Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 4 (1948)

Heft: 5-6

Artikel: Über die Änderungen der Reaktionsbereitschaft des Herzens durch herzwirksame Glykoside

Autor: Rothlin, E.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-306946

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 06.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 615.71

Über die Änderungen der Reaktionsbereitschaft des Herzens durch herzwirksame Glykoside

Von **E. Rothlin**, Basel

Unsere Fragestellung lautet: *Wird die Reaktionsbereitschaft des Herzens durch eine Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden verändert?*

1. Werden Frösche mit einer Glykosiddosis bis zu 10% der LD 50 subcutan vorbehandelt und wird dann 24 Stunden später der übliche Toxizitätsversuch angeschlossen, so ergibt sich, daß die LD 50 vorbehandelter Tiere größer ist als nicht vorbehandelter Tiere. Durch die Vorbehandlung mit relativ kleinen Glykosiddosen wird die Reaktionsbereitschaft des Herzens verändert, und zwar im Sinne einer Erhöhung der Glykosidresistenz.

2. Werden Katzen mit 50 oder mehr Prozenten der LD 100 subcutan vorbehandelt und wird in variierendem Intervall von Stunden bis Tagen eine intravenöse Infusion bis zum Herzstillstand angeschlossen, d. h. die sog. Komplementärdosis bestimmt, dann erhält man Ergebnisse, wie sie in Tab. 1 für Scillaglykoside dargestellt sind. Folgt man der Auffassung von *Hatcher*, dann kann man auf diese Weise die Dauer der Glykosidfixation am Herzen bestimmen. Wir werden sehen, daß dies nicht zutrifft.

Ergibt die nachfolgende intravenöse Komplementärdosis die volle Katzen-Einheit, dann besteht keine, ist der Wert derselben niedriger, dann besteht eine Glykosidfixation. In der Tab. 1 ist dieser Wert in Prozenten der LD 100 bzw. der Katzen-Einheit wiedergegeben. Theoretisch war folgendes zu erwarten:

a) Je größer die Dosis der Vorbehandlung, umso kleiner die Komplementärdosis. b) Je länger die Dauer zwischen Vordosis und Komplementärdosis, umso größer ist die letztere.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die erste Erwartung nur bedingt zutrifft. Vergleicht man die Werte für Scillaren A von 50% und 85% Vordosis, so beträgt die Persistenz für die letztere Dosis nach 4 Tagen 45% und für die Vordosis von 50% nach 5 Tagen 45%. Die zweite Erwartung trifft in keiner Weise zu. Verfolgt man die Werte für Scillaren A nach 50% Vordosis, dann ergibt sich aus den Persistenzdosen in den verschie-

Tab. 1: Resultate der Versuche über die Glykosidbindung nach der sog. Akkumulationsmethode von Hatcher

	Vordosis in % der letalen i.v. Dosis	Persistenzwerte in % der letalen Dosis i.v. (letale Dosis minus Komplementär-Dosis) nach Intervallen von								
		15 h	30 h	2 Tagen	3 Tagen	4 Tagen	5 Tagen	7 Tagen	9 Tagen	14 Tagen
Scillaren A	50 s.c.	36 26 (27) 20	43 25 (34)	40 19 26 19 (22) 26 0			53 36 (45)	42 32 (37)	50 25 (37)	43 5 (24)
1. Serie	85 s.c.					52 42 (45) 40				
	100 s.c.			67 42 (48) 34						
	45 oral			18		48 44 46 13 (38)				
2. Serie	70 oral			59 53 (46) 25	73 26 (50)	67 37 (52)				
	90 oral					50 11 17 2 (20)				
Scillaren B 1. Serie	50 s.c.			45 45 (39) 28	50 50 (47) 41	50 18 (34)	45 26 (36)	60 15 (38)	43 7 (25)	36 0 (18)
	30 s.c.				0 0					
	45 s.c.				32 25 29 10 (24)					
2. Serie	60 s.c.						6 Tagen 44 23 13 39 21 (28)			
	70 s.c.						41 26 22 35 25 13 (27)			

denen Intervallen keine erwartungsgemäße Folge. Wir finden nach 15 Stunden 27%, nach 30 Stunden aber 34%. Es sollte gerade umgekehrt sein. Ferner finden wir nach 5 Tagen sogar 45% Persistenz und nach 7 und 9 Tagen nur 37%. Dasselbe trifft zu für die Versuche mit Scillaren B mit 50% Vordosis. Die gleichen Verhältnisse finden wir auch nach oraler Applikation der Vordosis.

Besonders auffallend sind in diesen Versuchen die großen individuellen Schwankungen. So finden wir für Scillaren A, subcutane Vordosis 50%, nach 2 Tagen Persistenzwerte von 0–40%; für Scillaren A, orale Vordosis von 90%, nach 4 Tagen Schwankungen von 2–50% Persistenz. Denselben Verhältnissen begegnen wir für Scillaren B nach 60% und 70% Vordosis.

