

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Bildung und Fortleitung der Kontraktionswelle im Froschherzen.

Von

H. Schönleber.

(Mit 9 Kurven im Text.)

Änderungen im Entstehen und Ablauf der Kontraktionswellen im Herzen unter der Wirkung von Digitaliskörpern sind bisher noch nicht umfassend genug untersucht worden, um nicht eine neue, dieses Gebiet betreffende Reihe von Beobachtungen zu rechtfertigen.

So ist meines Wissens die Schlagfolge des Sinus unter Digitaliswirkung noch nicht registriert. Während Arrhythmien in der Vorhof-Kammer-Schlagfolge häufiger analysiert sind, fehlen Messungen über die stetigen und quantitativen Änderungen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle in der Digitalisvergiftung.

Es sind also die dromotropen Digitaliswirkungen, die im Vergleich zu den Wirkungen auf die anderen Funktionen des Herzens für die Forschung bisher zurückgetreten sind.

Wenn wir den Inhalt des Begriffs »dromotrope Wirkung« nicht zu allgemein fassen wollen, müssen wir uns einer Einteilung erinnern, welche in der Physiologie der Bewegung insbesondere in bezug auf das Herz fundamental geworden ist: ich meine die begriffliche Scheidung eines Tätigkeitsvorganges in die Reizbildung, Reizleitung und Reizbeantwortung.

Da der physiologische Reiz als solcher naturgemäß nicht zur Beobachtung kommen kann, wird auch die Reizleitung als solche durch kein Experiment veranschaulicht; es bleiben nur diejenigen materiellen Vorgänge erforschbar, in denen wir eine Beantwortung des physiologischen Reizes erkennen dürfen. Die Analyse der Ent-

wicklung einer Reizbeantwortung, als eines örtlichen und zeitlichen Vorgangs, führt erst indirekt auf die Ursache dieser Entwicklung, auf das Wandern des Reizortes, auf die Reizleitung. Inwieweit wir berechtigt sind, im einzelnen die Ursache ihrer Folge gleichzusetzen, ist in dieser abstrakten Fassung eine äußerst problematische Frage. In concreto aber sind wir geneigt, in dem Ablauf einer mechanischen oder elektrischen Welle eines kontraktile Organs einen Teilvorgang der physiologischen Reizleitung vor uns zu sehen.

Wenn also im folgenden von den dromotropen Wirkungen die Rede ist, so bezieht sich dies allein auf die mechanischen Erscheinungen, auf die Verzögerung oder Beschleunigung einer über das Digitalisherz hinweglaufenden Kontraktionswelle, also allgemein auf das, was empirisch von den Leitungsvorgängen faßbar ist. Auf die Reizbildung und Reizleitung ist nur da Bezug genommen, wenn noch andere empirische Ergebnisse auf derartige Zusammenhänge hinweisen. Diese sind verhältnismäßig selten zu beobachten. Oft kann, um ein Beispiel vorwegzunehmen, eine Arrhythmie der Kontraktionen des Sinus ohne Störung der Reizbildung oder Leitung zustande kommen.

Einer solchen Sinusarrhythmie im engeren Sinne einen störenden Einfluß auf die gesamte Tätigkeit des Herzens zuschreiben zu wollen, hieße den Rahmen einer Betrachtungsweise wie der vorliegenden überschreiten.

Methodik.

Die Fragestellungen sind mit der Suspensionsmethode zu lösen versucht worden. Trotz ihrer Einseitigkeit, welche die Ausdeutung ihrer Ergebnisse nur für eng umschriebene Fragestellungen gestattet, scheint sie die einfachste und sicherste zu sein, um den Ablauf einer mechanischen Welle im Herzen zu registrieren¹⁾.

In den meisten Versuchen schrieben drei Schreibhebel gleichzeitig. Die Serres-fines waren einmal im Sinus, im Vorhof und in der Kammermitte, das andere Mal im Vorhof, in der Kammerbasis und Kammer Spitze befestigt.

