XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.

Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper.

Von

R. Magnus und S. C. M. Sowton (Liverpool).

(Mit 2 Textfiguren.)

I.

In einer Arbeit über „Digitalis und Herzarbeit“ hat der eine von uns in Verbindung mit R. Gottlieb ¹⁾ über Versuche am nach der Langendorffschen Methode isolierten Katzenherzen berichtet, in denen das Organ bei konstanter Temperatur und unter konstantem Drucke durchblutet wurde und seine Kontraktionen auf einen in den linken Ventrikel eingeführten Ballon übertrug, welcher je nach Bedarf mit einem Druck- oder Volumschreiber verbunden werden konnte. Durch diese Einrichtung wurde es im Anschluß an die bekannten Untersuchungen Otto Franks möglich, isometrische und isotonische Aufzeichnungen der Herzkonzentraktionen zu gewinnen, und den Einfluß der Digitaliskörper auf sie zu studieren. Das Ergebnis war, daß unter dem Einfluß von Strophantin das Herz sowohl größere Volumen, als auch größere Druckschwankungen ausführte und daß eine beträchtliche Zunahme der Herzarbeit beobachtet werden konnte.

Vor einiger Zeit hat W. Straub ²⁾ Versuche mitgeteilt, welche ihn zu abweichenden Schlüssen über die Elementarwirkung der Digitaliskörper auf das Herz führten. Diese Experimente wurden nicht am isolierten Säugetierherzen, das für solche Zwecke „viel zu absterbend erschien“, sondern am intakten Kreislauf unter Anwendung kleiner Strophantindosen angestellt. Nach Eröffnung des Brustkorbes wurde ein Troikart durch die Herzspitze in den linken

1) R. Gottlieb u. R. Magnus, Digitalis u. Herzarbeit. Arch. exp. Path. pharm. Bd. 51, 30, 1903.

2) W. Straub, Die Elementarwirkung der Digitaliskörper. Sitz.ber. Phys. med. Gesell. Würzburg, 1908.

Ventrikel eingestoßen und mit einem elastischen Manometer verbunden. In den ersten nach diesem Verfahren angestellten Versuchen ergab sich eine sehr deutliche Vergrößerung der Ventrikelpulse durch Strophantin. Da aber sowohl die Form der registrierten Kurven als auch ihr Vergleich mit den Druckpulsen der Carotis zeigte, daß das benutzte Manometer den wahren Druckablauf durch beträchtliche Schleuderungen entstellt hatte, so ging Straub daran, das registrierende System zu verbessern, und gelangte schließlich zu einem Manometer von der Schwingungszahl 31 pro Sekunde. Dabei stellte es sich heraus, daß schrittweise mit der Verbesserung des Manometers die Zunahme der Ventrikeldruckpulse nach Strophantin kleiner und kleiner wurde und schließlich fast ganz ausblieb. Als einzige Wirkung blieb nur übrig, daß der Druckanstieg im Herzen während der Anspannung steiler erfolgte als in der Norm. Aus diesen Versuchen zog Straub den Schluß, daß die Elementarwirkung der Digitaliskörper auf das Herz nicht darin bestehe, daß der Ventrikel sich mit größerer Energieentfaltung kontrahiert, sondern, daß er sich nur rascher zusammenzieht.

Es scheint uns, daß die tatsächlichen Ergebnisse dieser interessanten Versuche es nicht gestatten, einen derartigen Schluß mit Sicherheit zu ziehen. Die Bedingungen, unter denen sich das isolierte Säugetierherz und das Herz im natürlichen Kreislauf zusammenziehen, sind viel zu sehr voneinander verschieden, als daß man die Resultate der beiden Versuchsreihen ohne weiteres miteinander in Parallele setzen könnte. Wenn nämlich in den leeren Ventrikeln des Langendorffherzens ein Ballon eingeführt wird, der mit einem elastischen Manometer in Verbindung steht, so kann das Herz bei der Kontraktion den Inhalt nicht verkleinern und setzt diesen nur während der ganzen Dauer der Zusammenziehung unter einen während der Kontraktion zunehmenden Druck, als dessen Ausdruck die registrierte isometrische Kurve erscheint. Nimmt die Höhe dieser Druckpulse zu, so kann dieses, wenn die übrigen Bedingungen konstant bleiben und das Manometer mit genügender Treue arbeitet, nur auf den Einfluß des verwendeten Giftes (Strophantin) bezogen werden. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn das Herz sich im Kreislauf kontrahiert. Auch hier setzt das Herz während der Anspannungszeit seinen Inhalt zunächst unter höherem Druck und kontrahiert sich somit unter isometrischen Bedingungen. Sowie aber dabei der Ventrikeldruck die Höhe des Aortendrucks erreicht hat oder sie um ein wenig übersteigt, müssen sich die Aortenklappen öffnen, und die Herzkontraktion verläuft nunmehr in völlig anderer

