

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.¹⁾ [Direktor:
Geheimrat Prof. W. Straub.])

Über die Wirkung des Strophanthins auf die Erregbarkeit des Vagus.

Von
Dr. F. Pentimalli.

(Eingegangen am 5. Februar 1920.)

Neben Wirkungen muskulärer Natur, welche die Stoffe der Digitalisgruppe in der Herztätigkeit bewirken, scheinen auch Nervenwirkungen einzutreten. Schon vor langer Zeit fand Böhm²⁾, der am Frosch experimentierte, daß Digitalis die Erregbarkeit des Vagus erhöhe und die Intensität der Hemmungswirkung gesteigert werde. Namentlich in der ersten Zeit der Vergiftung, aber bisweilen auch in der Folge, nimmt die Schwelle des elektrischen Reizes beträchtlich an Intensität ab; ferner werden die Wirkungen der Reizung in dem Sinne vertieft, daß die Hemmungswirkung nach der Vergiftung eine längere Nachdauer hat als vor der Vergiftung, natürlich für Reize von gleicher Intensität und Dauer.

Die chronotropen und inotropen Wirkungen, die das Strophanthin auf die Herztätigkeit ausübt, können vermuten lassen, daß auch Veränderungen der Erregbarkeit der Herznerven eintreten; ja, in Anbetracht dessen, daß das Strophanthin von gleichem Wirkungscharakter wie Digitalis ist, wäre gerade eine Zunahme der Erregbarkeit der Hemmungsnerven zu erwarten. Aber Rothberger und Winterberg³⁾, die an Hunden experimentierten, konnten keine Herabsetzung der Reizschwelle, weder für die Vagi noch für die Accelerantes, als regelmäßige Folge der Strophanthinvergiftung nachweisen. Hier ist zu bemerken, daß auch Brandenburg⁴⁾, der in einer bemerkenswerten Arbeit das Ver-

¹⁾ Die Untersuchung war schon im Jahre 1914 abgeschlossen. Ihre Veröffentlichung konnte erst jetzt erfolgen.

²⁾ Böhm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Pflügers Archiv 5, 153. 1872.

³⁾ Rothberger und Winterberg, Über den Einfluß von Strophanthin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pflügers Archiv 150, 217. 1913.

⁴⁾ Brandenburg, Über die Eigenschaft des Digitalin, beim Froschherzen die selbständige Erzeugung von Bewegungsreizen an der Grenze von Vorhöfen und Kammer anzuregen. Engelmanns Archiv f. Physiol. 1904, S. 213.

halten des Digitalisherzens nach reflektorischer Vagusreizung studiert hat, nicht von einer Erregbarkeitszunahme des Vagus nach Vergiftung des Froschherzens mit Digitalin spricht. Wenn auch das Hauptziel seiner Untersuchungen darin bestand, nachzuweisen, daß unter der Wirkung der Digitalis am Froschherzen die Fähigkeit der Vorhofkammergrenze zur selbständigen Erzeugung von Bewegungsreizen gesteigert wird, so ist doch anzunehmen, daß eine derartige Erregbarkeitszunahme, wenn er sie beobachtet hätte, vom Autor beschrieben worden wäre.

Da also die Frage, wie mir scheint, noch offen ist, habe ich versucht, einen experimentellen Beitrag zu ihrer Lösung zu liefern.

Als Versuchstier verwendete ich wegen ihrer außerordentlichen Lebensfähigkeit die Schildkröte „*Emys europaea*“, deren in situ belassenes freigelegtes Herz man bekanntlich im normalen Zustande gut eine Woche lang als normal betrachten kann, so daß auch Schlüsse über Giftwirkungen und das Abklingen hier von besonderer Beweiskraft sind. Mit einem Stilet zerstörte ich die Cerebrospinalachse des Tieres in der Weise, daß seine Bewegungen verhindert wurden; dann wurde nach Entfernung des Schildes das Herz bloßgelegt und nach der Engelmannschen Methode suspendiert. Zur Bestimmung des Wertes der Erregbarkeitsschwelle des Vagus verwendete ich stets einen und denselben Du Bois Reymond'schen Induktionsschlitten und dieselben Platinelektroden. Ich reizte den Nerven mit Reizen von kurzer gleicher Dauer, zuerst schwach und dann nach und nach stärker, indem ich die beiden Rollen des Schlittens einander immer mehr näherte. Da das Herz von *Emys* hervorragend automatisch ist, konnte bei der Feststellung der Vagusschwelle die charakteristische totale Hemmung der Herztätigkeit nicht immer zur Grundlage genommen werden; in den Fällen, in denen diese vollständige Hemmung nur mittels starker Ströme eintrat, wurde als Wirkung der Reizungsschwelle die verminderte Zahl der während der Reizung erfolgenden Herzschläge betrachtet. Bei jedem Versuch wurde vor allem der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus unter normalen Bedingungen bestimmt; dann wurde eine Injektion von Strophanthin in mäßigen Gaben direkt in eine der großen Venen vor ihrer Einmündung in die Vorhöfe gemacht und hierauf wurde in verschiedenen, von 10 Minuten bis zu 48 Stunden schwankenden Zeitintervallen von neuem der Wert der Schwelle bestimmt. Während dieser Intervalle, mochten sie kurz oder lang sein, wurde die Schildkröte im Kühlschrank einer nahezu konstanten niedrigen Temperatur ausgesetzt und mit von Ringerflüssigkeit durchtränkter Watte bedeckt.