Das Herz blieb in situ, wurde nach Durchschneidung des Perikardbändchens kranialwärts umgeschlagen und mit seiner Spitze fixiert. Verschiebungen des registrierenden Abschnittes in der Richtung der Längsachse des Herzens mußten durch geeignete Zug-

1) Näheres über die Suspensionsmethode siehe Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. 1. und 2. Abteil. Pflügers Arch. Bd. 52, S. 357 und Bd. 56, S. 160. Ferner Tigerstedts Handbuch der physiolog. Methodik Bd. 1, 2. Teil.

wirkungen an der Herzspitze und dem Perikard der Lebervenen verhindert werden. Fixation durch Fäden, die den Herzschlauch zum Teil einschnüren mußten, waren nur für die Doppelschreibung innerhalb der Kammer notwendig. Störenden Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Kontraktionswelle haben diese Einschnürungen nach Angaben Engelmanns und nach eigenen Beobachtungen nicht, solange die Blutzirkulation nicht unterbunden ist, also Stauungserscheinungen auftreten.

Dagegen verlängern nach Engelmann (a. a. O.) Blutverluste die Überleitungsdauer und müssen vermieden werden. Temperaturschwankungen, welche die Überleitungsvorgänge gleichfalls beeinflussen, schienen mir genügend ausgeschaltet zu sein, wenn der Frosch 12 Stunden in Zimmertemperatur und 1 Stunde mit eröffnetem Thorax gelegen hatte, ehe die Messungen begannen. Diese dauerten durchschnittlich 1 Stunde, während welcher die Leitungszeiten nachgewiesenermaßen sich nicht ändern.

Die relativ hohe Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle innerhalb der Kammer macht exakte Messungen nicht leicht. Da die Systolen unter Digitaliswirkung im vorgeschrittenen Stadium durch ihren trägen Verlauf leicht ungenaue Fußpunkte geben, verbietet sich eine zu große Trommelgeschwindigkeit. Die durchschnittliche Höchstgeschwindigkeit betrug 25—30 mm pro Sekunde. Die linearen Verschiebungen der Fußpunkte der Basis- und Spitzenkurven sind deshalb im Interesse exakter Fußpunkte absolut sowohl als auch relativ gering ausgefallen. Immerhin sind die so registrierten Zeitdifferenzen genügend, um sie auf Bruchteile von $\frac{1}{5}$ Sekunden beziehen zu können.

Voraussetzung ist selbstredend exakte Anordnung der drei Schreibhebelspitzen in der Vertikalen untereinander, die getübt sein will. Korrekturen der Spitzenstellungen während des laufenden Versuches geschahen durch präzisionsmechanische Einstellung.

Kontrollversuche ergaben den mittleren Streuungsfehler zu $\frac{2}{100}$ Sekunde für 1 Stunde Dauer und maximale Trommelgeschwindigkeit. Diese Zahl enthält nicht nur den technischen Fehler, sondern auch die biologischen Schwankungen, die Zustandsänderungen des Präparates.

Versuchstiere waren *Rana esculenta* und *Rana temporaria*. Für beide Arten liegen grundsätzlich die gleichen Ergebnisse vor.

Aus der Reihe der Digitaliskörper gelangten zwei Substanzen zur Anwendung, gegen welche das Froschherz in seiner Empfindlichkeit bezüglich der Konzentration sowohl, als auch seiner Bindungs-

fähigkeit quantitativ sich verschieden verhält¹⁾: Das g-Strophanthin und das Gitalin Boehringer. Beide Substanzen haben für die vorliegenden Untersuchungen die gleichen Ergebnisse erzielt.

Sie wurden intravenös, in Ringerlösung verdünnt gegeben. Die Dosen entsprechen entweder den von Gottlieb ermittelten Grenzdosen²⁾ oder waren entsprechend schwächer gewählt. (Genaue Angaben siehe in den unten wiedergegebenen Versuchstabellen.)

Doch ist zu bemerken, daß diese Grenzdosen für das suspendierte Herz nicht immer Grenzdosen sind; die Suspension bringt das Herz unter neue Bedingungen, welche die Unsicherheit in der Feststellung der eben noch zum systolischen Stillstand führenden Gabe noch zu steigern scheinen.