Weise weiter. Der Ventrikelinhalt wird ausgetrieben, der Ventrikeldruck steigt nicht oder nur sehr wenig weiter an, und die isometrisch begonnene Herzkontraktion wird unter nahezu isotonischen Bedingungen zu Ende geführt. Der Punkt, an welchem die isometrische Zusammenziehung in die isotonische übergeht, wird einzig und allein bestimmt durch die Höhe des Aortendruckes, und man kann daher durch Registrierung der Druckmaxima im Ventrikel bei natürlichem Kreislauf immer nur etwas über die Höhe des Aortendruckes, niemals aber etwas über die Elementarwirkung eines Giftes auf das Herz selbst erfahren. Nun ist durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Zeit sowohl am Tier wie am gesunden und kranken Menschen festgestellt worden, daß durch Digitaliskörper durchaus nicht immer der arterielle Blutdruck gesteigert wird, ja daß er unter Umständen sogar sinken kann. Wenn der Aortendruck nicht steigt, kann auch das Druckmaximum im Ventrikel nicht oder nur unbedeutend zunehmen, es darf aber aus dem Ausbleiben einer solchen Zunahme nicht geschlossen werden, daß das verwendete Gift (in diesem Falle die Digitaliskörper) keine größere Energieentfaltung der Herzkontraktion bewirke. Wir glauben daher, daß aus den besprochenen Versuchen Straubs nicht die Ungültigkeit der am isolierten Säugetierherzen gewonnenen Ergebnisse abgeleitet werden kann.

II.

Ganz anders steht es aber mit den technischen Einwendungen, welche sich aus den Untersuchungen Straubs gegen die in der früheren Untersuchung am isolierten Langendorffherzen verwendeten Apparate ergeben. Daß damals (1902) als das zuverlässigste angesehene Hürthle'sche Manometer ist inzwischen durch Otto Frank als ein für derartige Untersuchungen wenig geeignetes Instrument nachgewiesen worden, und es ist durchaus möglich, daß die damals erhaltenen Kurven mehr oder weniger durch Schleuderwirkung und Eigenschwingungen entstellt worden sind. Als daher bei der Neueinrichtung des Utrechter pharmakologischen Instituts ein Frank'sches Manometer beschafft werden konnte, haben wir die Gelegenheit benutzt, um bei der Prüfung und Einarbeitung mit dem genannten Apparat die früheren Versuche mit verbesserter Methode zu wiederholen, und glauben nunmehr zu befriedigenden Resultaten gekommen zu sein.

Das Federmanometer nach Otto Frank zur Registrierung auf beruhter Trommel¹⁾ gibt bei einer Hebellänge von 5 cm einen mittleren

1) Geliefert von W. Schmidt in Gießen.

Ausschlag von 10 mm für je 100 mm Quecksilberdruck und besitzt nach Angabe des Fabrikanten bei gewöhnlicher Verwendung eine Schwingungszahl von 45—50 pro Sekunde. Bei unseren Versuchen wurde das Instrument mit einem biegsamen Bleirohr von 51 cm Länge und 6,35 mm lichter Weite verbunden, an dessen Ende sich ein Gummiballon passender Größe befand. Dieser wurde in kollabiertem Zustande durch den eröffneten Vorhof in den linken Ventrikel eingeführt. Das ganze System war mit ausgekochtem Wasser gefüllt. Von einer der beiden mit eingeschliffenem Hahn versehenen Oeffnungen des Manometers aus wurde mit Hilfe einer feingraduierten Spritze darauf der flüssige Inhalt des Systems vermehrt und dadurch der Ballon entfaltet. Meist erwies sich eine Füllung von einem Kubikzentimeter für den Katzenventrikel als zweckmäßig. Danach wurde der Hahn geschlossen.

