachtung ist, dass diesen Symplexverbindungen spezifische Funktionen zukommen (Fermentwirkungen) und dass der Träger, bzw. das Vehikel eine bestimmte Struktur aufweist, welche dem Enzym erst die spezifische Wirkung verleiht. Diese spezifisch wirksamen Symplexe sind ebenfalls Adsorptionsverbindungen. Die Bindung zwischen Wirkungsgruppe und Träger kommt durch Neben- oder Restvalenzen zustande, sie werden auch molekulare Oberflächen- oder Kohäsionskräfte genannt. Solche Adsorptions- oder Kohäsionskräfte sind gerade für kolloide Substanzen mit grossen Grenzflächen charakteristisch. Diese Verbindungen sind allgemein durch eine mehr oder weniger ausgesprochene Labilität charakterisiert, die Bindung ist mehr oder weniger leicht spaltbar und reversibel.

Im vorliegenden Fall der Glykosidbindung durch Serumalbumin liegt zwar auch eine Adsorptionsverbindung vor. Sie ist aber nicht als Symplexverbindung im Sinne von WILLSTÄTTER aufzufassen, denn das Glykosid, das wohl als Wirkungsgruppe bezeichnet werden kann, verbindet sich nicht mit einem Eiweisskörper von ganz bestimmter Struktur, der dem Glykosid erst die Auswirkung seiner spezifischen Eigenschaften verleiht. Wenn dies der Fall wäre, so müssten folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Das Glykosid allein ohne Serumeiweiss müsste wirkungslos sein oder könnte wenigstens nicht die ihm eigene spezifische Wirkung auslösen.
2. Alle Glykoside müssten in mehr oder weniger gleicher Weise von Serumalbumin gebunden werden.
3. Der Symplex, Glykosid-Serumeiweiss, müsste, um zur Wirkung zu gelangen, als ganzer die Kapillarwand bzw. im Froschherzversuch das Endokard der Herzkammer durchwandern.

Zu den zwei ersten Bedingungen haben wir Stellung genommen und gezeigt, dass sie nicht zutreffen. Verbleibt die dritte Bedingung, das Passieren des Glykosid-Serumeiweiss-Symplexes durch die Kapillarwand oder das Endokard. Mit der Beantwortung dieser Frage kommen wir zum eingangs erwähnten Beispiel der Injektion von Eiweisskörpern zurück. Ausserordentlich viel Mühe wurde für das Studium der Durchlässigkeit der Kapillar-

wand für Eiweisskörper aufgewendet und trotzdem ist diese Frage auch heute schwierig und nicht eindeutig zu beantworten. Zu betonen ist, dass die Durchlässigkeit der Kapillaren und der Zellmembranen grundsätzlich nicht identifiziert werden darf, denn in den Kapillaren haben wir eine morphologisch gesicherte Struktur vor uns, während dies für die Zellmembran nicht der Fall ist. Wohl nehmen wir an, dass an der Oberfläche der Zellen zufolge Oberflächenwirkung eine Anhäufung der Zellkolloide vorliegt, aber eine sichtbare Membranstruktur ist fast bei allen tierischen Zellen nicht nachweisbar. Diese morphologische Betrachtung kann uns nun wohl für den Aufbau der Kapillaren interessante Aufschlüsse geben, nicht aber für deren Durchlässigkeit. Hier gibt nur der Versuch Auskunft. Ich beschränke mich auf die heute allgemeingültigen Anschauungen. Die Kapillaren erweisen sich frei durchlässig für echt gelöste Substanzen wie Elektrolyte Na-, K-, Ca-, Mg-Salze, für Zucker, Aminosäuren, Hormone und Alkaloide wie das Adrenalin. Hingegen wird die Durchlässigkeit von kolloiden Makromolekülen, insbesondere für die Albumine und Globuline des Blutes bei unveränderter Kapillarwand heute mehrheitlich abgelehnt. Aufschlussreiche Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Bluteiweisskörper stammen von DRINKER und FIELD. Sie verabreichten Kaninchen intravenös oder subkutan Pferdeserum. Der Nachweis geschieht mit der Präzipitin-Reaktion, d. h. Pferdeserum bildet einen Niederschlag mit Serum von Kaninchen, denen Pferdeserum injiziert worden ist. Nach intravenöser Injektion ist in der Lymphe erst nach 1—2 Stunden Pferdeserum in kleinsten Mengen nachweisbar, nach subkutaner Verabreichung hingegen schon nach wenigen Minuten und in viel grösserer Menge. Das Pferdeserum wird im letzteren Falle ausschliesslich durch die Lymphgefässe und nicht durch die Kapillaren resorbiert. Damit erklärt sich die eingangs gestellte Frage der Eiweissresorption nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion von Eiweisslösungen für therapeutische Zwecke. DRINKER und FIELD schliessen auf eine sehr beschränkte Durchlässigkeit der Kapillarwand für Bluteiweiss von innen nach aussen und lehnen eine solche vom Gewebssaft in die Kapillaren ab. Hingegen besteht eine relativ rasche Resorption von Eiweiss durch die Lymphgefässe. In seiner ausführlichen Bearbeitung dieser Probleme kommt LANDIS zum Schluss, dass unter normalen Verhältnissen die Kapillarwand für Eiweiss praktisch undurchlässig ist und dass wohl mindestens 95% des gesamten Plasmaeiweisses zurückgehalten werden. Er warnt vor einer Generalisierung gewisser Versuchsergebnisse auf alle Kapillaren, da sehr grosse regionale Unterschiede bestehen. Der Verlust an Eiweiss durch die Kapillarwand ist in den Organen so gering, dass es gerechtfertigt ist, den kolloidosmotischen Druck der Plasma-Eiweisskörper in den Kapillaren normalerweise praktisch gleich zu betrachten wie den kolloidosmotischen Druck des Plasmas, gemessen am Modellversuch mit einer Membran, welche für Eiweiss vollständig undurchlässig ist (LANDIS). Die Untersuchungen der Verhältnisse in vivo ergeben, dass hydrodynamischer Druck und kolloidosmotischer Druck in den Kapillaren