Aus diesen Versuchsresultaten läßt sich schließen, daß eine toxische Vordosis die Empfindlichkeit bzw. Reaktionsbereitschaft zwar stark, aber keineswegs gleichmäßig verändert. Vor allem verläuft die Persistenz- oder Fixationsdauer nicht parallel mit der Dauer des Intervalls. Es bestehen sehr große individuelle Schwankungen. Das individuelle Verhalten ist der wesentliche Punkt dieser Beobachtungen. Dies wird besonders dadurch betont, daß selbst die Größe der Vordosis bzw. der akute Vergiftungsgrad für die Fixationsdauer nicht ausschlaggebend ist. Die toxische Vordosis verändert die Reaktionsbereitschaft des Herzens gegenüber Glykosiden im Sinne einer Abnahme der Glykosidresistenz und diese ist durch große individuelle Schwankungen charakterisiert. Statt eines *quantitativen Maßes* für die fixierte Glykosidmenge ergibt sich somit vielmehr ein *qualitatives* Kriterium, die individuell stark veränderte Reaktionsbereitschaft.

3. Mit den Herren Drs. *R. Bircher* und *E. Suter* wurde weiterhin der Verlauf der Glykosidwirkung nach subcutaner wiederholter Verabreichung verfolgt. Als Kriterien der Glykosidwirkung dienten, neben dem Verhalten des Allgemeinzustandes, das Körpergewicht und vor allem das Ekg. Nach vorsichtiger Auswahl der Tiere und angemessenem Ekg-Training wurden mehr oder weniger toxische Dosen in regelmäßigen Abständen von 2–3 Tagen subcutan gespritzt und die Tiere in kurzen Intervallen elektrokardiographiert. Die Abb. 1–4 geben die Resultate wieder.

Das Gemeinsame der drei letzten Versuche ist der periodische Verlauf der Glykosidwirkung. Eine *Vergiftungsphase* wird trotz fortgesetzter Behandlung mit gleicher und toxischer Dosis von einer *Erholungsphase* abgelöst. Die Vergiftungserscheinungen wie Erbrechen, Gewichts- und Frequenzabnahme, toxisches Ekg, d. h. erhöhtes ST und negatives T evtl. mit Extrasystolen und AV-Automatie, werden nach einer Behandlungsdauer, die individuell ist, nicht intensiver wie im Versuch 1, sondern

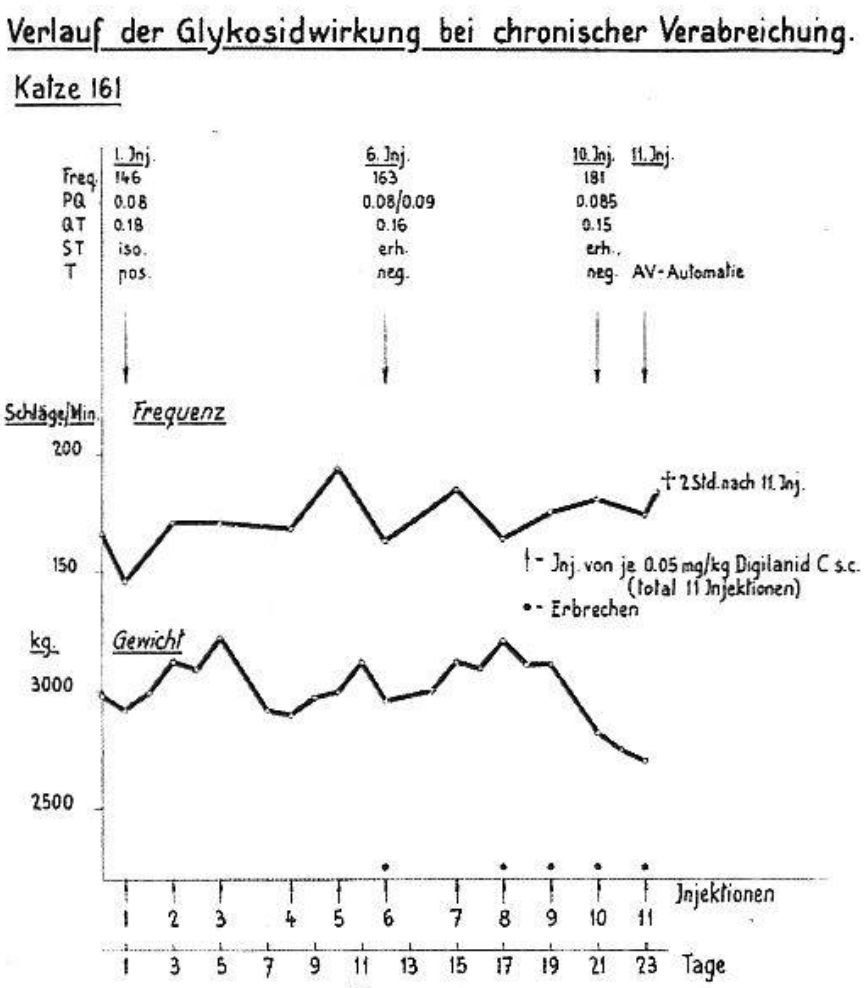

Abb. 1 (K. 161): Das erste Bild zeigt den Verlauf einer repetierten Dosis von Digilanid C à 0,05 mg/kg subcutan. Das Tier erhält 11 Injektionen. Erbrechen stellt sich erst nach der 6. Injektion ein, wohl als Ausdruck der Vergiftung. Gleichzeitig erkennt man im Ekg, daß ST erhöht und die T-Zacke negativ wird. Im weiteren Verlauf erfolgt Frequenzzunahme; das Körpergewicht nimmt erst zu, von der 3. Injektion an nicht wesentlich ab. Von der 6. Injektion ab bleibt die Frequenz ziemlich gleichmäßig. Sie nimmt nicht ab, hingegen erfährt das Körpergewicht nach der 8. Injektion eine starke Abnahme. Das Tier stirbt 2 Stunden nach der 11. Injektion mit atrioventrikulärer Automatie. Der ganze Verlauf ist ein typisches Beispiel stetig zunehmender Vergiftung, die sich objektiv durch Erbrechen und Verschlechterung des Ekg und durch Gewichtsabnahme äußert. Es besteht keine offensichtliche Änderung der Reaktionsbereitschaft durch die Glykosidbehandlung.