Die Technik der Langendorf-Versuche war genau die gleiche wie sie in der früheren Arbeit von Gottlieb & Magnus geschildert wurde. Insbesondere wurde sorgfältig auf Konstantbleiben des Durchleitungsdruckes und der Temperatur während der ganzen Dauer des Versuches geachtet. Die verwendeten Strophantindosen schwankten von 0,16 mg — 0,2 mg Strophantin Böhlinger auf 250 ccm Blutkochsalzmischung. Am Schluß jedes Versuches wurde die statische und dynamische Eichung des ganzen Systems vorgenommen. Das Manometer machte in Verbindung mit dem Bleirohr und dem in die Herzhöhle eingeführten Ballon 37 Schwingungen in der Sekunde, war also noch etwas besser als das von Straub verwendete; eine weitere Verbesserung erscheint nach freundlicher Mitteilung des Erfinders möglich, wenn man weitere Röhren verwendet, erwies sich aber für unsere Zwecke für unnötig. Die Dämpfung wechselt natürlich je nach der Stärke der immer sehr feinen Berührung des Papierees und der Anlage des Hebels an die Schreibfläche. In den meisten Versuchen kam bei der dynamischen Eichung mit 100 mm Hg Druckunterschied der Hebel nach 2—3 Schwingungen zur Ruhe.

Nach diesem Verfahren haben wir 7 gelungene Versuche ausgeführt, deren Resultate in nachstehender Tabelle zusammengefaßt sind.

Tabelle I.

Versuchs- No.	Normalperiode		Strophantinperiode	
	Exkursionsgröße	Puls- frequenz	Exkursionsgröße	Puls- frequenz
1	0—36 = 36 mm Hg	187	4—63 = 59 mm Hg	176
2	15—39 = 24 „ „	204	15—60 = 45 „ „	202
3	16—42,5 = 26,5 „ „	132	16—61 = 45 „ „	168
4	29—44 = 15 „ „	194	31—56 = 25 „ „	113
5	59—88 = 29 „ „	186	56—90 = 34 „ „	212
			63—98 = 35 „ „	180
6	54—62 = 8 „ „	97	51—71 = 20 „ „	130
7	8—39 = 31 „ „	126	8—68 = 60 „ „	126

Wie man sieht, ist in allen Fällen eine Steigerung der bei der Kontraktion erzeugten Druckwerte durch Strophantin bewirkt worden. Diese Steigerung ist in einzelnen Fällen sehr hochgradig und kann das Doppelte des Normalwertes erreichen. In allen Fällen ist eine Steigerung der systolischen Druckwerte zu konstatieren, eine Vertiefung der Diastole ist nur in Versuch 5 und 6 nachweisbar, in denen die diastolischen Anfangsdrucke höher waren als in den übrigen Experimenten. Die Verstärkung der Herz-tätigkeit läßt sich unabhängig von jeder Frequenzänderung konstatieren, sie tritt sowohl bei gleichbleibender als bei zu- und abnehmender Pulsgeschwindigkeit auf.

Versuch I vor Strophantin.

Versuch I nach Strophantin.

Versuch II vor Strophantin.

Versuch II nach Strophantin.

Versuch II vor Strophantin.

Versuch II nach Strophantin.

Versuch III vor Strophantin.

Versuch III nach Strophantin.

Fig. 1.

Isometrische Kurven der Kontraktionen des linken Ventrikels von und nach Strophantinvergiftung (1:1250000). Zeit in $\frac{1}{2}$ "'. Pulsfrequenz und Exkursionsgröße sind in Tab. I angegeben,

Vorstehend (Fig. 1) seien einige der erhaltenen Kurven reproduziert, welche die geschilderte Strophantinwirkung veranschaulichen. Besonders die bei schnellerem Gang der Trommel aufgenommenen Kurven zeigen auf das Deutlichste, daß bei dem verwendeten Registrierapparat jede Entstellung durch Eigenschwingung wegfällt, und daß man daher die erhaltenen Resultate als den wahren Ausdruck der durch Strophantin bewirkten Herzveränderungen ansehen kann. Zwischen den einzelnen Pulsen verzeichnet das Manometer eine diastolische horizontale Linie. Nach den Auseinandersetzungen Francks ist es daher verständlich, warum in unsern Versuchen die Frequenzänderungen ohne Einfluß auf die Kurvenhöhe blieben.