praktisch zusammenfallen. Immerhin konnte LANDIS selbst durch direkte Messung des Kapillardruckes und der Bestimmung des kolloidosmotischen Druckes zeigen, dass innerhalb des Betriebsstückes der Kapillaren doch gewisse Unterschiede bestehen. So fand er im arteriellen Kapillaranteil einen hydrodynamischen Druck von 43 cm H_2O, im venösen Kapillaranteil nur von 16 cm H_2O. Der kolloidosmotische Druck betrug 35 cm H_2O. Dementsprechend weist die Kapillare eine kürzere filtrierende und eine längere resorbierende Strecke auf («Margin of safety»).

Wenn somit die Kapillarwand für Bluteiweisskörper praktisch undurchlässig ist, besteht offenbar nur eine äussert geringe Chance, dass der Glykosid-Albumin-Komplex des Blutes als Ganzes den Weg zum Erfolgsorgan findet. Auf Grund unserer Versuchsresultate über die Glykosidbindung durch Serumeiweisskörper sowie der heutigen Ansicht über die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Bluteiweisskörper kommen wir zur Auffassung, dass der Glykosid-Albumin-Symplex nicht als solcher in messbaren Mengen zum Erfolgsorgan gelangt. Die Bluteiweisskörper stellen wohl ein Vehikel für die herzwirksamen Glykoside dar, aber nur in dem Sinne, dass sie gewisse Vertreter dieser Wirkstoffklasse mehr oder weniger stark adsorbieren und als unspezifischer Glykosid-Albumin-Symplex bis zu den Kapillaren transportieren. Es liegt aber keine Vehikelwirkung im Sinne eines spezifisch gezielten Transportes vor, d. h. dass das Glykosid nur dank der Eiweissbindung zum Wirkungsort, dem Herzmuskel, gelangt. Ja wir müssen vielmehr annehmen, dass die Eiweisskörper die herzwirksamen Glykoside je nach dem Adsorptionsgrad in ihrer Wirkung mehr oder weniger hemmen und primär nur das im Blute freie, nicht gebundene Glykosid zum Erfolgsorgan gelangt.

Was das Schicksal des gebundenen Anteils anbelangt, so liegen hier voraussichtlich analoge Verhältnisse vor wie für das Calcium. Durch zureichende Elution konnte bei konstanter Serumeiweisskonzentration das Calcium von der Eiweissbindung abgehängt und das gesamte Calcium ultrafiltrierbar gemacht werden. Der gebundene Anteil bildet somit vorerst eine Reserve. Mit zunehmender Abwanderung des freien Wirkstoffes durch die Kapillarwand und Fixation an den dafür empfindlichen Zellen wird im Blut ein aliquoter Anteil-Wirkstoff abgehängt. Auf diese Weise kommt der gebundene Anteil voraussichtlich, entsprechend der Bindungsintensität mehr oder weniger rasch, sekundär auch zur physiologischen Auswirkung.