bessern sich, ja, es kann eine objektive Erholung eintreten. Wir müssen annehmen, daß im Verlauf der Vergiftungsphase im Herzen und vielleicht im Gesamtorganismus etwas vor sich geht, das wir vorerst nicht erfassen, aber trotz fortgesetzter Behandlung als Resistenzerhöhung gegenüber dem Glykosid objektiv feststellen können. Diese ist der manifeste Ausdruck einer Änderung der Reaktionsbereitschaft und Reaktionsweise des Herzens auf das Pharmakon, das in bestimmter Intensität und Reizfolge verabreicht wird. Nach der üblichen Auffassung über die Wirkungs-

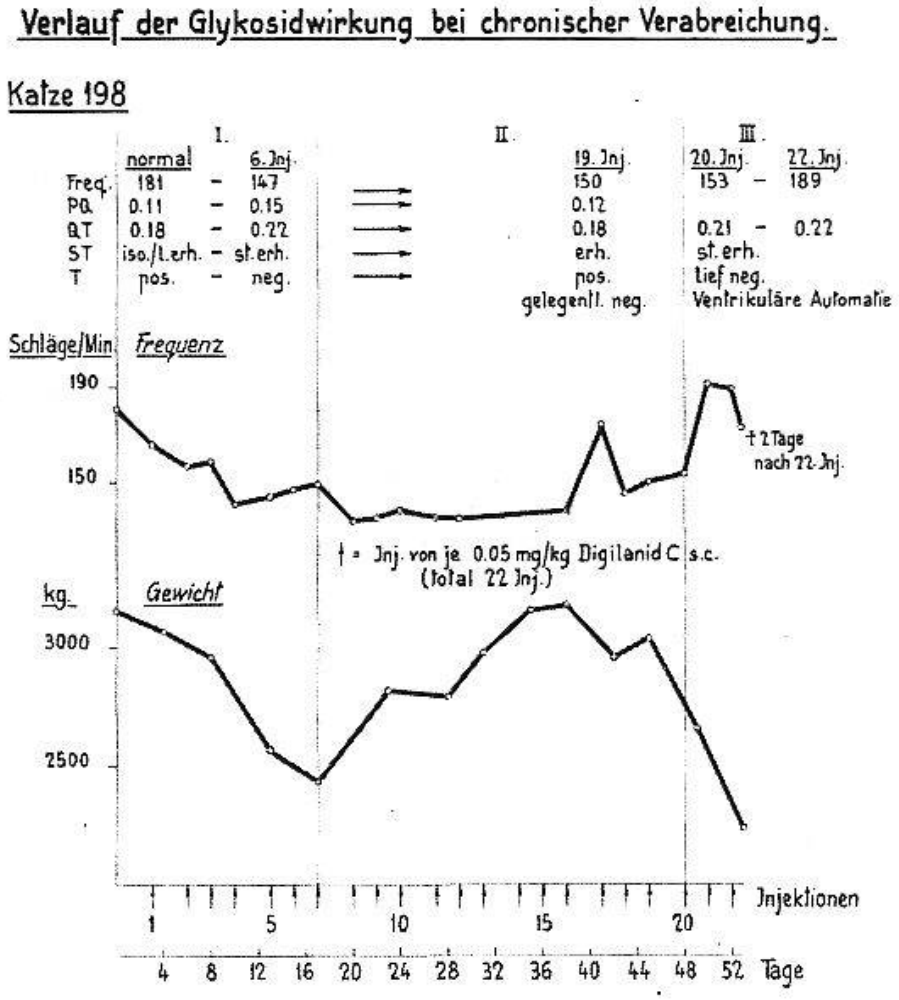

Abb. 2 (K. 198): Das Tier erhält wieder 0,05 mg/kg Digilanid C subcutan. Es erträgt total 22 Injektionen. Der Verlauf dieses Versuches ist vollständig anders. Das Körpergewicht sinkt schon nach den ersten Injektionen, ebenso die Herzfrequenz, und nach der 7. Injektion bestehen ein stark erhöhtes ST und eine negative T-Zacke als sichere Zeichen der Vergiftung. In diesem Zeitpunkt kommt es zur Umkehr der Gewichtskurve, diese steigt relativ rasch und stetig an bis zur 15. Injektion. Die Herzfrequenz bleibt gleich. Parallel mit der Zunahme des Körpergewichtes verbessert sich das Ekg, das wieder fast normal wird. Nach der 16. Injektion fällt das Körpergewicht erneut, die Frequenz nimmt zu und das T wird wieder negativ. Das Tier stirbt zwei Tage nach der 22. Injektion. Der Vergiftungsverlauf dieses Versuches unterscheidet sich vom vorherigen durch den charakteristischen Wechsel von Vergiftung, Erholung und erneuter Vergiftung. Es besteht eine Periodik im Vergiftungsablauf.

