XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Zur Herzwirkung des Camphers.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 2 Figuren im Text.)

Seitdem die Versuche von Heubner¹⁾, sowie die gleichzeitigen Versuche von Binz und Baum²⁾ die ersten experimentellen Feststellungen über die Herzwirkung des Camphers erbracht haben, ist die Einwirkung des Camphers auf das Froschherz Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, aus denen einwandsfrei hervorgeht, dass das Mittel in passender Dosirung die Energie der Herzcontractionen zu steigern vermag. Insbesondere wird der Campher durch seine Einwirkung auf eine vorher herabgesetzte Herzthätigkeit als Herzmittel gekennzeichnet. So wird der Muscarinstillstand des Froschherzens durch Campher aufgehoben (Harnack und Witkowski³⁾; die durch Chloralhydrat abgeschwächten Contractionen werden wieder verstärkt und die Arbeitsleistung des Herzens wird unter diesen Bedingungen in eclatanter Weise gehoben, wie dies neuerdings Böhme⁴⁾ im hiesigen Institute näher verfolgt hat. Wird das Herz durch Chloralhydrat zum Stillstand gebracht, so kann es durch Campher wieder zu erneuten regelmässigen und kräftigen Schlägen angeregt werden. Diese Aufhebung des Lähmungsstillstandes beruht auf einer erregenden Wirkung des Camphers auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen, wie dies Harnack und Witkowski und neuerdings Böhme erwiesen haben.

Nicht so eindeutig sind die Ergebnisse am Warmblüterherzen. Die Beobachtungen am Blutdruck höherer Versuchsthiere haben bisher noch keine völlig sicheren Beweise für eine Verstärkung der Herzthätigkeit durch Campher erbracht und die Untersuchungen Winterberg's⁵⁾ am

1) Heubner, Archiv zur Heilkunde. Bd. XI. S. 334. 1870.

2) J. Baum, Centralbl. f. d. Wissensch. S. 467. 1870.

3) Harnack und Witkowski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. V. S. 401. 1876.

4) A. Böhme, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. LII. S. 346. 1905.

5) H. Winterberg, Pflüger's Archiv f. d. gesammte Physiolog. Bd. XCIV. S. 455. 1903.

isolirten, künstlich durchbluteten Herzen führten den Autor sogar zu dem Schlusse, jede günstige Wirkung des Camphers auf die Herzthätigkeit in Abrede zu stellen. Dagegen konnte Seligmann¹⁾ neuerdings im hiesigen Institute zeigen, dass das Mittel in einzelnen Fällen eine deutliche Verstärkung der Contractionen des überlebenden Katzenherzens hervorzurufen vermag; dieser Erfolg ist aber keineswegs regelmässig.

Einen weiteren Beitrag zur Campherwirkung erbrachte Seligmann durch die Beobachtung, dass der Campher am überlebenden Katzenherzen das Flimmern aufhebt. Fast in allen Versuchen (über 30 an der Zahl) wurde die stürmische und völlig uncoordinirte Contraction der Muskelgeflechte an heftig flimmernden Herzen alsbald nach der Durchleitung ihrer Coronargefässe mit campherhaltigem Blute aufgehoben und die Herzen prompt zu regelmässigem und kräftigem Schlagen gebracht. Damit ist die Beeinflussung gewisser für die Coordination des Herzschlags wesentlicher Apparate durch den Campher erwiesen. Während ferner das überlebende und mit campherfreiem Blute gespeiste Herz durch directe Reizung mit Inductionsströmen von genügender Stärke sogleich zu dauerndem oder wenigstens zu minutenlangem Flimmern gebracht wird, bewirkt nach Durchleitung campherhaltigen Blutes die gleiche Stromstärke an gleicher Stelle nur noch so lange Flimmern als die Elektroden angelegt bleiben.