In Kontrollversuchen ist reine Ringerlösung in gleichen Mengen wie die Ringergiftlösungen der Hauptversuche gegeben worden; um zu prüfen, ob der Zuschuß an Flüssigkeit in Herz und Gefäßen durch die Injektion, allein aus mechanischen Gründen, die Größe und Geschwindigkeit der Kontraktionswelle wenn auch nur vorübergehend, etwa verändert.

Das ist nicht der Fall (siehe Versuchstabelle 5 und 6). Nur eine vorübergehende Verkürzung der Schlagperiode des Sinus kann durch die Injektion der reinen Ringerlösung hervorgerufen werden. (Siehe ebenda.)

Die inotropen Wirkungen auf den Sinus.

Positive Wirkungen der Digitaliskörper auf den Sinus des Froschherzens sind, die Pulsverlangsamung ausgenommen, bisher nicht beobachtet.

Allgemein gehaltene Angaben von W. Straub³⁾ lassen auf eine große Resistenz dieses Herzteiles gegen die Digitalisvergiftung schließen. In meinen Versuchen aber haben die Formveränderungen des suspendierten Sinus gezeigt, daß dieser in mannigfacher Weise auf Digitalis ansprechen kann.

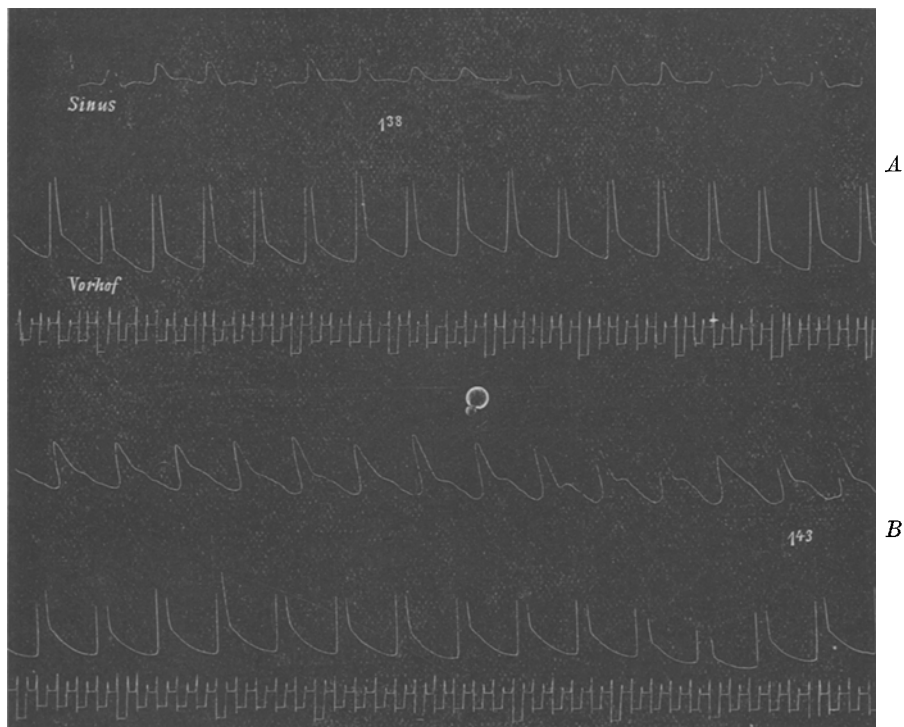
Wir bemerken zunächst eine positiv-inotrope Wirkung. Schon schwache, d. h. weit unter der Grenzdosis liegende Gaben von Gitalin

1) v. Weizsäcker, Einige Beobachtungen über die Verteilung sowie die arbeitssteigernde Wirkung von Herzglykosiden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 81, S. 247.

2) R. Gottlieb, Über den Vergiftungs- und Entgiftungsvorgang bei der Digitalisvergiftung des Frosches. Ebenda 1918, Bd. 83, S. 117.

