XVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu
Straßburg.

210. Über die Summation der Muscarin- und Vagusreizung am Säugetierherzen.

Von

Dr. **Eduard Schott**, Assistent an der medizinischen Klinik.

(Mit 19 Curven.)

Vorliegende Untersuchungen schließen sich an Hondas Arbeit „Über das Wesen der herzhemmenden Muscarinwirkung“ an ¹⁾. Honda hat am Froschherzen gezeigt, daß bei geeigneter Versuchsanordnung eine Summation der hemmenden Muscarin- und Vaguswirkung eintritt. Er hat ferner gefunden, daß das Muscarin außer seiner Eigenschaft, die Endglieder der Hemmungsvorrichtungen im Herzen zu erregen, auch noch die Fähigkeit besitzt, — ähnlich wie das Nikotin — das zwischen den Vagusfasern und den eigentlichen hemmenden Elementen eingeschaltete Zwischenstück zu lähmen.

Meine Aufgabe war es nun, zu untersuchen, ob sich die gleiche Summation auch beim Säugetier nachweisen läßt.

Die Versuche wurden an Kaninchen und an Katzen vorgenommen. Nach Narkotisierung des Tieres mit Urethan bis zum vollständigen Verschwinden aller Reflexe legte ich die Halsorgane durch Medianchnitt frei, band eine Kanüle für künstliche Respiration, deren Anwendung sich manchmal als notwendig erwies, in die Trachea ein und führte eine mit einem Stöpsel verschlossene, mit physiol. Kochsalzlösung gefüllte und auf eine für die Muscarininjektion bereitgehaltene Pravazspritze passende Kanüle in die Vena jugularis dextra ein. Die rechte Carotis wurde mit dem Quecksilbermanometer am Kymographion verbunden.

1) Archiv für Experimentelle Path. und Pharm. Bd. 64, S. 72. 1910.

Zur Füllung der Röhren benutzte ich zunächst konzentrierte Magnesiumsulfatlösung. Da jedoch bei den starken Druckerniedrungen, die durch die Vagusreizungen und das Muscarin herbeigeführt werden, immer ein Teil der Flüssigkeit aus den Röhren in das Herz gelangt und da die Magnesiumsulfatlösung die Herztätigkeit stark beeinflußt, ja sogar momentanen Herzstillstand herbeiführen kann, benützte ich späterhin Extrakt aus Blutegelköpfen, der auch intravenös einverleibt wurde. Man benötigt jedoch zu jedem Versuch Extrakt von 6—8 Blutegeln und ist bei längerer Versuchsdauer nicht absolut vor Gerinnungen geschützt. Sehr gut bewährte sich ein Gemenge von dünner, 6—8proz., Magnesiumsulfatlösung, der der Extrakt von 1—2 Blutegeln zugesetzt ist. Man hat dann auch bei einer Versuchsdauer von 2—3 Stunden keine Gerinnung zu befürchten, und die schädigende Wirkung des Magnesiumsulfat ist in dieser Konzentration minimal.

Beide Nn. Vagi wurden unter möglichster Schonung und Vermeidung von Zerrung von ihrer Umgebung isoliert, in ihrem oberen Halsteile durch einen Faden fixiert und oberhalb der Ligatur durchtrennt. Den linken Vagus legte ich über ein Paar Drahtelektroden und fixierte ihn in seiner Lage dadurch, daß ich den an ihm hängenden Faden durch eine Klemme mit der Haut des Tieres verband. Um ihn vor dem Austrocknen zu schützen, bedeckte ich ihn mit einem Stückchen Gewebe, das jedoch vor jeder Reizung entfernt werden muß, da sonst in dieser Brücke Nebenschluß entsteht, der die Reizung abschwächt oder sogar unwirksam macht.

Zur Vagusreizung benutzte ich einen gewöhnlichen Schlitteninduktionsapparat, nachdem der Versuch, in der Art wie Honda nur die durch Öffnung des primären Stromes entstehenden Induktionsschläge in Anwendung zu bringen, daran gescheitert war, daß der zur Verfügung stehende Apparat maximal drei Öffnungsschläge pro Sekunde leistete, und diese geringe Zahl der Schläge in der Sekunde wohl beim Frosch, aber weder beim Kaninchen noch bei der Katze zur Erzielung einer hinreichenden Vaguswirkung genügt.