Weitere Versuche mussten darüber entscheiden, ob sich auch am lebenden Herzen eine ähnliche Beeinflussung der bei der Coordination wirksamen Elemente durch den Campher nachweisen lässt. Die folgende Notiz soll diese Ergänzung der Beobachtungen Seligmann's bringen.

Für die Versuche konnte nur eine Thierart in Betracht kommen, bei der die Ventrikel, falls sich nicht ein ganz besonderer gegentheiliger Einfluss geltend macht, nach Reizung mit dem Inductionsstrom stets dauernd flimmern und, einmal in Flimmern verfallen, flimmernd absterben. Nur dann, wenn ein spontaner Wiederbeginn der Contractionen in den Versuchen ausgeschlossen war, konnte ein abweichendes Verhalten des Herzens unter Campherwirkung hervortreten. Für das Herz ausgewachsener²⁾ Hunde trifft dies bekanntlich zu, während Kaninchen- und auch Katzenherzen einige Zeit nach dem Ende der elektrischen Reizung wieder rhythmisch zu schlagen beginnen. Kronecker³⁾ hat von etwa 200 flimmernden Hundeherzen keines sich wieder erholen sehen. Zur sicheren Auslösung dieses bis zum Herztode andauernden Flimmerns genügt eine einmalige Reizung mit einem Inductionsstrom von etwa 400 Ein-

1) E. Seligmann, *Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakolog.* Bd. LII. S. 333. 1905.

2) Die Herzen neugeborener Hunde zeigen eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Faradisation, so dass sie auch unter normalen Bedingungen wieder zum rhythmischen Schlagen kommen können. (Gley, *Soc. de biologie.* 1891. p. 108 und *Archives de physiologie.* 1891. III. p. 735.)

3) H. Kronecker, *Zeitschr. f. Biolog.* Bd. XVI. S. 529. 1896. (Auf S. 21 der Abhandlung.)

heiten, der etwa 2—3 Secunden lang an der wirksamsten Stelle am Ende des oberen Drittels der vorderen Coronararterie einwirkt.

Wenn das im Kreislauf schlagende Herz bereits in Flimmern verfallen ist, so ist wenig Aussicht auf Erfolg vorhanden, das Flimmern durch Campher wieder aufzuheben; denn das flimmernde Herz erzeugt keinen Aortendruck mehr und unterbricht dadurch seinen Coronarkreislauf. Wenn sich das Herz selbst ernährt, wird das Campherblut deshalb selbst bei intravenöser Einführung gar nicht in ausreichendem Maasse zum Herzen gelangen, während bei der Durchströmung des überlebenden Herzens das campherhaltige Blut auch während des Flimmerns einwirken konnte.

Dagegen kann am schlagenden Herzen untersucht werden, ob dasselbe unter dem Einfluss vorher gegebenen Camphers nicht oder wenigstens schwerer in dauerndes Flimmern zu versetzen ist, wie ein normales. Ich verglich mit dieser Versuchsanordnung die Widerstandsfähigkeit, die das Hundeherz nach vorangehender Campherzufuhr gegen den Inductionsstrom zeigt, mit der normalen Reaction auf den gleichen Reiz.¹⁾

Unter Vermeidung von Blutungen wurde der Thorax in Aethernarkose in der Medianlinie geöffnet, das Herz nach Eröffnung des Pericards blossgelegt und die Carotis mit dem Kymographion verbunden. Nach Abklingen der Aethernarkose erhielten die Hunde 2—3 cem 1 proc. Campherlösung pro Kilogramm, in 40 proc. Alkohol gelöst, allmählig intravenös injicirt; bei der nicht allzu langsamen Injection solcher Gaben sank der Blutdruck regelmässig etwas ab, das Herz schlug aber in den meisten Fällen kräftig und regelmässig fort. Nun wurden an der vorderen Coronararterie etwa am Uebergange des ersten zum zweiten Drittel ihres Verlaufes die Elektroden eines Inductionsschlittens angelegt, der mit einem gut wirksamen Leclanché-Element bespannt war. Der Strom wurde in einer Intensität von 500 Einheiten mindestens zwei bis drei Secunden lang applicirt. Der Ausfall des Versuchs war in allen Fällen (7 Versuche) ein eindeutiger; das Hundeherz flimmerte nach der Campherzuführung niemals auf die erste Reizung hin dauernd. Während der Reizung trat Flimmern ein; dasselbe überdauerte aber die Anlagerung der Elektroden nur wenige Secunden und alsbald setzte das Herz wieder mit einer kräftigen Contraction zu rhythmischen Schlägen ein.