Ich habe mich vor allem vergewissert, daß die Erregbarkeit der Hemmungsnerven trotz der langen Dauer der Untersuchung keine Schwankungen erfährt. Ich führe deshalb in der Tabelle I ein Versuchsbeispiel an, welches beweist, daß auch 80 Stunden nach der Präparie-

zung der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus einer Schildkröte, die unter geeigneten Bedingungen erhalten wird, konstant bleibt.

Tabelle I.

Seit der Präparierung der Schildkröte verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
10 Minuten	100 mm
5 $\frac{1}{2}$ Stunden	100 „
24 „	100 „
32 „	95 „
48 „	100 „
55 „	100 „
80 „	100 „

Die folgenden Experimente beziehen sich auf Versuchsbeispiele über das Verhalten der Erregbarkeit der Hemmungsnerven vor und nach der Vergiftung mit Strophanthin.

Versuchsbeispiel 2: Mit den vorhin beschriebenen Modalitäten wird eine Schildkröte präpariert; dann wird sofort der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus bestimmt, indem von leichteren zu stärkeren Reizen übergegangen wird. Der wirksame Reiz = Schwelle wird in einem Abstand der beiden Rollen von 80 mm erhalten. Es wird eine Einspritzung von Strophanthin (1 cem einer $\frac{1}{500\,000}$ -Lösung) gemacht. Die aufeinanderfolgenden Bestimmungen der Werte der Schwelle sind in der folgenden Tabelle II angeführt.

Tabelle II.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
15 Minuten	80 mm
30 „	85 „
14 Stunden	75 „
20 „	75 „
39 „	80 „

Versuchsbeispiel 3: Dieselben experimentellen Bedingungen wie bei dem vorigen Versuch. Die Erregbarkeitsschwelle des Vagus ist bei einem Abstand der Rollen des Schlittens von 70 mm. Nach Injektion von 1 cem Strophanthin ändern sich die Werte der Schwelle in der Weise, wie sie sich aus der folgenden Tabelle III ergeben.

Tabelle III.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
30 Minuten	80 mm
2 Stunden	80 „
6 „	60 „
24 „	70 „

In der vorstehenden Tabelle sind die Rollenabstände des wirksamen Reizes verzeichnet. Es ist jedoch zu bemerken, daß bei den Bestimmun-

gen des Schwellenwertes, 2 Stunden nach der Strophanthinvergiftung, die Dauer der Reizung beinahe verdoppelt werden muß, und daß in der Folge auch nicht bei einem Rollenabstand gleich 70, 60, 50, 40 mm das Ziel, die Herzbewegung zu hemmen, erreicht wird. Ferner sind 6 Stunden nach der Vergiftung die Aufeinanderfolge und die Frequenz der Herzpulsationen tiefgehend digitalisartig verändert, da auf Gruppen von rhythmischen Schlägen einzelne stärkere Pulsationen oder Gruppen von selteneren und stärkeren Pulsationen folgen. Diese Vergiftungserscheinungen traten auch bei anderen Versuchen ein.

Versuchsbeispiel 4: Unter normalen Bedingungen entspricht der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus einem Rollenabstand von 80 mm. Es wird eine Einspritzung der gewöhnlichen Strophanthinmenge gemacht; die Schwellenwerte sind in der folgenden Tabelle IV angeführt.

Tabelle IV.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
10 Minuten	85 mm
5 Stunden	90 „
9 „	90 „
48 „	80 „

Bei diesem Versuch haben sich, wie beim vorigen, aber in vielleicht höherem Grade, die Vergiftungserscheinungen gezeigt, die nicht gestatten, die Erregbarkeitsschwelle des Vagus mit Genauigkeit zu bestimmen. Auch hier hat sich die Herztätigkeit in der Periode der höchsten Vergiftung mit großen Unregelmäßigkeiten in der Frequenz und in der Aufeinanderfolge des Rhythmus abgespielt. 48 Stunden nach der Strophanthininjektion waren die Vergiftungserscheinungen fast verschwunden und der Schwellenwert wurde wieder derselbe wie vor der Vergiftung.

Versuchsbeispiel 5: Die experimentellen Bedingungen blieben die gleichen wie bei den vorigen Versuchen. Die Reizschwelle vor der Strophanthinvergiftung entspricht einem Abstand der Rollen des Schlittens von 80 mm. Die Resultate der Reizung des Vagus in verschiedenen Zeitintervallen nach der Strophanthinvergiftung sind in der folgenden Tabelle V verzeichnet.

