

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Nikotinwirkung am isolierten Froschherz.

Von

Johannes Hett.

Von Truhart¹⁾ ist unter O. Schmiedeberg die Nikotinwirkung am Froschherz in situ bei kleinen Dosen ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ mg Alkaloid subkutan) als spontan reversibler diastolischer Stillstand beschrieben worden (in 9 von 13 Versuchen). Größere Dosen hatten Abnahme der Kontraktionsstärke und der Frequenz zur Folge. Der Stillstand war hier weit seltener. Von weiteren Untersuchern ist der diastolische Stillstand bestätigt worden. Genauere Beobachtungen über Dosierung und Vergiftungsverlauf am isolierten Froschherz liegen bisher nicht vor.

Folgende Untersuchungen wurden alle am isolierten Froschherz ausgeführt.

Versuchsanordnung.

Gerade Herzkanüle durch die Aorta in den Ventrikel eingeführt, Klemme an die Herzspitze. Registrierung mittels Kymographion wie gewöhnlich. Die Kanüle wurde zu Anfang nach Entfernung von noch sichtbarem Blut mit 2 ccm Ringer gefüllt. Die Dosierung erfolgte durch Zusatz von je 0,1 ccm mittels Pravazscher Spritze zum Kanüleninhalt; die dadurch hervorgerufenen Konzentrationsschwankungen sind gering und so eine genauere Dosierung gewährleistet als durch Tropfengabe.

I. Vaguswirkung.

Den oben erwähnten diastolischen Stillstand sah ich in 11 von 39 Versuchen eintreten (s. Tabelle 2), nicht sofort nach der Giftzufuhr sondern nach einer Latenzzeit von 15"—2'. Während dieses Zeit-

1) Truhart, Dissertation Dorpat 1868. — O. Schmiedeberg, Arbeiten a. d. Physiol. Anstalt zu Leipzig 1870, Bd. 5, S. 41.

raumes nahm die Amplitude und in geringem Maße die Frequenz ab. Eine sofortige Beschleunigung habe ich gleich nach der Vergiftung nicht beobachtet. Die Amplitudenabnahme in der Latenzzeit betrug 3—32% der Amplitude vor der Vergiftung. Im Verlaufe der Latenzzeit nahm die systolische Entleerung des Ventrikels und der Vorhöfe allmählich immer mehr ab; diese kontrahierten sich immer unvollständiger und langsamer, um dann prall gefüllt keine Kontraktion mehr zu zeigen. Der diastolische Stillstand war eingetreten. Er dauerte 18"—10'. Dem Stillstand folgten nun spontan entweder sofort regelmäßige, wenn auch verlangsamte Kontraktionen des Herzens, wobei die normale Füllung der Vorhöfe und des Ventrikels eintrat, oder es wurden zuvor erst 1—2 Gruppen von 3—4 Einzelschlägen, erstere durch kurze Pausen getrennt, beobachtet. Die Amplitude zu Beginn der regelmäßigen Kontraktionen oder der ihnen vorhergehenden Gruppen entsprach in ihrer Höhe derjenigen am Ende der Latenzzeit. Beide Werte, Amplitude wie Frequenz, erreichten im weiteren Verlauf (5—10' nach dem Stillstand) annähernd die Größe wie vor der Vergiftung. Die Amplitude konnte dabei dauernd etwas kleiner bleiben, als vor der Vergiftung. Die Frequenz erreichte dagegen regelmäßiger ihren früheren Wert; ja es konnte sogar in zwei Versuchen nach dem Stillstand (3 und 6') eine Frequenzzunahme um 14 bzw. 7% festgestellt werden.

Typisch war die Abnahme der Frequenz während der Latenzzeit und des Stillstandes. Diese wurde durch Zunahme wieder ausgeglichen. Ich möchte diese primäre Ab- und Zunahme als primäre Frequenzschwankung bezeichnen. Sie war nur bei Versuchen, die einen diastolischen Stillstand zeigten, zu beobachten. Als Beispiel für die Größe dieser Schwankung seien zwei Versuche erwähnt.

