

mengen im Blut normal werden kann. Die Leber besitzt eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber diesen Medikamenten.

Über das Wesen dieses Inaktivierungsmechanismus selbst kann auf Grund unserer Versuche noch keine Aussage gemacht werden. Interessant wäre das Verhalten des Prothrombinspiegels zum Medikamentenblutspiegel bei Vorliegen erwiesener Funktionsstörungen der Leber. Unser Material stammt von Wöchnerinnen und frisch gynäkologisch Operierten. Es ist noch zu klein, um bindende Schlüsse zu erlauben. Es geht aber daraus die lange Verweildauer des Dicumarols im Blut und die kürzere Verweildauer des Tromexans hervor, und es zeigt sich, daß ein Sinken des Tromexan- bzw. Dicumarolspiegels nach Absetzen der Medikation von einem Wiederanstieg der Prothrombinwerte begleitet ist. Es bestehen individuelle Schwankungen. Es kann daher - bei allem Vorbehalt - geschlossen werden, daß für die Dauer der Hemmung der Prothrombinbildung in der Leber (beim Lebergesunden) eine gewisse Konzentration von Dicumarol bzw. seinen Derivaten im Blut vorhanden sein muß. Die Fortführung dieser Versuche wird weitere Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus dieser wichtigen Medikamente bringen.

C. V. GIANELLA und K. N. V. KAULLA

Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern und Forschungsabteilung der Firma J. R. Geigy, AG., Basel, den 23. November 1948.

#### Summary

A new analytical method enables the content of Dicoumarol or Tromexan (ethyl ester of 3,3'-dicoumarinylacetic acid) in human blood to be followed. After a single dose, Dicoumarol can be traced in the blood for a longer period than Tromexan. No material amount of Tromexan remains in the blood for more than 36 hours after discontinuation of medication, even after repeated doses. In patients with intact liver functions, with both medicaments the prothrombin level of the blood increases as the Tromexan or Dicoumarol level decreases. Normal prothrombin levels in the blood are generally reached 1-2 days after discontinuation of the medicaments. It is thought that a certain concentration of these compounds must be present in the blood to ensure duration of action of both Dicoumarol or Tromexan.

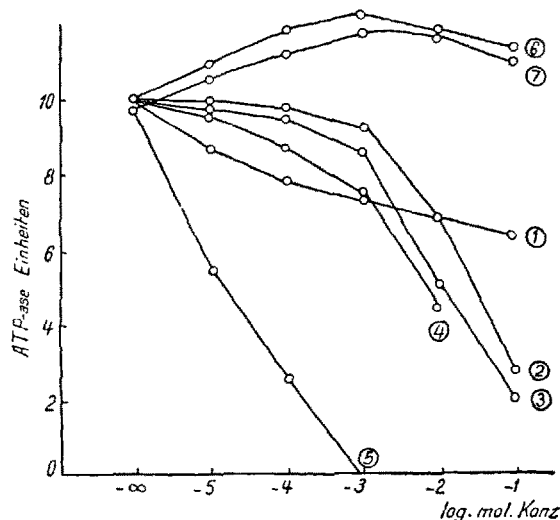
### Die Beeinflussung der Adenosintri-phosphatase-aktivität des Herzmuskels durch verschiedene Substanzen

Der beim enzymatischen Abbau von ATP in ADP durch eine bestimmte Menge Herzmuskel pro Zeiteinheit freigesetzte anorganische P ergibt ein Maß für die Aktivität der ATP-ase. Als ATP-ase-Einheit definiert POTTER<sup>1</sup> die Menge ATP-ase, die 1  $\gamma$  anorganischen P aus ATP in 15 Minuten bei 37° C abspaltet. Die Einheiten werden pro g Frischgewebe berechnet. Nach der Methodik von POTTER bestimmten wir im Herzmuskelhomogenisat der Ratte die Aktivität der ATP-ase nach Zusatz verschiedener pharmakologisch hochwirksamer Substanzen. Als ATP-Präparat diente uns das von der «Pharmaceutica Hungaria» freundlichst zur Verfügung gestellte Atriphos.

Wir stellten fest, daß Natriumarseniat, Natrium-salizylat, Kaliumzyanid, Morphin, Azetylcholin, Pilocarpin, Adrenalin, Perkorten, Pikrotoxin die ATP-ase-Aktivität nicht beeinflussen. Chloralhydrat, Urethan, Natriumoxalat, Natriumfluorid, Kupfersulfat, Veratrin bewirkten dagegen eine deutliche Hemmung der ATP-ase (Abbildung). Diese Untersuchungen bestätigen somit bereits teilweise von POTTER und von SZENT-GYÖRGY<sup>1</sup> erhobene Befunde.

Andererseits konnte mit zwei herzwirksamen Glykosiden, nämlich mit Strophosid und mit Digilanid eine regelmäßige, wenn auch geringgradige Steigerung der ATP-ase-Aktivität erzielt werden (Abbildung).

Klinisch kann bei Intoxikation durch eine der beschriebenen, die ATP-ase hemmenden Substanzen das Syndrom der sog. energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz beobachtet werden.



Graphische Darstellung der ATP-ase-Beeinflussung durch verschiedene Substanzen.

1 Urethan, 2 Oxalat, 3 Fluorid, 4 Veratrin, 5 Kupfersulfat, 6 Strophosid, 7 Digilanid.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen stützt die Vermutung, daß die ATP-ase-Aktivität für die Kraft der Herzmuskelkontraktion von ausschlaggebender Bedeutung ist. Diese Vermutung gründet sich auf die neueren Theorien der Muskelkontraktion, nach welchen die Energie für die Muskeler-schlaffung (energiereichere Phase) einzig und allein vom von der ATP-ase-Aktivität gesteuerten Zerfall der Adenosintri-phosphorsäure geliefert wird.

Die Steigerung der ATP-ase-Aktivität des Herzmuskels durch herzwirksame Glykoside andererseits gibt möglicherweise einen Hinweis auf den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen bei der Herzinsuffizienz.

R. HEGGLIN, H. GRAUER und R. MÜNCHINGER

Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 29. November 1948.

#### Summary

ATP-ase-activity of fresh cardiac muscle is decreased by substances which produce clinically the so-called energetic dynamic heart failure. On the other hand ATP-ase activity is increased by cardiac glycosids.

<sup>1</sup> SZENT-GYÖRGY, *Chemistry of Muscular contraction* (Academic Press, New York, 1947).

<sup>1</sup> K. P. DUBOIS und V. R. POTTER, *J. Biol. Chem.* 150 (1943).