weise der Herzglykoside bei chronischer Verabreichung ist die Vergiftungsphase charakterisiert durch zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Gewichtsabnahme und toxische Ekg-Veränderungen. Dies als Folge der Glykosidspeicherung oder Kumulation, d. h. als Resultat des Mißverhältnisses zwischen Aufnahme und Ausscheidung bzw. Abbau des Glykosids. Damit kann wohl die ausschließliche Vergiftungsphase in Versuch 1, nicht aber die Periodik von Vergiftungs- und Erholungsphase in den Beispielen 2–4 erklärt werden. Bei den letzteren

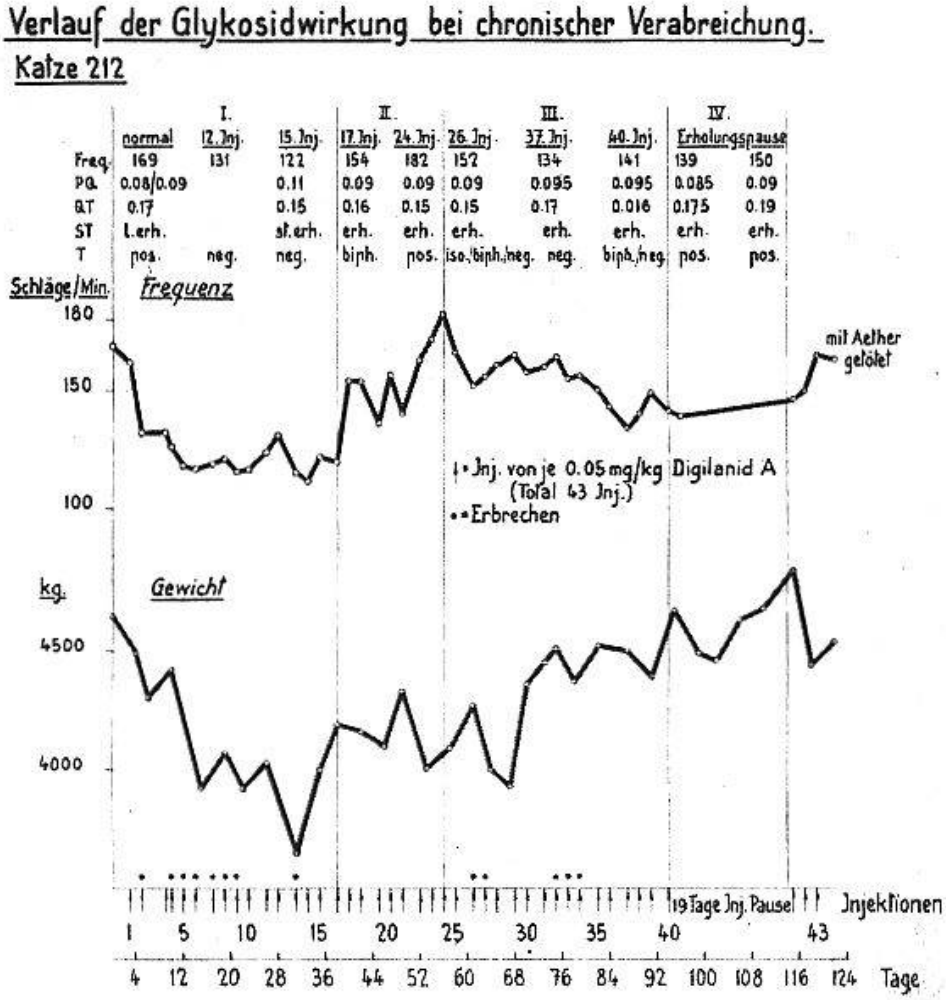

Abb. 3 (K. 212): Ganz analog ist der Verlauf im folgenden Versuch. Das Tier erhält 0,05 mg/kg Digilanid A subcutan, und zwar 43 Injektionen. Man erkennt eine erste Phase bis zur 16. Injektion mit Gewichtsabnahme, Frequenzabnahme, Erbrechen und Negativwerden der T-Zacke (Vergiftungsphase). Sodann steigt das Körpergewicht, die Frequenz nimmt zu, das Ekg wird normal (Erholungsphase). Letztere Phase verläuft ohne Erbrechen. In der folgenden Phase ist der Verlauf etwas schwankend, aber sicher sind folgende Zeichen für eine Verschlechterung: das relativ häufig auftretende Erbrechen und das negative T. Während einer 19tägigen Pause ohne Behandlung erholt sich das Tier vollständig. Das Ekg wird normal, das Gewicht steigt. Wir sehen somit auch bei diesem Verlauf eine charakteristische Periodik mit abwechselnden Phasen der Vergiftung und Erholung.