Diese Glykosid-Bindung durch Serumalbumin wirkt sich daher in pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht in mehrfacher Weise aus. Die Resorption, die notwendige Dosis für die Erzielung eines Glykosid-Effektes, die Latenzzeit, bzw. die Raschheit des Wirkungseintritts, die Dauer der Wirkung, die Vorgänge der Speicherung und der Ausscheidung, alle diese Faktoren werden vom Bindungsgrad des betreffenden Glykosids unmittelbar oder mittelbar beeinflusst. Wir können sagen, dass der Wirkungscharakter der einzelnen herzwirksamen Glykoside

zum grossen Teil eine Funktion dieser Bindung durch Bluteiweisskörper ist.

Was wir für die herzwirksamen Glykoside nachgewiesen haben, dürfte nicht ein Spezialfall sein, zumal trotz grösster chemischer Verwandschaft bald keine, bald eine mehr oder weniger starke Eiweissbildung vorliegt. Wir nehmen vielmehr an, dass diese Erfahrungen über Glykosid-Eiweiss-Bindung im Blut auch für andere Wirkstoffe (Calcium, Vitamin C) Geltung haben und ihr Wirkungsmechanismus, je nach dem Bindungsgrad, in gleicher Weise verändert wird, wie das für die Glykoside zutrifft.

Verteilung der Wirkstoffe im Organismus

Wenn die Vehikelfunktion für die durch Bluteiweisskörper adsorbierten Stoffe sich nur innerhalb der für Eiweisskörper geschlossenen Blutstrombahn vollzieht und nur freie, ungebundene Stoffe die Kapillarwand passieren und in den Gewebssaft, bzw. zu den Zellen gelangen, so ist anzunehmen, dass die Wirkstoffe primär nach den hämodynamischen Durchblutungsverhältnissen der einzelnen Organe verteilt werden. Wir wissen, dass die Blutversorgung der verschiedenen Organe stark variiert, so nehmen das Herz ca. 10 %, die Nieren bis zu 30 % des vom Herzen geförderten Blutvolumens auf. Aber unter den einzelnen Organen bestehen sehr verschiedene Affinitäten für die Wirkstoffe, und diese werden deshalb in den einzelnen Organen in verschiedenen Mengen zurückgehalten. Dadurch ergibt sich sekundär eine ungleiche spezifisch-biochemische Verteilung auf die verschiedenen Organe. Infolge spezifischer Affinität werden die Wirkstoffe in bestimmten Organen fester gebunden, eventuell angereichert, während andere Organe vorerst auch Wirkstoffe aufnehmen können, dieselben

Tab. 1

Anzahl Moleküle, welche nach Verabreichung aufgeführter therapeutischer Einzeldosen auf jede Zelle des Gesamtorganismus entfallen

Pharmakon	Mol. Gew.	Einzeldosis per 70 kg	Einzeldosis per kg	Moleküle pro Zelle des Gesamtorganismus
1. Vitamin D	400	oral 10 γ	0.14 γ	700
2. Strophosid	872	i. v. 0.25 mg	4 γ	10.000
3. Digilanid	984	i. v. 0.40 mg	6.6 γ	14.000
4. Ergotamin *)	580	i. v. 0.25 mg	4 γ	13.000
5. Atropin *)	299	i. v. 0.125 mg	1.8 γ	12.000
6. Adrenalin *)	183	i. v. 0.10 mg	1.4 γ	15.000
7. Lobelin *)	337	i. v. 3 mg	43 γ	258.000
8. Papaverin *)	339	i. v. 50 mg	0.7 mg	4.200.000
9. Calcium in Form von Ca-Sandoz	430	i. v. 1 g	14.3mg°)	7.000.000
10. Chinin *)	326	i. v. 0.65	10 mg	62.000.000

*) Alle Alkaloide sind als Basen berechnet. °) Nur 10% dieser Dosis entfallen auf Ca.

aber mit der Abnahme der Konzentration des Pharmakons im Gewebssaft und im Blute wieder abgeben. Bei den Glykosiden, um bei unserem Beispiel zu bleiben, handelt es sich in erster Linie um eine Wirkung am Herzen. Unsere Untersuchungen über die Verteilung der Glykoside auf die verschiedenen Organe ergeben, dass am Herzen allein 37 mal mehr Glykosid aufgenommen, bzw. verbraucht wird als am Tier ohne Herz und Eingeweide. Wir haben für eine Reihe von Wirkstoffen die Anzahl Moleküle berechnet, welche nach Verabreichung einer einzelnen therapeutischen Dosis auf jede Zelle des Organismus entfällt, und zwar unter der Annahme, dass es sich um eine gleichmässige Verteilung auf alle Organe handelt. Wir finden dann Werte, wie sie in der Tab. 1 wiedergegeben sind.