Die abgebildeten Kurven stellen unseres Wissens den ersten Versuch dar, die isometrische Kontraktion des Säugetierherzens mit hinreichend genauen Apparaten zu registrieren. Es sei daher gestattet, an der Hand nachstehender Figur 2 einige Bemerkungen über den Verlauf dieser Kontraktion zu machen. Die Figur entstammt dem Versuch 7 und stellt den isometrischen Druckablauf vor

und nach der Strophantinvergiftung dar. Sie wurde in der Weise erhalten, daß auf der Originalkurve Stellen mit gleicher Pulsfrequenz aufgesucht und mit dem Projektionsapparat episkopisch auf an der Wand befestigtes Millimeterpapier projiziert wurden. Dabei wurde auf sorgfältige Deckung der Abszissen geachtet. Die projizierten Kurven wurden auf dem Millimeterpapier nachgezeichnet, und darauf ein von dem Hebel des Manometers geschlagener Bogen ebenfalls auf dieselbe Weise gezeichnet. Danach konnte nun die durch die Kreisbewegung des Hebels verursachte Entstellung der Kurven in bekannter Weise korrigiert werden; die so gewonnene Zeichnung wurde auf photographischem Wege zum Zwecke der Reproduktion verkleinert. Die horizontalen Linien entsprechen Druckunterschieden von 10 mm Hg, die vertikalen je $\frac{1}{20}$ Sekunde. Das wiedergegebene Beispiel kann als typisch für die in allen Versuchen beobachtete Kurvenform gelten.

Fig. 2.

Isometrische Kurven der Kontraktionen des linken Ventrikels vor (niedrige Kurven) und nach (höhere Kurven) Strophantinvergiftung (1:1560 000). Die vertikalen Linien entsprechen $\frac{1}{20}$ ". Die horizontalen je 10 mm Hg.

Die niedrigere Kurve entstammt der Normalperiode. Der Spannungsverlauf bei den Einzelkontraktionen ist ein sehr einfacher. Bei einer Pulsfrequenz von 126 in der Minute wird das Maximum der Spannung in etwa $\frac{1}{20}$ " erreicht, für den Abfall werden etwa $\frac{3}{20}$ " gebraucht, dann folgt eine Pause von etwa $\frac{4}{20}$ ". Diese zeitlichen Verhältnisse werden durch die Strophantinvergiftung nur unwesentlich geändert. Das einzig Charakteristische ist die beträchtliche Erhöhung des Kurvengipfels, welche in dem abgebildeten Falle fast das Doppelte des Normalwertes erreicht. Dadurch wird es nun erklärlich, weshalb die Kurven nach der Zufuhr des Digitaliskörpers so viel steiler verlaufen als vorher. In diesem Punkte stimmen unsere Resultate mit denen von Straub vollkommen überein. In den Versuchen von Straub war eben die Digitaliswirkung deutlich eingetreten, wie sich aus der vermehrten Steilheit in dem Ansteigen seiner Ventrikeldruckkurven ergibt, es konnte aber nicht zu

einem Ansteigen des Ventrikeldruckes selbst kommen, weil keine oder nur eine geringgradige Zunahme des Aortendruckes erfolgt war.

Aus diesem Grunde scheinen uns die Ergebnisse der Straub'schen Untersuchungen gerade für die Beurteilung der Wirkung kleiner Strophantindosen am intakten Kreislauf von großem Interesse zu sein. Denn sie zeigen, daß eben prinzipiell die gleichen Wirkungen am Herzen des intakten Tieres mit vorher normalem Kreislauf nach Anwendung sog. medizinaler Dosen eintreten, wie sie sich am isolierten Herzen im Langendorffexperiment beobachten lassen. Bei den Versuchen am intakten Kreislauf handelt es sich um Herzen mit normaler Kontraktionsenergie, welche bei jeder Zusammenziehung mit Leichtigkeit Druckwerte von 100 mm Hg und darüber erzeugen können. In den Versuchen am isolierten Herzen werden bei den isometrischen Kontraktionen so hohe Leistungen nicht erreicht, der Unterschied zwischen diastolischem und systolischem Druck betrug in den Normalperioden nur bis zu 36 mm Hg. Es handelte sich also um Herzen, welche unter den Bedingungen des Versuches schwächer schlugen, als ein normales Organ während des Lebens es tut. Wenn derartige Herzen mit experimenteller Herzschwäche unter der Einwirkung der Digitaliskörper zu so viel kräftigeren Kontraktionen veranlaßt und in den Stand gesetzt werden, fast doppelt so hohe Druckwerte zu erzeugen, so ist dieses Ergebnis für das Verständnis des Heileffektes bei Herzerkrankungen von großem Werte, während das von Straub erhaltene prinzipiell gleiche Resultat am normalen intakten Kreislauf zeigt, daß sowohl am gesunden wie am geschwächten Herzen dieselbe Grundwirkung der Digitaliskörper zu beobachten ist.