Versuchen muß eine Änderung der Reaktionsbereitschaft bzw. ein Einsetzen von Gegenmaßnahmen von Seite des Herzens oder des Organismus vorliegen, die unabhängig und gegensätzlich zur Glykosidspeicherung verlaufen. Man ist geneigt, Erscheinungen von Resistenzerhöhung gegenüber Pharmaka als Gewöhnung zu bezeichnen. Gewöhnung im üblichen Sinn heißt, daß, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, die folgenden Dosen erhöht werden müssen. Auch diese Form der Resistenzerhöhung setzt eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des oder der Effektor-

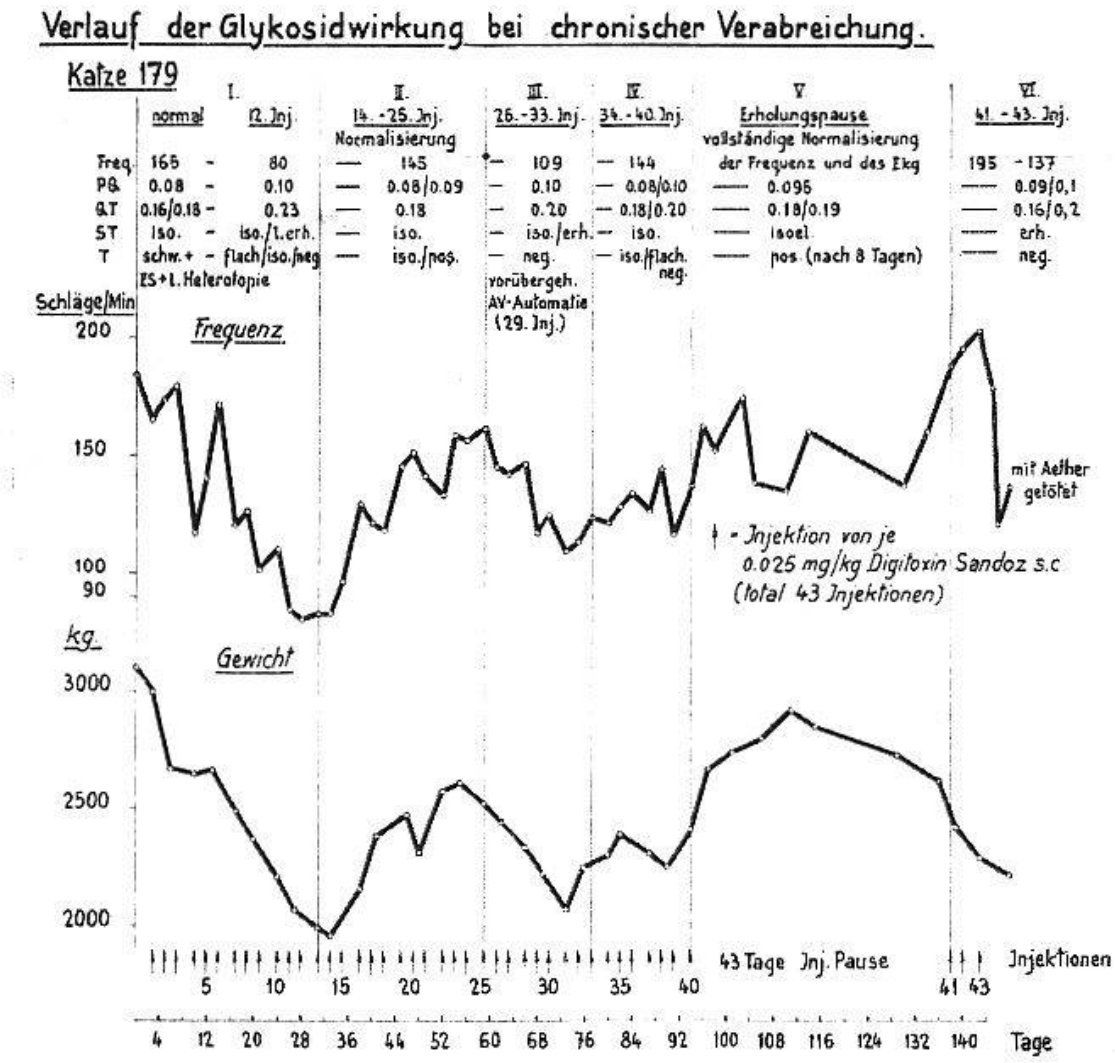

Abb. 4 (K. 179): Besonders ausgeprägt zeigt sich der periodische Verlauf im folgenden Versuch: Das Tier erhält 0,025 mg/kg Digitoxin-Sandoz subcutan. I. Phase bis zur 13. Injektion: Charakteristisch fällt die Frequenz und das Körpergewicht, *ohne Erbrechen*, das Ekg zeigt eine Erhöhung von ST und ein abgeflachtes bis negatives T. Außerdem treten Extrasystolen und leichte Heterotopie auf. II. Phase bis zur 25. Injektion: Umkehr der Gewichtskurve, die ansteigt, und ebenso wird die Frequenz wieder normal, gleichzeitig normalisiert sich das Ekg. III. Phase bis zur 33. Injektion: Es erfolgt wieder eine Vergiftungsphase, die sich besonders in vorübergehender AV-Automatie äußert. IV. Phase bis zur 40. Injektion: Typische Erholungsphase. In der anschließenden Erholungspause ohne Behandlung ist das Ekg ganz normal, ebenso das Körpergewicht. Nach Wiederaufnahme von 3 Injektionen sinkt das Körpergewicht, T wird negativ; das Tier wird dann mit Äther getötet.

organe voraus. In unseren Versuchen treten bei gleichbleibender Verabreichung toxisch wirkender Glykosiddosen die Vergiftungserscheinungen zurück, ja, es kommt zur Erholung trotz fortgesetzter Behandlung. Es liegt auch bei diesem periodischen Verlauf von Glykosid-Vergiftung und -Erholung eine Art Gewöhnung vor, d. h. eine Resistenzerhöhung gegenüber dem Pharmakon. Sie äußert sich darin, daß das Herz die

Fähigkeit besitzt, durch zunehmende Änderung der Reaktionsbereitschaft bzw. durch Gegenmaßnahmen sich aus der Vergiftungsphase herauszuschaffen und sich objektiv zu erholen, und dies trotz der sogenannten Glykosidspeicherung bzw. Kumulation.