Versuch 101.

Frequenz vor der Vergiftung $43\frac{1}{2}$ Schläge. 6' nach der Vergiftung 47 Schläge in der Minute.

Versuch 95.

Frequenz vor der Vergiftung 37 Schläge. 3' nach der Vergiftung 31 und 5' danach 37 Schläge.

Der Stillstand war spontan reversibel und trat nur bei der ersten Dosis ein; war er bei dieser nicht eingetreten, so trat er nie ein bei einer weiteren. Somit reagiert ein Nikotinherz, das bei der ersten Dosis keinen Stillstand gezeigt hat, bei einer zweiten Dosis anders als ein normales Herz bei der ersten Dosis. Das normale Herz kann

evtl. den Stillstand bei der ersten Dosis zeigen, das auch mit einer kleinen Menge nikotinierte nicht bei der zweiten Dosis.

Die Einzelheiten über die Dosis, Latenzzeit und Dauer des Stillstandes, gibt folgende Tabelle:

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Dosis Nikotin in g	Latenz- zeit	Dauer des Stillstandes
68	0,00001	2'	7'
69	0,00001	1' 30"	10'
78	0,00001	1'	2'
95	0,00002	45"	1' 30"
98	0,00002	45"	1'
101	0,00002	1' 30"	2'
85	0,0001	15"	18"
66	0,0002	15"	1'
105	0,0002	30"	1'

Latenzzeit und Dauer des Stillstandes schienen sich mit steigender Dosis zu verringern, sonst war ein qualitativer Unterschied des Stillstandes bei den verschiedenen Dosen nicht zu bemerken. Die Zahl der Versuche, der Dosen und Stillstände verteilt sich wie folgt:

Tabelle 2.

Dosis Nikotin in g	Zahl der Versuche	Zahl der Stillstände
0,000001	1	0
0,000002	1	0
0,00001	5	2
0,00002	8	5
0,00003	3	1
0,0001	3	1
0,0002	6	2
0,0003	6	0
0,0004	1	0
0,0005	3	0
0,0006	1	0
0,0008	1	0
—	—	—
—	39	11

Größere Dosen als 0,0008 g Nikotin zeigten keinen diastolischen reversiblen Stillstand, weshalb sie in dieser Tabelle weggelassen sind. Das Optimum für den Eintritt eines Stillstandes schien innerhalb der Dosen von 0,00001—0,0002 g zu liegen.

In zwei Versuchen wurde während des diastolischen Stillstandes, der nach je 0,00002 g erfolgt war, je 0,00002 g Atropin gegeben. Es traten sofort Kontraktionen des Vorhofes und Ventrikels ein. Die Dauer des Stillstandes vor der Atropinisierung betrug $\frac{3}{4}$ bzw. $\frac{1}{2}$ '. Die Kontraktionen sind wohl durch Atropin ausgelöst worden. In beiden Fällen trat Vergrößerung der Amplitude nach dem Stillstand ein um 27 bzw. 33% der Amplitude vor der Vergiftung. Man kann diese plötzliche Zunahme, die ja sonst nicht auftritt, als eine positive Nachschwankung auffassen, die dadurch zustande kommt, daß die hemmende Wirkung des Nikotins an seinem Angriffspunkt (der Überleitungsstelle von der prä- zur postganglionären Faser) durch das mehr peripher angreifende Atropin plötzlich aufgehoben wird.

Bei vorheriger Atropinisierung des Herzens trat nie diastolischer Stillstand ein.