Zu Beginn des Versuchs wurde ein Rollenabstand bestimmt, bei dem eine deutliche, nicht zu geringe, aber bei weiten nicht maximale Vaguswirkung zustande kam, und dieser Rollenabstand blieb dann während des ganzen Versuchs unverändert.

Ich benutzte zu den Versuchen teils synthetisches, teils direkt aus Fliegenpilzen dargestelltes Muscarin. Beide Präparate erwiesen sich in der Art ihrer Wirksamkeit als durchaus übereinstimmend.

Das synthetische Muscarin kam in 0,2 proz. Lösung zur Anwendung; wir benötigten zu den Versuchen 0,2—2 mg. Die Dosierung des Fliegenpilzmuscarins wurde wegen der Beimengung von Cholin nicht exakt bestimmt.

Die nachstehenden Kurvenabschnitte und Versuche veranschaulichen die Resultate.

A. Versuche mit synthetischem Muscarin.

Kurve I.

Versuch 21. Kaninchen. R. A. am Schlittenapparat 165 mm.

Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
b) Während der Vagusreizung.
c) Nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II. 5 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Kurvenabschnitt III. 9 Minuten nach Kurvenabschnitt II.

- a) Muscarinwirkung.
- b) Vagusreizung vollkommen wirkungslos.
- c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt IV. 15 Minuten nach Kurvenabschnitt III.

- a) Allmähliches Verschwinden der Muscarinwirkung.
- b) Vagus wieder erregbar.

Die anfänglich mittelstarke Wirkung der Vagusreizung addiert sich zu der Wirkung des Muscarins und führt Herzstillstand herbei. Nachdem das Tier 9 Minuten lang unter der Einwirkung des Muscarins gestanden hat, das ihm in kleinen Dosen in Intervallen von etwa 1 Minute beigebracht war — im ganzen 1,2 mg — wird die Vagusreizung unwirksam. 15 Minuten später ist der Vagus wieder erregbar geworden.

Die gleichen Resultate ergaben die folgenden Versuche:

Kurve II.

Versuch 11. Kaninchen. R. A. am Schlittenapparat 156 mm.

Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung beider Vagi.
b) Während der Vagusreizung.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II. 8 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
Das Tier hat etwa 0,6 mg synth. Muscarin erhalten.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
c) Nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt III. 12 Minuten nach Kurvenabschnitt II.
a) Muscarinwirkung.
b) Vagusreizung bleibt wirkungslos.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Versuch 25, Kaninchen, 118 mm R. A.

Zeit Uhr Min.		Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
5	45	220	71	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	50	60	17—31	Während Vagusreizung (7 Sek. lang).
—	51	154	20—25	Muscarinwirkung.
—	51	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung, (15 Sek. lang), bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	55	138	18—22	Nach weiteren Muscarininjektionen.
—	56	138	18—22	Vagusreizung (6,5 Sek. lang) unwirksam.
6	13	172	55	Inzwischen kein Muscarin mehr gegeben
—	14	60	27—48	Vagus wieder erregbar (Reizung 6,5 Sek. lang).

Versuch 10, Kaninchen, 144 mm R. A.

Zeit Uhr Min.		Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
12	30	294	87	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	60	53	Wirkung der Vagusreizung (3 Sek. lang).
—	33	126	67	Muscarinwirkung ohne Vagusreizung.
—	34	126	67	Vagusreizung (9 Sek. lang) ist unwirksam.

Versuch 14, Kaninchen, 201 mm R. A.

Zeit Uhr Min.		Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
12	30	232	68	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	52	21—60	Vagusreizung (5 Sek. lang).
1	2	48	22—38	Muscarinwirkung
—	3	—	—	Herzstillstand, (8 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	15	66	22—68	Das Tier hat fortgesetzt Muscarin erhalten.
—	16	—	—	Herzstillstand, (9 Sek. lang), durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	30	60	20—64	Muscarininjektionen wurden inzwischen fortgesetzt.
—	31	—	—	Herzstillstand, (7 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

B. Versuche mit Fliegenpilzmuscarin.

Kurve III.