Damit dieser periodische Verlauf von Vergiftung und Erholung sich abspielen kann, sind drei Voraussetzungen notwendig:

1. Die individuelle Bereitschaft, indem von anscheinend gleich normalen Tieren nur vereinzelte diese Reaktionsweise aufweisen.
2. Eine adäquate Glykosiddosis.
3. Eine adäquate Reizfrequenz.

Alle diese drei Faktoren müssen aufeinander abgestimmt sein.

Es erhebt sich die Frage, ob es sich hier um eine Sondererscheinung oder um eine bekannte pharmakologische Erscheinung handelt. Die experimentelle Medizin kennt tatsächlich eine sehr große Reihe von Beispielen über die Änderung der Reaktionsbereitschaft durch Wirkstoffe, nachgewiesen in Versuchen in vitro und in vivo. Nur folgende seien erwähnt:

Überlebende Organe, wie Gefäße, Uterus, Samenblase, weisen bei mehrfacher Wiederholung desselben Reizes von gleicher Intensität die Erscheinung der Sensibilisierung oder der Desensibilisierung auf. Es kommt durch die vorangehenden Reize zu einer Änderung der Reaktionsbereitschaft im Sinne einer Steigerung oder Hemmung der Empfindlichkeit gegenüber dem applizierten Agens.

Der isolierte Kaninchenuterus reagiert auf Adrenalin in der Regel mit einer Kontraktion. Gewisse Uteri aber werden durch kleine Dosen von Adrenalin erschlafft und durch mittlere Dosen erfolgt erst Erschlaffung, dann Kontraktion. Starke Dosen machen praktisch nur Kontraktion mit evtl. nachfolgender Erschlaffung. Bei Wiederholung dieses Versuches mit denselben Reizstärken wird der Erschlaffungsmechanismus immer schwächer, der Kontraktionsmechanismus immer stärker; dies zufolge der Änderung der Reaktionsbereitschaft.

Ein besonders instruktives Beispiel ist die Erscheinung des Auswasch-Effektes. Ein isoliertes Organ reagiert auf einen Wirkstoff das erste Mal mit einer Kontraktion; es wird gründlich ausgewaschen und der Versuch wiederholt; es tritt kein Effekt auf. Wird nun ausgewaschen, so kommt es zu einer kräftigen Kontraktion. Auch hier ist durch den ersten Reiz die Reaktionsbereitschaft des biologischen Substrates in besonderer Weise verändert.

Ein ganz neues Beispiel ist die Feststellung, daß die Resistenzerhöhung verschiedener Bakterien gegenüber Streptomycin verhindert werden kann, wenn vorerst mit einem Sulfon behandelt wird. Diese Verhin-

derung der Resistenzerhöhung tritt nur ein, wenn erst das Sulfon allein und dann das Streptomycin verabreicht wird.

Bekannt sind Erscheinungen der Sensibilisierung in vivo: wird einem Versuchstier – Kaninchen oder Katze – in gleichen Abständen stets dieselbe blutdrucksteigernde Adrenalindosis verabreicht, so wird die drucksteigernde Wirkung meist größer. Umgekehrt liegen die Verhältnisse, wenn derselbe Versuch mit Ephedrin durchgeführt wird. Die drucksteigernde Wirkung wird immer kleiner. Im Falle des Adrenalins spricht man von Sensibilisierung, im Falle des Ephedrins von Tachyphylaxie. Man könnte dies ebensogut Desensibilisierung nennen. Im Grunde genommen handelt es sich aber in allen Fällen um die Erscheinung der *Änderung der Reaktionsbereitschaft.*

Bekannt sind die Erscheinungen der Gewöhnung an Morphin und andere Alkaloide, aber auch an anorganische Körper wie an Kalium. Man kann durch i.v. Injektion verträglicher Dosen ein Tier in relativ kurzer Zeit soweit bringen, daß an sich letale Kaliumdosen gut ertragen werden.

In all diesen Beispielen handelt es sich, wie bei den oben beschriebenen Glykosidwirkungen, um eine Änderung der Reaktionsbereitschaft durch den betreffenden Wirkstoff. Es wird durch die erste und die folgenden Dosen die Empfindlichkeit des reagierenden Substrates auf denselben Reiz im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung verändert. Wir glauben mit der Annahme nicht fehlzugehen, daß hier ein Grundprinzip der Reaktionsweise der biologischen Effektoren vorliegt. Mit der primären Beantwortung eines physiologischen oder pharmakologischen Reizes ist der Vorgang im biologischen Substrat nicht erledigt, es bleibt etwas zurück, das wir an der veränderten quantitativen oder qualitativen Reaktionsweise auf Wiederholung desselben Reizes erkennen können. Das Organ oder Organsystem reagiert nicht nur passiv, sondern greift gewissermaßen aktiv zu bestimmten Gegenmaßnahmen, die als Sensibilisierung, Desensibilisierung, Tachyphylaxie, Gewöhnung, Auswasch-Effekt, Umstimmung oder Funktionswandel beschrieben werden. Grundsätzlich handelt es sich bei diesen Erscheinungen um analoge Vorgänge im reagierenden Substrat, die ihre Ursache in strukturellen, physiko-chemischen oder biochemischen Veränderungen durch den Wirkstoff haben. Die Behandlung hinterläßt eine veränderte Reaktionslage, das biologische Substrat ist gegenüber dem Wirkstoff gewissermaßen «allergisch» geworden. Es ist selbstverständlich, daß in diesem Fall der Begriff Allergie im weitesten Sinne zu verstehen ist. Aber grundsätzlich liegen hier Erscheinungen veränderter Reaktionslage nach primär wirksamen Pharmaka vor, wie sie mit äußerst verschiedener, individueller Betonung