II. Allgemeiner Vergiftungsverlauf.

Als Beispiel seien zuerst zwei Versuche erwähnt:

a) Nach der Dosis von 0,00002 und 0,00001 g (zweite Dosis 4' nach der ersten) nahm die Amplitude und Frequenz langsam ab; Stillstand trat nicht auf. Nach 1^h war die Frequenz von 48 Schlägen vor der Vergiftung auf 41 $\frac{1}{2}$ Schläge als tiefsten Punkt gefallen; die Amplitudenabnahme betrug dabei 15%. Nach 2^h hatte letztere mit 50% ihren tiefsten Stand erreicht. Die Frequenz hatte mit 45 Schlägen schon wieder eine Zunahme erfahren. Nach 3^h 38': Frequenz 48 Schläge; Amplitudenabnahme nur noch 38%. Nach 19^h war die Amplitudenabnahme 76%; Frequenz 37 Schläge. Der Ventrikel hatte sich etwas mit Ringer gefüllt, so daß er sich nicht so gut kontrahieren konnte. Irgendwelche Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge waren nicht zu beobachten.

b) Nimmt man eine größere Menge Nikotin, so ist die Abnahme der Amplitude größer, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Dosis 0,00002 und 0,0001 g (zweite Dosis 8' nach der ersten). 1^h nach der Vergiftung betrug die Amplitudenabnahme 50%; Frequenz war 38 gegen 44 Schläge vor der Vergiftung. Größte Amplitudenabnahme 75% nach 2^h 45'; Frequenz dabei 40 $\frac{1}{2}$ Schläge. Nach 4^h 30' Amplitudenabnahme nur noch 30%; Frequenz 41 $\frac{1}{2}$ Schläge.

Bei Dosen bis zu 0,0001 g Nikotin beobachten wir also eine ganz allmähliche Abnahme sowohl der Frequenz als der Amplitude, der eine Zunahme folgt. Ein deutlich abgegrenztes Wirkungsmaximum zu Anfang ist nicht vorhanden. Nach 1—2^h ist, wie aus obigen Beispielen zu ersehen, das Maximum der Abnahme erreicht. Ein Unterschied im Verhalten zwischen Amplitude und Frequenz besteht darin, daß letztere ihren tiefsten Punkt eher erreicht als erstere, so daß man drei Stadien der Wirkung unterscheiden kann: 1. Amplitude und Frequenz fallen, 2. Amplitude fällt, Frequenz steigt, 3. Amplitude und Frequenz steigen.

In Beispiel a) wäre das erste Stadium in der 1. Stunde nach der Vergiftung beendet; das zweite Stadium verläuft in der 2. Stunde und danach das dritte. Die Frequenz kann bei der Zunahme ihren Ausgangswert vor der Vergiftung annähernd oder ganz erreichen, ja sogar um einige Schläge übersteigen, wenngleich letzteres seltener ist. Die Amplitude erholt sich bis zu 70–80% ihrer Ausgangshöhe; die Zunahme geht ebenso allmählich vor sich wie die oben beschriebene Abnahme. Nach 24' ist sowohl Frequenz als auch Amplitude wiederum gesunken. Der Ventrikel ist dann meist etwas dilatiert. Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge sind nicht zu beobachten.

Wurden Dosen von 0,0001 g in mehrfacher Wiederholung gegeben oder gleich 0,0002 g usw., so zeigte sich zuerst nur ein quantitativer Unterschied gegenüber den oben erwähnten Versuchen. Die allmähliche Abnahme der Amplitude geht schneller vor sich, jedoch auch ohne ein ausgesprochenes Wirkungsmaximum zu Anfang. Die Frequenz ist von dieser schnelleren Abnahme weniger betroffen, sie nimmt in dem Maße wie bei den Dosen bis zu 0,0001 g und selbst noch weniger ab. Je kleiner die Amplitude wird, um so geringer ist die Kontraktion der Vorhöfe und des Ventrikels. Die Systole wird immer unvollständiger. Die Pause As.-Vs. ist deutlich verlängert; so konnte ich bei Dosen von 0,0008 g nach 3', bei 0,0004 g nach 13', das deutlich verlängerte As.-Vs.-Intervall beobachten. Im weiteren Verlauf trat nun als charakteristisches Zeichen der Wirkung der Dosen von 0,0001 g und mehr die Halbierung der Ventrikelschläge ein. Der Ventrikel antwortete nur nach jedem zweiten Vorhofschlag mit einer Kontraktion. Vor diesem Halbierungsstadium konnte eine kurze Phase von Unregelmäßigkeiten im Kontraktionsverlauf vorübergehen. Es kamen so z. B. erst auf vier Vorhofschläge drei Ventrikelschläge und schließlich zwei; man kann so den Übergang der regelmäßigen Schlagfolge in den Halbierungsrhythmus vor sich gehen sehen. Eine direkte Abhängigkeit der Zeit bis zum Eintritt des Halbierungsstadiums und der Konzentration konnte ich nicht deutlich feststellen. Die Zeiten waren folgende:

Tabelle 3.

Versuch Nr.	Konzen- tration	Zeit nach Dosis, in der Halbierung eintrat	Tiere
8	1:6000	50'	58 g, Esculenta ♂
12	1:6000	15'	86 g, Esculenta ♀
9	1:7500	15'	80 g, Esculenta ♀

Zu Beginn des Halbierungsstadiums wurden die Kontraktionen des Ventrikels besser, die Systole immer vollständiger. Die Kurve zeigte entsprechend größere Amplituden. Die Frequenz nahm ebenfalls zu, und zwar am Vorhof doppelt so viel wie am Ventrikel. Genau wie bei früheren kleineren Dosen ist die Amplitudenzunahme nie so groß, daß der Ausgangswert vor der Vergiftung erreicht wird. Bei den obigen Konzentrationen ist die prozentuale Zunahme noch geringer (bis 50%) als bei den kleineren Dosen (0,00002—0,0001 g). Das Herz erholt sich weniger vollständig, was ja entsprechend der höheren Konzentration zu erwarten ist. Die Frequenz der Vorhöfe erreicht dagegen meist den Wert der Schlagzahl des ganzen Herzens vor der Vergiftung und kann diese übersteigen, wenn auch seltener. Der Ventrikel nimmt entsprechend der Halbierung bloß um die Hälfte zu. Nach 24^h schlägt das Herz meist noch im Halbierungsrhythmus, oder es sind bloß noch Vorhofkontraktionen zu beobachten, wobei der Ventrikel diastolisch gefüllt ist. Es sind nach 24^h Frequenz und Amplitude wiederum gefallen. Ob bloß noch der Vorhof schlägt oder das ganze Herz im Halbierungsrhythmus, hängt sehr von der Größe der Tiere ab. Die Herzen der Männchen schienen widerstandsfähiger zu sein als die der Weibchen.

Die Dosen von 0,001—0,002 g Nikotin sind die maximalen; nach ihnen können die Erscheinungen am Herzen sehr verschieden ausfallen. Es fällt zunächst die Amplitude innerhalb der ersten 10" nach der Vergiftung auf 0 oder wenige Millimeter herab. Die Frequenz ist dabei gering verlangsamt. Eine Beschleunigung auch bei diesen maximalen Dosen habe ich nie gesehen. Während dieses Abfalles zeigte das Herz immer mehr diastolische Füllung. Im weiteren Verlauf kann nun diese bestehen bleiben. Es sind dann Vorhof und Ventrikel diastolisch gefüllt; nur der Sinus schlägt mit verlangsamer Frequenz weiter. Nach einigen Stunden ist auch diese Pulsation geschwunden. Ist das Herz widerstandsfähiger, so kann nach dem eben geschilderten Verlauf der Abnahme und nachdem der Sinus allein einige Minuten geschlagen hat, der Vorhof sich wieder kontrahieren oder selbst der Ventrikel an der Atrioventrikulargrenze Kontraktionen zeigen. Eine noch geringere Nikotinwirkung ist dann zu sehen, wenn selbst der Ventrikel sich wieder kontrahiert, zuerst im Halbierungsrhythmus und in seltenen Fällen auch das ganze Herz in Vollkontraktionen.