Versuch 19, Kaninchen, R. A. 201 mm.

Kurvenabschnitt I.
a) Normal nach Durchschneidung
der Vagi.
b) Während der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II.
8 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagus-
reizung bei gleichzeitiger Mus-
carinwirkung.

Kurvenabschnitt III.
20 Sekund. nach Kurvenabschnitt II.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagus-
reizung bei gleichzeitiger Mus-
carinwirkung.

Kurve IV.

Versuch 29, Kaninchen, R. A. 205 mm.

Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
 b) Während der Vagusreizung.
 c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II. 4 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
 a) Während der Injektion von Muscarin.
 b) Muscarinwirkung.
 c) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Kurvenabschnitt III.

46 Minuten nach Kurvenabschnitt II.

- a) Verschwinden der Muscarinwirkung.
- b) Vagusreizung wieder wirksam.
- c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt IV.

31 Minuten nach Kurvenabschnitt III.

- a) Wirkung einer erneuten Muscarininjektion.
- b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Kurvenabschnitt V. 3 Minuten nach Kurvenabschnitt IV.

- a) Allmähliches Verschwinden der Muscarinwirkung.
- b) Während der Vagusreizung.
- c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt VI. 17 Minuten nach Kurvenabschnitt V.

Das Tier hat 12 Minuten lang fortgesetzt kleinere Dosen von Muscarin erhalten.

- a) Muscarinwirkung.
- b) Vagusreizung wirkungslos.

Kurvenabschnitt VII. 21 Minuten nach Kurvenabschnitt VI.

- a) Abklingen der Muscarinwirkung.
- b) Vagus wieder erregbar.

Versuch 30.

Kaninchen, 180 mm R. A.

Zeit		Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
Uhr	Min.			
5	30	294	71	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	100	45	Vagusreizung (8 Sek. lang).
—	35	210	62	Muscarinwirkung.
—	36	—	—	Herzstillstand (10 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	44	290	71	Verschwinden der Muscarinwirkung.
—	45	108	49	Wirkung der Vagusreizung (8 Sek. lang), wie zu Beginn des Versuchs.
—	54	239	44	Wirkung einer erneuten Muscarininjektion.
—	55	—	—	Herzstillstand (9 Sek. lang), durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
6	29	80	21	Wirkung fortgesetzter Muscarininjektionen.
—	30	80	21	Vagusreizung (9 Sek. lang), bleibt wirkungslos.
—	55	130	36	Abklingen der Muscarinwirkung.
—	56	75	22	Vagusreizung (8 Sek. lang), wieder wirksam.

Versuch 13.

Kaninchen, 122 mm R. A.

Zeit		Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
Uhr	Min.			
2	10	280	91	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	11	75	59	Vagusreizung (5 Sek. lang).
—	14	84	25—65	Muscarinwirkung.
—	15	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung (14 Sek. lang), bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	19	60	18—62	Wirkung fortgesetzter Muscarininjektionen.
—	20	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung (10 Sek. lang) bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Versuch 19.

Katze, 130 mm R. A.

Zeit		Pulse in	Blutdruck	
Uhr	Min.	1 Minute	in mm	
12	50.	220	132	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	56	104	85	Vagusreizung (7 Sek. lang).
—	58	78	34—72	Muscarinwirkung.
—	59	78	34—72	Vagusreizung (6 Sek. lang), wirkungslos.

Die Beziehungen zwischen Muscarinwirkung und Vaguswirkung, wie sie die Kurve III und die Versuche 25 und 30 in allen ihren Phasen darstellen, sind zusammengefaßt folgende:

Untermaximale Muscarin- und Vaguswirkung summieren sich bis zur maximalen Erregung der nervösen herzhemmenden Vorrichtungen, so daß es zum Herzstillstand kommt. Nach dem Abklingen der Muscarinwirkung hat die Vaguswirkung wieder den gleichen submaximalen Effekt wie unter normalen Verhältnissen. Eine neue submaximale Muscarinwirkung addiert sich wieder zu der Vaguswirkung, und durch diese Summation kommt es zum Herzstillstand. Läßt man nun das Tier 5—8 Minuten lang ständig unter Muscarinwirkung, so tritt die lähmende Eigenschaft des Muscarins in den Vordergrund. Diese Lähmung ist nur eine vorübergehende, denn 8—10 Minuten nach der letzten Muscaringabe reagiert das Herz wieder auf die Vagusreizung.