Tabelle 2

Aufbrauch-Dosis für den Herzstillstand und Anzahl der Moleküle pro Herzmuskelzelle einiger Reinglykoside, ermittelt mit dem Passage-Versuch am isol. Froschherzen und am Herz-Lungen-Präparat der Katze

Glykosid	Mol. Gew.	Aufbrauchdosis für den Herzstillstand		Anzahl Moleküle pro Herzmuskelzelle in Millionen	
		Froschherz γ/g	Katzenherz γ/g	Frosch	Katze
Purpureaglykosid A	926	22	10.0	48	22
Purpureaglykosid B	942	20.4	—	43	—
Digitoxin Cloetta	764	21	—	56	—
Digitoxin Sandoz	764	23	—	61	—
Digitaline Nativelle	764	25	10.5	67	28
Digilanid	ca. 980	8.7	9.3	18	19
Digilanid A	968	8.3	12.9	18	28
Digilanid B	984	12.0	—	25	—
Digilanid C	984	9.6	7.3	20	15
Ouabain	584	4.0	1.9	15	6.6
Strophosid	872	5.0	2.5	12	5.7
Scillaren A	682	6.0	3.2	19	10.5

Für das Glykosid Strophosid sind es 10 000 Moleküle pro Körperzelle, 14 000 für Digilanid C. Wenn wir nun die Anzahl Moleküle berechnen, die auf eine Herzmuskelzelle entfällt, um den Herzstillstand herbeizuführen, so gelangen wir zu den Zahlen, wie sie in der Tab. 2 für die verschiedenen Glykoside im Versuch am isolierten Froschherzen und am sog. Herz-Lungen-Präparat der Katze gefunden worden sind. Die Werte liegen zwischen 5,7 und 67 Millionen Moleküle, es bestehen wohl Unterschiede für die verschiedenen Glykoside, aber sie liegen in derselben Grössenordnung. Auch für den Menschen gelangen wir zu einem ähnlichen Resultat. Wie wir gesehen haben, entfallen auf jede Zelle des Gesamtorganismus nach einmaliger therapeutischer Dosis 10 000—15 000 Moleküle Glykosid; andererseits haben wir nachgewiesen, dass das Herz 37 mal mehr Glykosid verbraucht als die übrigen Organe. Somit würde es auf eine Herzmuskelzelle von einer einzelnen therapeutischen Dosis 37 mal mehr, d. h.

370 000—550 000 Moleküle treffen. Nun ist die therapeutische Einzeldosis durchschnittlich für diese Pharmaka mindestens 20 mal kleiner als die einmalige sicher letale Dosis. Multiplizieren wir daher 370 000—550 000 mit 20, so gelangen wir auf 7 400 000—11 000 000 Moleküle pro Herzmuskelzelle für den sicheren Herzstillstand beim Menschen. Diese Werte liegen in derselben Grössenordnung wie im Versuch beim Frosch und bei der Katze. Diese quantitativen Angaben, bzw. Überlegungen haben keinen Anspruch auf mathematische Genauigkeit, denn die Bestimmung der Körperzellen ist nur approximativ durchführbar, und auch dem biologischen Versuch haften noch Fehler an. Sie sind aber sicher geeignet, uns eine quantitative Vorstellung über die Verteilung der Pharmaka in den verschiedenen Organen zu geben. Im Falle der herzwirksamen Glykoside liegen die Verhältnisse deshalb günstig, weil die spezifische Wirksamkeit hauptsächlich an ein einzelnes Organ geknüpft ist und dieses Organ relativ günstige Versuchsbedingungen gestattet. Die mitgeteilten Zahlenangaben vermitteln daher einen sehr instruktiven Einblick in die spezifische Bindung der Glykoside an den Herzmuskel.