Bemerkenswert ist, daß zu Beginn der Nikotinwirkung nach dem Abfall der Amplitude lebhaft unkoordinierte Kontraktionen des Vorhofes und Ventrikels auftreten können. Sie dauern nur höchstens

$\frac{1}{2}$ —1'. Die Kurve ist dabei sehr unregelmäßig. Nach 24^h ist bei Dosen von 0,001—0,002 g nur noch Vorhofs- oder Sinuskontraktion zu sehen, oft auch diese nicht mehr. Das Herz steht dann in diastolischer oder auch in systolischer Starre.

III. Elektrische Erregbarkeit.

Durch die gerade Herzkanüle wurde ein Platindraht in den Ventrikel eingeführt. Als Ableitung dienten eine Klemme und ein Metalldraht an der Spitze. Reizung erfolgte durch Öffnungsinduktionsschläge.

Nach 17^h konnte das mit 0,0003 (beim zweiten Versuch 0,0004) g Nikotin vergiftete Herz, das keine Ventrikelkontraktionen, sondern nur geringe Sinus- und Vorhofspulsationen zeigte, durch einige elektrische Reizschläge wieder zu spontanen Ventrikelkontraktionen gebracht werden. Die Höhe der Amplitude dieser Kontraktionen betrug $\frac{2}{3}$ der Anfangsamplitude vor der Vergiftung vor 17^h.

Es war also der Ventrikel, trotzdem er nicht mehr geschlagen hatte, noch reizbar.

Im Halbierungsstadium konnte der zweite fehlende Ventrikel Schlag durch elektrische Reizung ausgelöst werden. Es trat nach dieser Reizung und der entsprechenden Kontraktion keine kompensatorische Pause ein, denn es handelte sich nicht um eine Extrasystole, sondern nur um Auslösung des fehlenden zweiten Ventrikelschlages im Halbierungsstadium.

Das Refraktärstadium habe ich niemals nach Nikotinvergiftung aufgehoben gefunden.

Bei 0,001 g und mehr zeigte der Ventrikel 20—30' nach der Vergiftung nur noch geringe Reizbarkeit. Nach 1^h war bei Reizung an der Kurve kaum noch ein Ausschlag festzustellen, am Herzen selbst ebenfalls keine Kontraktion wahrzunehmen.

IV. Reversibilität.

Aus der Kanüle wurde der nikotinhaltige Herzhalt herausgenommen und durch neuen, giftfreien Ringer ersetzt (= 1 mal gespült).

Es zeigte sich, daß die Nikotinwirkung durch Spülung nur teilweise reversibel ist.

Schon nach 0,0003 g konnte durch Spülen (5 bzw. 8' nach der Vergiftung) keine Verminderung der allgemeinen Giftwirkung erzielt werden. Mehrfaches, besonders aber kurz hintereinander erfolgtes Spülen wirkte im Gegenteil schädigend, so daß die Amplitude weiter sank.

Der Eintritt des Halbierungsstadiums konnte bei den betreffenden Dosen nicht durch Spülung verhindert und in seinem Eintritt nicht deutlich hinausgeschoben werden.

Bessernd wirkten die Spülungen, die gleich (1 und 2') nach der Vergiftung mit 1 oder 2 mg Nikotin gemacht wurden. Es konnte die auf 0 gesunkene Amplitude zu größeren Ausschlägen, der nicht schlagende Ventrikel wiederum zur Pulsation gebracht werden.

Aus obigem geht also hervor, daß immer ein Teil der Giftmenge schnell gebunden wird; der übrige Teil, der bei großen Giftmengen entsprechend größer ist als bei kleinen, wird durch bald nach der Vergiftung eintretende Spülung beseitigt; so erklärt sich die teilweise Besserung durch Spülung nach großen Dosen.

Es wurden weiterhin Versuche der Art angestellt, daß der Inhalt eines Nikotinherzens einem normalen Herzen beigesetzt oder in das normale Herz gebracht wurde, nachdem dessen Inhalt entfernt worden war.