für eine ganze Menge von Pharmaka und insbesondere für die allergieauslösenden Stoffe bekannt sind. Die Erscheinung veränderter Reaktionslage, wie sie beschrieben ist, kann gewissermaßen als feinster Test allergischer Vorgänge betrachtet werden. Sie ergänzen das Spektrum allergischer Erscheinungen nach «links», während die sinnenfälligen und selbst biochemisch nachweisbaren allergischen Zustände die Mitte bzw. den rechten Anteil desselben besetzen.

So glauben wir, daß die Erscheinungen der Zunahme bzw. Abnahme der Resistenz gegenüber herzwirksamen Glykosiden, sowie der periodische Verlauf von primärer Vergiftung und sekundärer Erholung bei fortgesetzter Verabreichung derselben Glykosidreize im gleichen Sinne zu verstehen sind, und zwar als Ausdruck einer reaktiven Änderung der primären Ansprechbarkeit.

Diesem Wirkungsprinzip kommt eine allgemeine Gültigkeit zu, nur dürfte sich der Nachweis der bald synergetischen, bald antagonistischen Gegenmaßnahmen des Effektororgans oder -organsystems unseren bestehenden Methoden noch oft entziehen, im Gegensatz zu den vielen so offensichtlich allergischen und immunologischen Vorgängen, wo der objektive Nachweis, sei es funktionell, sei es biochemisch, leicht erbracht werden kann. Zum nicht geringen Teil liegt die Ursache für das Versagen des Erfassens dieser feinsten «allergischen» Erscheinungen aber an der mangelhaften Beobachtung und der oft zu schematischen und zu abstrakten Auslegung der tatsächlich registrierten Phänomene. Indem wir die beobachteten Erscheinungen der Änderung der Reaktionslage als allergisch bezeichnen, erscheint es notwendig zu betonen, daß darunter nicht ein pathologisches oder toxikologisches Geschehen zu verstehen ist, wie das für die offensichtlichen allergischen Zustände mit ihren zum Teil drastischen Auswirkungen (Exanthem, Fieber usw.) zutrifft. Sie sind bei adäquater Dosierung in ihrer Bedeutung vielmehr zu vergleichen mit den physiologischen Gegen- oder Abwehrmaßnahmen, die sich so häufig auf reflektorischem Wege abspielen. Ein typisches Beispiel ist die Adrenalinwirkung auf den Blutdruck. Betont wird immer die primäre Blutdrucksteigerung. Ich möchte sagen, daß die sekundäre reflektorische Gegenmaßnahme der vagalen Drucksenkung für Adrenalin spezifischer ist; denn sie fehlt z. B. sogar den adrenalinähnlichen Wirkstoffen wie Ephedrin und Sympatol. Diese Beobachtungen sind nicht nur für den Theoretiker interessant, sondern für die Therapie von maßgebender Bedeutung, insbesondere, wenn die therapeutischen Maßnahmen innerhalb kürzerer oder längerer Zeit wiederholt werden müssen. Ich bin überzeugt, daß jedem Kliniker diese Erscheinungen der Änderung der Reaktionsbereitschaft nach Anwendung von Pharmaka verschiedenster Art be-

gegnet sind. Sie treten nicht nur nach Verabreichung eines Wirkstoffes auf, sondern sind bei Anwendung mehrerer Stoffe sogar noch häufiger. Die aufmerksame Berücksichtigung der Änderung der Reaktionsweise auf pharmakologische Reize kann ohne Zweifel die Erfolge therapeutischer Maßnahmen steigern.

Zusammenfassung

Durch eine kleine Glykosid-Vordosis wird die Resistenz gegenüber einer nachfolgenden Dosis erhöht, durch eine große Vordosis hingegen erniedrigt. Im letzteren Falle bestehen ungewöhnlich große individuelle Schwankungen.

Im chronischen Versuch wird — unter Einhaltung bestimmter Voraussetzungen: adäquate Glykosiddosis und Reizfrequenz bei geeigneter individueller Bereitschaft — ein periodischer Verlauf der Glykosidwirkung beobachtet, der durch Abwechslung von Vergiftungs- und Erholungsphasen trotz stets gleichbleibender Behandlung charakterisiert ist. Die Zeichen der Vergiftungsphase sind: Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Gewichtsabnahme mit und ohne Erbrechen und toxische, aber reversible Ekg-Veränderungen: erhöhtes ST und negatives T, eventuell sogar Rhythmusstörungen. Während der Erholung gehen die subjektiven und objektiven Vergiftungserscheinungen zurück.