Versuche über den direkten experimentellen Nachweis der spezifischen Glykosidbindung am Herzmuskel sind zwar mehrfach ausgeführt worden, aber bisher nicht beweisend. Vor allem ist der Nachweis nicht gelungen, dass aus dem Herzmuskel gewonnene Eiweissfraktionen eine besonders intensive Glykosidbindung aufweisen. Das darf aber nicht verwundern, denn extrahiertes Herzmuskeleiweiss und die Eiweisskörper der normalen, vor allem arbeitenden Herzmuskelzellen können nicht miteinander verglichen werden. Die Glykosid-Wirkung greift eben in den Stoffwechsel der lebenden Muskelzellen ein. Hier liegt ein sehr wichtiges und interessantes Arbeitsgebiet vor. Diesbezüglich besitzen wir in den stoffwechselchemischen und energetischen Untersuchungen von Gremels und Vischer bemerkenswerte Ergebnisse, die den Angriffspunkt der herzwirksamen Glykoside in das Stoffwechselgeschehen beleuchten. Gremels glaubt, dass die herzwirksamen Glykoside eine O_2-sparende, bzw. Energie ausnützende Wirkung ausüben, ganz in Analogie zum Acetylcholin. An diesen Stoffwechselvorgängen sind Symplexe, spezifische Stoffwechselfermente, beteiligt. Die Wirkungsweise der Glykoside sehen wir darin, dass sie ähnlich wie das Acetylcholin als Katalysatoren die Tätigkeit spezifischer Ferment-Symplexe regulierend beeinflussen.

Versuchen wir zum Schluss die Ergebnisse unserer experimentellen Analyse und die darauf bezogenen Überlegungen über die sog. Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper ordnend zu überblicken, so stellen wir fest, dass diese Eiweisskörper dank ihrer grossen Oberfläche – sie beträgt nach Bennhold 125—140 000 m^2 — bzw. ihrer Kohäsionskräfte mit sehr vielen von aussen und von innen in das Blut gelangenden Stoffen Adsorptionsverbindungen eingehen. Beurteilen wir diese Erscheinungen nach ihrer biologischen Bedeutung, so können sie als positive oder negative Effekte betrachtet werden.

1. Durch die Bildung von Adsorptionsverbindungen wird erreicht, dass von gewissen Stoffen im Blute Konzentrationen erreicht werden, die an sich in wässerigem Milieu nicht möglich oder nicht stabil sind, wie das am Beispiel Calcium gezeigt wurde und für Bilirubin, Harnsäure usw. und auch für gewisse Medikamente zutrifft. In diesen Fällen spielt die Vehikelfunktion die wichtige Rolle eines Lösungsvermittlers.
2. Leicht zerstörbare, besonders oxydierbare Stoffe, wie Adrenalin, werden im Blut vor Zerstörung geschützt. Dabei handelt es sich in erster Linie nicht um eine reine Adsorptionserscheinung, sondern um den Einfluss des Oxydo-Reduktionssystems des Blutes. Die physiologische Bedeutung liegt in der Stabilisation.
3. Gewissermassen das Gegenstück liegt im Beispiel des Vitamin C vor, das in Ringer auf gewisse Organe wie Uterus, Herz, Darm eine fördernde Wirkung ausübt, im Blut und Serum aber gehemmt wird.
4. Ein analoges und besonders instruktives Beispiel für die Adsorptionserscheinungen liefern die herzwirksamen Glykoside; trotz grösster Verwandtschaft dieser Stoffe untereinander werden die einen praktisch nicht, die andern mittelstark und schliesslich andere so stark von den Eiweisskörpern gebunden, dass im Blut bis zwölf mal stärkere Dosen notwendig sind als in künstlicher Nährlösung. Die Adsorptionsfähigkeit gewisser Glykoside konnte auf kleinste strukturchemische Unterschiede im Kerngerüst der Aglukone zurückgeführt werden.
5. Die Adsorptionserscheinung bedeutet für physiologisch und therapeutisch wirksame Substanzen in erster Linie eine Hemmung ihrer Wirkung, denn erst nach Absättigung des Bindungsvermögens der Bluteiweisskörper gelangt ungebundener Wirkstoff zur Wirkung. Erst sekundär wird der nur langsam abgehängte, gebundene Anteil frei und kommt zur eventuellen Auswirkung. Dadurch wird der gesamte Wirkungsmechanismus der gebundenen Wirkstoffe im Organismus in eingreifender Weise beeinflusst.
6. Diese Serum-Wirkstoff-Adsorptionsverbindungen sind unspezifischer Art im Gegensatz zu den spezifisch wirksamen Ferment-Symplexen; denn unter den herzwirksamen Glykosiden gibt es solche ohne und solche mit starker Eiweissbindung im Blut, und doch kommt allen prinzipiell eine qualitativ sehr ähnliche Wirkung zu. Auch weisen alle Glykoside in künstlicher Nährlösung ihre spezifische Herzwirkung auf, und zwar die durch Bluteiweisskörper gebundenen in viel geringerer Konzentration.
7. Diese unspezifischen Wirkstoff-Eiweiss-Verbindungen üben nur innerhalb des geschlossenen Kreislaufsystems eine Vehikelfunktion aus. Sie können auf Grund unserer heutigen Auffassung über die Kapillaren-Durchlässigkeit als Eiweisskörper die Kapillarwand nicht als Komplex passieren. Der Eintritt einer physiologischen oder therapeutischen Wirkung setzt somit voraus, dass die Glykoside die Kapillaren frei gelöst nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose durchwandern.