Es gelingt nicht in jedem Versuch, alle diese Phasen zu beobachten. In den Versuchen 13, 14 und 19 z. B. sah ich nur die Summation.

Bei anderen Tieren wieder stand die lähmende Wirkung im Vordergrund. Besonders leicht scheint die Lähmung bei Katzen einzutreten (s. Versuch 19.) Auch bei der zweiten Katze, mit der ich experimentierte, konnte ich nur die lähmende Wirkung des Muscarins beobachten.

Um dem Einwand zu begegnen, daß die Lähmung des Vagus nur eine scheinbare und etwa durch Ermüdung infolge der wiederholten Reizungen bedingte sei, reizte ich in einem Versuch (s. Kurve V) den Vagus bei einer Stromstärke, die Herzstillstand herbeiführte, und injizierte dann während 8 Minuten fortgesetzt kleine Mengen von Muscarin, im ganzen 1,5 mg. Danach war die erneute Reizung des Vagus, der sich in den inzwischen verflossenen 11 Minuten erholt hatte, wirkungslos.

Kurve V.

Kaninchen, 100 mm R. A.

Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
 b) Herzstillstand durch starke Vagusreizung.
 c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II. 11 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
 Dem Tier wurde während 10 Minuten fortgesetzt
 synthetisches Muscarin injiziert.
 a) Muscarinwirkung.
 b) Die Vagusreizung bleibt wirkungslos.
 c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Um einer Ermüdung des Vagus vorzubeugen, ließ ich in allen Versuchen, soweit das angängig war, zwischen den einzelnen Reizungen 2—3 Minuten und mehr verstreichen, obschon ich häufig Gelegenheit hatte, mich davon zu überzeugen, daß auch mehrere kurz aufeinander folgende, 6—10 Sekunden dauernde, Vagusreizungen noch nicht zur Ermüdung führen.

Die Unterschiede in bezug auf den Eintritt der Lähmung bei den einzelnen Tieren lassen sich nicht ohne weiteres erklären. In der Regel tritt die Lähmung erst mehrere Minuten nach der Injektion ein. In andern Versuchen jedoch war der Vagus 1—2 Minuten nach einer einmaligen Injektion, die nur zu geringer Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung geführt hatte, schon gelähmt. Erwähnt sei ferner, daß bei ein und demselben Tier, auch nachdem es sich vollkommen von den ersten Muscarin Gaben erholt und der Speichelfluß aufgehört hatte, erneute Muscarininjektionen immer die gleiche Wirkung hatten, wie die erste Injektion; wenn in der ersten Zeit des Versuchs die Lähmung eingetreten war, gelang es nach Erholung auch nicht, durch die vorsichtigste Dosierung die Summation nachzuweisen.

Die Erklärung für die Resultate der vorliegenden Untersuchung ist die gleiche, die Honda seinen Versuchen am Froschherzen gegeben hat.

Die Tatsache, daß eine mittelstarke Vagusreizung bei einem zu gleicher Zeit unter Muscarinwirkung stehenden Tiere maximal wird und Herzstillstand herbeiführt, kommt dadurch zustande, daß das Muscarin in derselben Weise wie die Vagusreizung erregend auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen wirkt. Die beiden Erregungen, von denen jede einzelne nicht zur Herbeiführung des Herzstillstandes genügt, summieren sich in ihrer Wirkung. Das Muscarin hat jedoch neben dieser ersten Wirkung noch weiter die Eigentümlichkeit, ähnlich wie das Nikotin, das zwischen den eigentlichen Vagusfasern und den nervösen Endorganen der Hemmungsvorrichtungen eingeschaltete Zwischenglied zu lähmen. Reizt man den Vagus in diesem Stadium der Vergiftung, so gelangt die Erregung nicht mehr bis zu den Endorganen, und die Vagusreizung bleibt ohne Erfolg.