Es versteht sich von selbst, dass ich mich auch in eigenen Controlversuchen davon überzeugte, dass das gleiche Vorgehen unter den von mir bei der Faradisation eingehaltenen Bedingungen — Art der Anlagerung der Elektroden, Stromstärke und Dauer der Einwirkung etc. — bei nicht mit Campher vorbehandelten Versuchsthieren jedesmal zu dauerndem Flimmern bis zum Absterben führte, gleichgültig, ob vorher

1) Barbèra (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 36. S. 259. 1898) fand bei dieser Versuchsanordnung in der Umspülung des Herzens mit Kochsalzlösung von 45° C. das geeignetste Mittel, das Hundeherz für einige Reizperioden vor dauerndem Flimmern zu schützen.

Alkohol in der zur Lösung des Camphers angewandten Menge gegeben war oder nicht.

Wurde an den mit Campher vorbehandelten Hunden die Faradisation nach der ersten erfolglosen Reizung einige Zeit nach dem Wiederbeginn des rhythmischen Herzschlags wiederholt, so führte oft auch die zweite und dritte, nach einer Pause von 1—2 Minuten wiederholte Reizung noch nicht zu dauerndem Flimmern. In einem Versuche z. B. konnte das Herz auf diese Weise 7mal, in einem anderen 5mal mit Pausen von je 1 Minute zu heftigem Flimmern während der Reizung gebracht werden, wobei in der Pause immer etwas Campher nachinjicirt wurde; immer wieder setzte das Herz alsbald nach dem Aufhören der Faradisation wieder zu rhythmischer Thätigkeit ein. Endlich flimmerten aber auch die unter dem Einfluss des Camphers stehenden Hundeherzen im Anschluss an die letzte Faradisation bis zum Absterben fort, und zwar trat dieses dauernde Flimmern, wie es scheint, um so leichter ein, je rascher die einzelnen Reizungen auf einander folgten und je länger der elektrische Strom bei der Reizung einwirkte. Das Hundeherz unter dem Einfluss des Camphers verhält sich somit in Bezug auf seine Widerstandsfähigkeit dem faradischen Strom gegenüber wie ein Kaninchenherz. Denn Gley¹⁾ konnte zeigen, dass auch das Kaninchenherz bis zum definitiven Herztod weiter flimmert, wenn man nur auf die erste erfolglose Faradisation alsbald nach dem Wiederbeginn der rhythmischen Contractionen weitere Reizungen von genügender Stärke und Dauer folgen lässt.

Das geschilderte Verhalten des unter Campherwirkung stehenden Hundeherzens bei der elektrischen Reizung wird durch die beistehende Blutdruckcurve (Fig. 1) illustriert; da der Blutdruck bei Eintritt des Flimmerns sogleich absinkt und während des Flimmerns auf dem niedrigen Stande verharret, um mit dem Eintritt rhythmischer Thätigkeit sofort wieder zu steigen, so giebt die Blutdruckcurve ein getreues Abbild des zeitlichen Verlaufs der Erscheinungen am Herzen. Daneben sei die Blutdruckcurve eines Controlversuchs (Fig. 2) wiedergegeben, bei dem die gleiche Dosis campherfreien 20 proc. Alkohols pro Kilo gegeben war, ohne den normalen Erfolg der Reizung unter Anwendung der gleichen Reizbedingungen zu verändern.