In dem ersten Herzen wurde die der Größe der Dosis entsprechende Wirkung beobachtet, z. B. bei 0,001 g die oben beschriebenen Unregelmäßigkeiten im Kontraktionsverlauf und der starke Abfall der Amplitude usw. Gab man nun nach 11' den Inhalt des Herzens 1 dem normalen Herzen 2 zu, so wurde bei letzterem eine Wirkung erzielt, die sonst bei Dosen bis zu 0,0002—0,0008 g zu beobachten ist, also spontan reversibler diastolischer Stillstand und allmählicher Abfall der Amplitude usw.

Es bestätigt sich also auch hier die obige Beobachtung einer schnellen und festen Bindung eines Teiles des Giftes.

V. Gegengifte.

Kampfer, Physostigmin, Adrenalin, CaCl_2 , MgSO_4 haben keinen wesentlichen Einfluß auf die Nikotinwirkung.

Nur Strophanthin (0,00002 g) bewirkte bei 0,0004 und 0,001 g Nikotin eine Zunahme der gesunkenen Amplitude ohne Frequenzschwankungen. Die Zunahme trat entweder gleich oder auch erst nach einigen Minuten nach der Strophanthingabe ein. Die Höhe der Amplitude vor der Vergiftung konnte erreicht werden. Auf der erreichten Höhe blieb die Amplitude weitere 5' (bzw. 20'), um dann auf das Maß vor der Strophanthingabe zu sinken. Sie konnte dann aber spontan nochmals in derselben Weise, wie eben erwähnt, eine Vergrößerung erfahren, um schließlich wiederum auf den früheren Wert zu sinken und evtl. später die typische Strophanthinwirkung zu zeigen.

Einen anhaltenden Einfluß bewirkt also Strophanthin nicht.

Atropin hat nur auf die Vaguswirkung des Nikotins Einfluß, wie schon im Eingang erwähnt. Im weiteren Vergiftungsverlauf war kein Einfluß des Atropins auf die Nikotinwirkung zu beobachten, weder auf Frequenz noch Amplitude und Halbierung.

Zuletzt sei noch eine Wirkung des Atropins allein in geringen Konzentrationen erwähnt.

Es trat gleich nach der Dosis oder 1' später eine Zunahme der Amplitude ein, die in 1—2' ihr Maximum erreichte und nun weiterhin konstant blieb. Die Frequenz änderte sich nicht. Nach 10' konnte dann eine allmähliche geringe Abnahme der Amplitude eintreten. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß bei der Konzentration von $1:21 \cdot 10^6$ das Optimum der Wirkung liegt.

Tabelle 4

Versuch Nr.	Konzentration	Resultat
48	$1:21 \cdot 10^7$	Geringe Zunahme der Amplitude um 2,5% in 1'
46	$1:42 \cdot 10^6$	Zunahme der Amplitude um 18% in 1'
47	$1:21 \cdot 10^6$	Zunahme der Amplitude um 55% in 2'
47	$1:6 \cdot 10^6$	Abnahme der Amplitude um 26,7% in 12'
42	$1:4 \cdot 10^6$	Amplitude nicht geändert
40	$1:21 \cdot 10^4$	Amplitude nicht geändert
34	$1:6 \cdot 10^3$	Abnahme der Amplitude um 20% in 2'
33	$1:6 \cdot 10^3$	Amplitude nicht geändert

Zusammenfassung.

Die Nikotinwirkung ist:

1. eine Vaguswirkung (bis zu 0,0002 g beobachtet). Die Wirkung ist spontan reversibel und tritt bei vorheriger Atropinisierung nicht ein;

2. eine Störung im reizleitenden Apparat des Herzens;

3. eine direkte Schädigung des Muskels. Die elektrische Reizbarkeit nimmt bei großen Dosen (0,001 g und mehr) rasch ab.

Die feste Bindung eines Teiles des Giftes geht rasch vor sich. Daraus erklärt sich die nur teilweise Irreversibilität.