3) W. Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen Froschherzen. Ebenda Bd. 45, S. 346.

oder Strophanthin (genaue Angaben siehe Text zu Kurve 2), können innerhalb weniger Minuten (durchschnittlich in der 3.—4. Minute) die deutliche Zunahme der Sinussystolen herbeiführen und dies zu einem Zeitpunkt, in welchem die Vorhofsystolen noch keine Änderung ihrer Größe in einem Teil der Fälle zeigen, eine mechanische Beeinflussung von dieser Seite also ausgeschlossen ist (siehe Kurve 1 und 2). Doch ist zu beachten, daß die Schleuderung des Hebels, infolge der

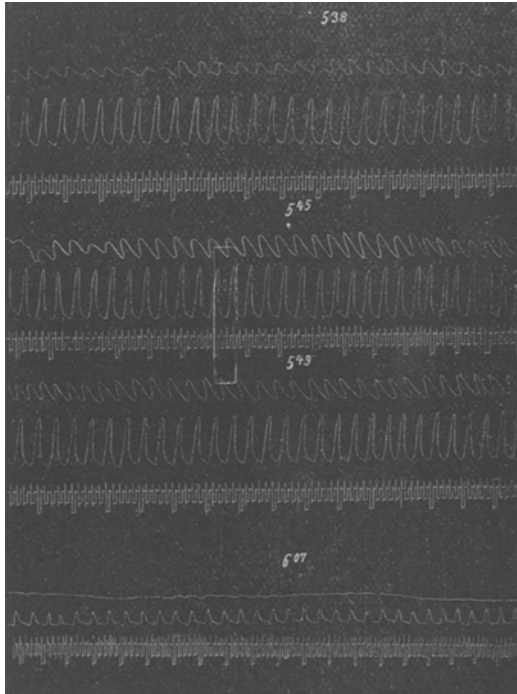


Kurve 1. Positiv-inotrope Wirkung auf den Sinus. A normal. B 3 Minuten nach Gitalin $\frac{1}{4}$ Grenzdosis.

Zunahme des Verkürzungszuwachses in der Zeiteinheit, die auch beim Sinus zu beobachten ist, eine geringe Steigerung erfährt, die Ordinate also auch aus diesem Grunde zunimmt.

Ist die Giftosis stark genug, um in den folgenden Minuten Wirkungen auf Vorhof und Ventrikel zu veranlassen, so sinken die Sinusexkursionen wieder zur Norm und unter dieselbe hinab. Zum Stillstand des Sinus kommt es dagegen bei Dosen, die den systolischen Stillstand des Ventrikels vermeiden lassen, nicht.

Hohe Dosen dagegen, die den Ventrikel systolisch still stellen, haben noch andere bemerkenswerte Folgen: Sie bewirken die rasche Abnahme der Sinusexkursionen und den diastolischen Stillstand desselben, und zwar regelmäßig noch ehe der Ventrikel systolisch steht (siehe Kurve 2). Der Stillstand des Sinus ist erst dann angenommen worden, wenn auch mit Lupenvergrößerung keine Kontraktionen mehr nachweisbar waren.



Kurve 2. Erst positive, dann negativ-inotrope Wirkung und Stillstand des Sinus. Oben Sinus. 5^h 40' Strophanthin intravenös 0,14 Grenzdosis. 5^h 53' Strophanthin intravenös 0,90 Grenzdosis.

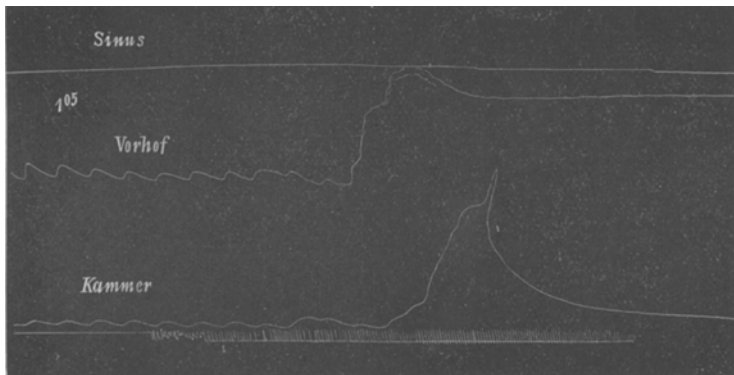
Dieser so mechanisch stillgestellte Sinus vermag trotzdem die regelmäßige Schlagfolge des Vorhofs und der Kammer zu unterhalten; die Tätigkeit des übrigen Herzens erfolgte keineswegs unabhängig vom stillstehenden Sinus; denn die erste Stanniussche Ligatur stellt, wie Kurve 3 zeigt, das ganze Herz still.