Die Thatsachen aus der Pathologie des Herzflimmerns sind in ihrem Wesen noch nicht genügend aufgeklärt und über den Einfluss von Giften auf das Flimmern ist noch viel zu wenig bekannt, um eine Deutung der geschilderten Campherwirkung zu gestatten. Es ist derzeit nicht zu entscheiden, ob es sich um eine erregende Wirkung des Mittels auf gewisse Apparate im Herzen oder um eine narkotische Wirkung handelt. Bei einem Erregungsmittel für das Herz, wie es der Campher jedenfalls für die Reizerzeugung im Herzen darstellt, wäre man versucht, die gesteigerte Widerstandskraft der Coordination auf eine analoge Einwirkung auf die Erregbarkeit gewisser für die Coordination wesentlicher Elemente des Herzens zu beziehen. Ander-

1) Gley, Soc. de Biologie. 1890. p. 411 und 1891. p. 259, sowie Archives de physiologie. 1891. 5. III. p. 735.

Fig. 1 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert).

Hund (8 Kilo) nach Injection von
20 cc 1 proc. Campher.

3 Minuten später 3. Reizung.

Wieder 3 Minuten später 5. und 1 Minute darauf 6. Reizung.

Fig. 2 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert).

flimmert bis
zum Tode fort.

Hund (17 Kilo) nach Injection von 50 cc 40 proc. Alkohol.

seits haben Gley ¹⁾ und Barbèra ²⁾ auch nach Chloralhydrat eine ähnliche höhere Widerstandskraft des Hundeherzens gegen Wechselströme beobachtet, sowie Fischel ³⁾ nach Chloroform am Kaninchenherzen. Barbèra führt dieselbe auf die Gefäßlähmung zurück, die Chloralhydrat — es wurde herzwärts in die Carotis oder von der Jugularis aus in herzlähmender Dosis injicirt und danach das Herz durch Massage wieder zum Schlagen gebracht — an den Coronargefäßen hervorruft. Die Wirkung des Camphers muss eine andere Ursache haben, da der Campher am überlebenden Organ eine Erweiterung der Coronargefäße nicht hervorruft (Seligmann ⁴⁾), dort aber, wo er überhaupt Gefäße erweitert, diese Gefäßerweiterung nach Winterberg ⁵⁾ peripheren Ursprungs ist.

Der Campher vermag also das Hundehertz für eine ganze Reihe sonst unbedingt tödtlicher Reizungen vor dem dauernden Flimmern zu bewahren. Da wir über eine pharmakologische Beeinflussung des Flimmerphänomens an dem im Kreislauf arbeitenden Herzen bisher nur sehr spärliche Angaben ⁶⁾ besitzen, erscheint dieses Resultat bemerkenswerth. Dabei muss hervorgehoben werden, dass die geschilderte Wirkung des Camphers schon nach Gaben eintritt, die keineswegs toxisch wirken, vielmehr noch unter den krampfmachenden Gaben liegen.

1) E. Gley, Archives de physiologie. 1891. p. 735.

2) Barbèra, Zeitschrift für Biologie. Bd. 36. S. 259. 1898.

3) Fischel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 38. S. 228. 1897.

4) Seligmann, a. a. O.

5) Winterberg, a. a. O.

6) Hierher gehört eine Mittheilung von d'Halluin auf dem internationalen Physiologencongress zu Brüssel 1904 (Bericht im Centralbl. für Physiologie. Bd. 18. No. 25. S. 837). Die bei Anwendung der Herzmassage zu Wiederbelebungsversuchen nach Herzstillstand so häufig eintretenden fibrillären Zuckungen des Herzens vereitelten den Erfolg der Wiederbelebung nicht so oft, wenn Kalisalz gegeben wurde, das nach H. E. Hering's Beobachtung (Centralbl. für Physiol. 1903) das Flimmern am überlebenden Herzen aufzuheben vermag.