Tabelle V.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollen- abstand
15 Minuten	80 mm
45 „	80 „
7 Stunden	75 „
22 „	60 „
30 „	die Reizung des Vagus bleibt auch bei 40 mm Rollenabstand absolut unwirksam.

Bei diesem Versuch ist hervorzuheben, daß während des Verlaufes der Vergiftung die Reizung des Vagus nie eine vollständige Hemmung der Herztätigkeit, sondern nur eine Verlangsamung der Pulsationen in der Zeiteinheit bewirkte. Die Erregbarkeitsschwelle, die sich eine gewisse Zeit hindurch normal erhielt, wurde dann nach und nach immer niedriger, so daß 30 Stunden nach der Strophanthininjektion die Reizung des Vagus auch bei 40 mm Abstand der Rollen des Schlittens absolut unwirksam blieb.

Versuchsbeispiel 6: Die experimentellen Bedingungen bleiben die gleichen wie bei den vorigen Versuchen. Der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus entspricht einem Rollenabstand von 85 mm. Es wird in der gewöhnlichen Weise eine Strophanthininjektion gemacht. Die Resultate der aufeinanderfolgenden Bestimmungen sind in der folgenden Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
30 Minuten	85 mm
8 Stunden	85 „
24 „	80 „
31 „	90 „
55 „	85 „

Wie beim vorigen Versuch, wurde auch bei diesem mit der Reizung des Vagus während des Verlaufes der Vergiftung keine Hemmung der Herztätigkeit, sondern nur eine Verlangsamung erreicht.

Die oben angeführten wenigen Versuchsbeispiele genügen, um uns die Schlußfolgerung ziehen zu lassen, daß infolge Vergiftung mit mäßigen Gaben von Strophanthin die Erregbarkeit des Vagus von *Emys europaea* Veränderungen hinsichtlich der Wirkungen auf das Herz zeigt. Im Beginn der Vergiftung tritt tatsächlich eine Zunahme der Erregbarkeit ein, die sich kundgibt durch die Reizschwelle, die nötig ist, um die Wirkung auf die Herztätigkeit auszuüben (Versuchsbeispiele 2, 3, 5), und dies stimmt mit dem überein, was Böhm bei der Digitalisvergiftung des Froschherzens gefunden hat. Aber diese Erregbarkeitszunahme ist in keiner Weise eine regelmäßige und konstante Erscheinung der vom Strophanthin ausgeübten Wirkung (Versuchsbeispiele 5 und 6), wie Rothberger und Winterberg für das Hundeherz behauptet haben. Im Maximalstadium der Vergiftung, nach einem Zeitraum von verschiedenen Stunden nach der Vergiftung, pulsiert das Herz sehr unregelmäßig; es zeigt einzelne stärkere Pulsationen oder Gruppen von seltneren und stärkeren Pulsationen, und oft auch längere oder kürzere Pausen in seiner Tätigkeit; in dieser Periode kann jedoch die durch elektrische Reize bewirkte Erregbarkeit des Vagus sowohl erhöht (Versuch 4) als herabgesetzt (Versuch 3) angetroffen

werden. Da nach den zitierten Untersuchungen von Rothberger und Winterberg das Strophanthin wirkt, indem es die Reizbildungstätigkeit der Knoten des Sinus (Keith - Flacksche Knoten) schädigt und mithin die normale Frequenz und Aufeinanderfolge der Herzschläge ändert, könnten diese Erscheinungen interpretiert werden als bedingt durch eine toxische Wirkung des Strophanthins gerade auf die Elemente des Herzens, auf welche die Herzinnervation des Vagus sich erstreckt; aber der Umstand, daß die Erregbarkeit der Hemmungsnerven in diesen Fällen bald erhöht, bald herabgesetzt angetroffen wird, kann uns als sehr wahrscheinlich annehmen lassen, daß andere Faktoren, wie z. B. eine gleichzeitige Beeinflussung des Myokards, eine Rolle dabei spielen.

Eine konstante Erscheinung bei der Strophanthinvergiftung ist dagegen die Herabsetzung der Erregbarkeit des Vagus, die eintritt, sowohl wenn die erste Periode eine solche größerer Erregbarkeit gewesen ist, als wenn diese keine Modifikationen irgendwelcher Art dargeboten hat. Daß die Erscheinung ursächlich an die Wirkung des Strophanthins gebunden ist und nicht von irrtümlicher Technik, wie z. B. von der langen Dauer der Untersuchung abhängt, wird durch den Kontrollversuch bewiesen, bei dem die Erregbarkeit der Hemmungsnerven sich auch 80 Stunden nach der Präparierung des Tieres auf demselben Niveau erhielt. Endlich hat einige Zeit nach der Injektion die Reizschwelle der Hemmungsnerven wieder denselben Wert, der sie vor der Vergiftung hatte, wodurch auch auf diesem Wege bewiesen wird, daß der Verlauf der reparablen Strophanthinvergiftung ein reversibler Vorgang ist.