Aus diesen Tatsachen folgt, daß die Reizbildung und Reizleitung einerseits, die Kontraktion, als die mechanische Folge der Reizbeantwortung andererseits, im Sinusgebiet durch die Digitalisver-

giftung in weitgehendem Maße verschieden geschädigt werden. Während jene im Sinne einer Verzögerung ihrer Tätigkeit nur wenig gegen die Norm geändert sind, ist diese, für unsere Wahrnehmung wenigstens, erloschen.

Am Vorhof sind ähnliche Erscheinungen seit lange für die Bedingung der Wasserstarre und der Muskarinvergiftung bekannt. Irgendwelche Beweise für die Natur und die Existenzbedingungen der drei obengenannten Funktionen bringen derartige Beobachtungen freilich nicht.

Versucht man die Bedingungen dieses Sinusstillstandes unter Digitaliswirkung näher zu erforschen, so findet man folgendes:



Kurve 3. Erste Stanniusligatur bei ↓. Trotz Sinusstillstand Stannius positiv.

Der Sinus ist nur dann als der erste der drei Herzabteilungen stillzustellen, wenn er außer der Giftzufuhr zugleich einen zur Norm erhöhten Innendruck erleidet. Diese Bedingung trifft für den Sinus im unversehrten Kreislauf zu: die mangelhafte Entleerung der Vorhöfe in den systolisch verkleinerten Ventrikel bringt diese und durch Rückstauung zugleich den Sinus unter erhöhten Innendruck: der Sinus ist deutlich gebläht.

Das Gift selbst freilich ist das Entscheidende; denn erhöht man den Innendruck des unvergifteten Sinus, indem man nach Abbinden der Vorhöfe gegen den Ventrikel, reichlich Ringerlösung in die ersteren injiziert, so gelingt es nicht, trotz stärkster Aufblähung den Sinus still zu stellen. Erst Zusatz von Digitalis bewirkt dieses.

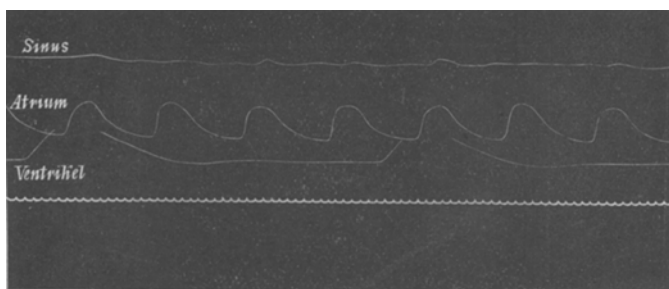
Andererseits steht der isolierte und blutleere Sinus von allen Herzabteilungen zuletzt. (Straub a. a. O.)

Sinusalrhythmien.

Andere Digitaliswirkungen, welche in einem bestimmten Stadium der Vergiftung den Sinus sozusagen elektiv vor den übrigen Herzabteilungen treffen, sind die Arrhythmien.

Mißt man die Sinusperioden im Laufe einer nicht zum Ventrikelstillstand führenden Digitalisvergiftung, so finden sich oft Schwankungen der Periodendauer, noch ehe Unregelmäßigkeiten des Vorhof- oder Kammerhythmus anzutreffen sind (s. Tabelle 1 und 3).

Da bisher nur die letzteren Gegenstand der Untersuchung über den Rhythmus des Froschherzens gewesen sind, sind die Arrhythmien des Sinus unentdeckt geblieben. Seit Engelmann¹⁾ die Fähigkeit des Froschherzens, Störungen der Reizbildung im Sinus durch eine



Kurve 4. Sinusalrhythmie nach Gitalin $\frac{1}{4}$ Grenzdosis, kurz vor dem Stillstand. Kurve desselben normalen Sinus s. Kurve 6. Vorhof streng rhythmisch. Kammer im $\frac{1}{4}$ -Rhythmus.

entsprechend verlängerte Überleitung nach Vorhof und Kammer zu kompensieren gezeigt hat, scheint dieses Übersehen nur selbstverständlich.