Bei Einhaltung der genannten Versuchsbedingungen hinterläßt die vorausgehende Glykosiddosis eine veränderte Situation, die sich in einer quantitativ oder qualitativ veränderten Reaktionsweise des Herzens äußert.

Ein Vergleich mit analogen Beobachtungen durch eine Reihe anderer Pharmaka, die als Sensibilisierung, Desensibilisierung, Tachyphylaxie, Gewöhnung, Auswascheffekt, Umstimmung, Wirkungswandel usw. bezeichnet werden, führt zur Auffassung, daß es sich bei all diesen Erscheinungen wie bei der Glykosidwirkung um eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des Effektororgans oder -organsystems handelt und diese somit grundsätzlich als allergische Phänomene im weitesten Sinne zu betrachten sind.

Résumé

Une faible dose préparante de glucoside augmente la résistance à une dose ultérieure, par contre une forte dose diminue cette résistance. Dans ce cas, les variations individuelles sont extrêmement fortes.

Des expériences répétées, réalisées dans des conditions déterminées (dose convenable de glucoside, fréquence de l'excitation, disposition individuelle favorable) ont démontré que l'action du glucoside s'effec-

tue par périodes où alternent des phases d'intoxication et de récupération, bien que le traitement soit resté le même. A la phase d'intoxication, on note les signes suivants: aggravation de l'état général, amaigrissement, avec ou sans vomissements, altérations de l'électrocardiogramme d'origine toxique, mais réversibles: augmentation de ST, T négatif et quelquefois même troubles du rythme. Pendant la phase de récupération, les phénomènes d'intoxication subjectifs et objectifs diminuent ou disparaissent.

Dans les conditions expérimentales mentionnées, la dose préparante de glucoside modifie la situation qui se caractérise par un changement quantitatif ou qualitatif du mode de réactivité cardiaque.

La comparaison d'observations analogues faites avec une série d'autres substances du point de vue sensibilisation, désensibilisation, tachyphylaxie, accoutumance, délavage, changement de constitution et d'activité, etc., permet d'admettre que dans toutes ces manifestations, il s'agit, comme pour les glucosides, d'une modification de la réactivité de l'organe ou du système organique effecteur. Ces phénomènes doivent être considérés, en principe, comme étant de nature allergique, dans le sens le plus large du terme.

Riassunto

La somministrazione di piccole dosi iniziali di glucosidi cardiaci aumenta la resistenza di fronte alle dosi successive; le dosi forti iniziali invece diminuiscono questa resistenza alle dosi successive. In quest'ultimo caso si osservano oscillazioni individuali molto elevate.

Nell'esperimento eseguito somministrando per lunghi periodi dosi di glucosidi cardiaci in determinate condizioni, e cioè — adeguata dose di glucosidi, adeguata frequenza degli stimoli e appropriata reattività individuale — si osserva un andamento periodico dell'azione dei glucosidi, caratterizzato da fasi alternanti di intossicazione e di ripresa, anche se il trattamento non viene modificato. I segni della fase tossica sono: peggioramento dello stato generale, perdita di peso, accompagnata o no da vomito e modificazioni del tipo tossico, ma reversibili, dell'elettrocardiogramma: tratto ST elevato e onda T negativa, eventualmente disturbi del ritmo. Durante la fase di ripresa le manifestazioni tossiche soggettive ed oggetive regrediscono.

In tutte queste condizioni d'esperimento, la dose di glucoside preventivamente somministrata provoca una situazione diversa, che si manifesta con un diverso tipo di reazione, o quantitativo o qualitativo, del cuore.

Un paragone con osservazioni analoghe compiute con una serie di

altri farmaci, che sono state indicate come: sensibilizzazione, desensibilizzazione, tachicardia, assuefazione, effetto d'asportazione mediante lavaggio (Auswascheffekt), modificazione dell'azione, fa pensare che in tutte queste manifestazioni, come nell'azione dei glucosidi, si tratti di una modificazione della capacità di reazione dell'organo effettore o del sistema organico, e che questo fenomeno dev'essere considerato come un fenomeno allergico, in senso lato.

Summary

Administration of a small initial dose of glycoside raises the resistance to a subsequent dose, while a large initial dose lowers it. In the latter case, unusually large individual variations are found.

If a chronic experiment is made under certain given conditions – adequate dose and frequency of administration of glycoside, suitable individual susceptibility – the action of the glycoside is observed to follow a periodic course, characterized by alternate phases of intoxication and recovery, even though the treatment is kept constant. The symptoms of the phase of intoxication are: deterioration in the general condition, loss in weight with or without vomiting and toxic but reversible changes in the Ecg, viz. elevated ST segment and inverted T wave, possibly even with disturbances in the rhythm. During the recovery phase, the subjective and objective symptoms of intoxication regress.

In all these experimental conditions the initial dose of glycoside results in an altered situation, which manifests itself in quantitative or qualitative changes in the manner of response of the heart.

A comparison with analogous observations made with a series of other drugs and designated as sensitization, desensitization, tachyphylaxis, tolerance, elution effect, changes in disposition, alternation of action, etc., leads us to believe that all these phenomena, as well as the action of the glycosides, are associated with a change in the susceptibility of the effector organ or effector organ system, and therefore may be considered as fundamentally allergic phenomena in the broadest sense of the term.