8. Das eingehend besprochene Beispiel der Vehikelfunktion der Bluteiweisskörper für Glykoside ist nicht nur ein interessanter Spezialfall, sondern dürfte ceteris paribus eine recht allgemeine Gültigkeit haben.
9. Der von BENNHOLD vermutete Wirkstofftransport im Sinne einer spezifischen gezielten Vehikelfunktion der Blut-Eiweisskörper für Wirkstoffe kann für die untersuchten Substanzen nicht angenommen werden und ist auch für andere Beispiele mit Kritik aufzunehmen.

Mitteilungen

Zur Schraubenstruktur des Metaphasechromosoms der 1. meiotischen Teilung bei *Tradescantia virginica*

Von

FRITZ RUCH (Zürich)

(Aus dem Pflanzenphysiologischen Institut der Eidg. Technischen Hochschule Zürich)

(Eingegangen im Oktober 1944)

Nach amerikanischen und japanischen Zytologen[1]) sollen viele Chromosomen in den mittleren Teilungsstadien der Meiose in ihrer Schraubenstruktur eine Besonderheit zeigen; ihre auffallend grossen Schraubenwindungen sollen nämlich in sich wiederum schraubig gewickelt sein. Ein solcher Doppelwendel- oder Doppelschraubenbau («Gross- und Kleinspirale», vgl. Abb. 1a) ist für die Chromosomen in der 1. meiotischen Teilung der Pollenmutterzellen von *Tradescantia* zuerst beschrieben und am eingehendsten untersucht worden. Zur Sichtbarmachung der sog. Kleinspirale werden Mittel wie Ammoniak angewendet, welche durch ihre quellende Wirkung die Chromonemata mehr oder weniger stark auflockern. Die dazu veröffentlichten Bilder vermögen aber den geforderten Chromosomenbau nicht zu beweisen, sie lassen sich in verschiedener Weise deuten. Neben der Möglichkeit von Artefaktbildungen bietet die Kleinheit der Strukturelemente (0,2 bis 0,4 μ) die Hauptschwierigkeit bei ihrer Beurteilung.

An Karminessigsäure-Präparaten (ohne Ammoniak-Vorbehandlung!) von Pollenmutterzellen der *Tradescantia virginica* konnte ich nie einen Doppelwendelbau der Metaphasechromosomen finden. In diesen liess sich dagegen ein Schraubenbau erkennen, wie er in Abb. 1b schematisch dargestellt ist.

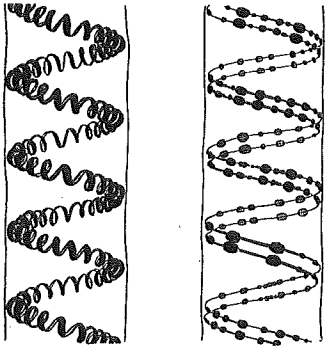


Abb. 1
Schraubenbau des meiotischen Metaphasechromosoms. Schema.
a Doppelwendel, *b* einfache Schraube aus 2 Fäden mit Chromomeren.

Das Metaphasechromosom besteht aus zwei gepaarten, einfach geschraubten Fäden, denen an entsprechenden Stellen

[1]) Zusammenstellung und Literaturangaben in: STRAUB, Die Spiralstruktur der Chromosomen. Zschr. Bot. *33* (1938).