Diese Selbststeuerung des Herzens geht so weit, daß selbst schwere Unregelmäßigkeiten der motorischen Funktionen des Sinus, die man »Sinusperistaltik« nennen könnte, einem idealen Vorhofrhythmus parallel gehen (s. Kurve 4). Ein totaler Block mit Vorhofsautomatie ist nicht wahrscheinlich die Ursache derartiger Erscheinungen, da die erste Stannius'sche Ligatur stets positiv ausfällt. Was wir sehen, sind allein die Schädigungen der den Reiz beantwortenden Apparate; die Reizbildung und Leitung scheinen, aus der Tätigkeit des Vorhofs zu schließen, normale zu sein.

1) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegung und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 109.

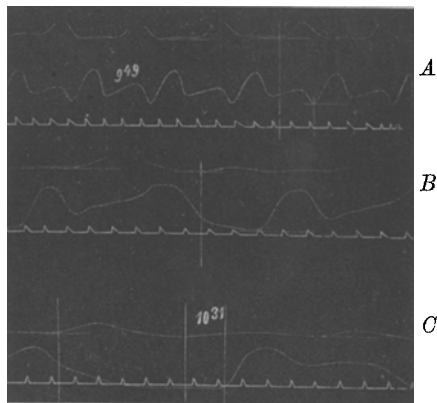
In manchen Fällen scheinen die Arrhythmien des Sinus durch neue Digitalisgaben vorübergehend rückgängig gemacht werden zu können.

Störungen der Überleitung.

Neben den Arrhythmien sind einige durch Digitalis hervorgerufene Störungen der Überleitung zu erwähnen. Sie sind seit Boehm mehrfach für die Vorhofkammerphase beschrieben worden, so daß ich nicht näher darauf eingehen möchte.

Die partielle Blockbildung zwischen Sinus und Vorhof ist von W. Straub (a. a. O.) für die Antiarinvergiftung erwähnt; sie ist auch von mir beobachtet.

In solchen Fällen ist das Verhältnis der Schlagfolge ein recht wechselndes. Nicht nur der $\frac{1}{2}$ - sondern auch der $\frac{2}{3}$ -Rhythmus kommt vor.



Kurve 5. Oben Sinus. Unten Vorhof. A normal. B alternierender Sinuspuls. C Sinus und Vorhof im $\frac{1}{2}$ Rhythmus (s. Tabelle 3).

Sogar innerhalb des Sinus selbst ist, wie Kurve 5 zeigt, eine Blockbildung möglich. Es hat sich hier der volle Rhythmus über einen alternierenden zum Halbrhythmus umgewandelt (s. auch Tabelle 3 die 40. und 42. Minute). Zugleich besteht ein partieller Block zum Vorhof in eigentümlicher Weise: Der Vorhof schlägt ebenfalls im $\frac{1}{2}$ -Rhythmus, also in der doppelten ursprünglichen Reizperiode, aber gerade um eine Phase des ursprünglichen Rhythmus zum Sinus verschoben. Die Sinuswelle einerseits erlischt im Vorhof, andererseits entsteht nach Ablauf einer Zeitspanne, die der ursprünglichen Sinusperiode entspricht, eine Vorhofswelle anscheinend spontan, da nach Maßgabe der normalen Überleitung keine Sinuswelle als Ursache auf jene sich beziehen läßt (s. Kurve 5).

Auch hier sind Reizerzeugung und Reizbildung nicht blockiert. Was den Halbrhythmus der mechanischen Wellen in der Phasenverschiebung einer normalen Reizperiode zueinander verursacht, sind offenbar Schädigungen der inotropen Funktionen der beiden Herzabteilungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten in Erscheinung treten. Der den Reiz beantwortende Apparat des Sinus ist erschöpft zu einer Zeit, in welcher der des Vorhofs aktionsfähig ist und umgekehrt. (Die Kammer schlug zu diesem Zeitpunkt noch kräftig im Rhythmus des Vorhofs.)

Dieser Vorgang bietet ein gutes Beispiel der tiefgreifenden Wirkung der Digitalissubstanzen vorwiegend auf die Tätigkeit der Kontraktion des Herzens im engsten Sinne, und nicht nur der Kontraktion der Kammer, sondern auch der des Sinus und Vorhofs.

Ehe ich zu den stetig verlaufenden meßbaren Änderungen im Ablauf der Kontraktionswelle des digitalisvergifteten Herzens übergehe, bringe ich noch kurz einige qualitative Erscheinungen, die an Eskulentenherzen, welche sich aus dem systolischen Stillstand erholen oder eine zweite Grenzdosis erhalten haben, zu beobachten sind. Es sind dies Rhythmusstörungen innerhalb des Ventrikels, die nach dem Typus der Rhythmusteilungen an der Vorhofkammergrenze verlaufen. Es kann die Spitze gegen die Basis oder auch umgekehrt die Basis gegen die Spitze im Halbrhythmus schlagen. Ähnliche Bilder hat Seemann¹⁾ am Veratrinherzen gesehen.

Mit zunehmender Vergiftung verlieren diese Blockstörungen immer mehr ihre Einheitlichkeit, die Kontraktionen verlaufen peristaltisch und regellos.

Der bunte Wechsel der Bilder zeigt, wie die Vergiftung ungleichmäßig die Kammer ergreift, ihre kontraktile Funktionen bald hier, bald dort schädigend.

Änderungen der Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle (dazu die Tabellen im Anhang).

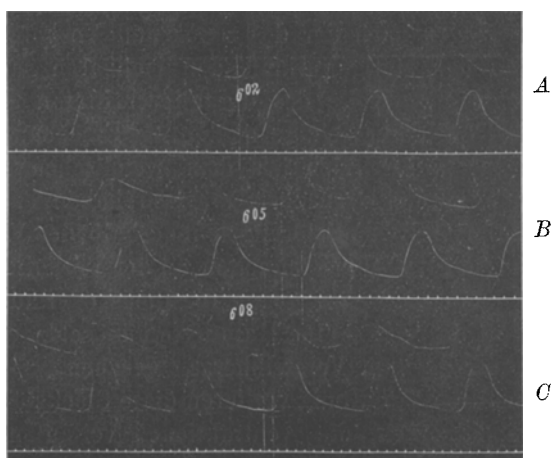
Die quantitativen Änderungen, welche die Fortpflanzungszeiten der Kontraktionswelle unter dem Einfluß der Digitaliskörper erfahren, lassen sich einteilen in solche, die an der Sinusvorhofgrenze, in solche, die an der Vorhofkammergrenze und in solche, die innerhalb der Kammer selbst auftreten (Methodik s. Einleitung).

Gemessen wurden: 1. die Zeitdifferenz vom Beginn der Sinus-systole bis zum Beginn der Vorhofsystole (Ss.-As.), 2. die Zeitdifferenz

1) Seemann, Die Veratrinvergiftung des Froschherzens. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 57, S. 457.

vom Beginn der Vorhofsystole bis zum Beginn der Kammerbasissystole (As.-VBs.), 3. die Zeitdifferenz vom Beginn der Kammerbasissystole bis zum Beginn der Kammer-spitzensystole (MBs.-VSs.).

Zugleich wurden die Schlagperioden, einmal des Sinus und einmal des Vorhofs, in die Tabellen aufgenommen. Die Untersuchungen sind, wie schon oben ausführlich gesagt, in zwei Reihen von Kurvenschreibungen niedergelegt. Die Mehrzahl dieser umfaßt zwei Überleitungsphasen zu gleicher Zeit, also die Kurven von drei Herzabteilungen: einmal die Kurven des Sinus, des Vorhofs und der Kammerbasis, das andere Mal die Kurven des Vorhofs, der Kammerbasis und der Kammer Spitze.



Kurve 6. Beschleunigte Überleitung Sinus — Vorhof. A normal. B 1 Minute, C 4 Minuten nach Gitalin $\frac{1}{8}$ Grenzdosis.

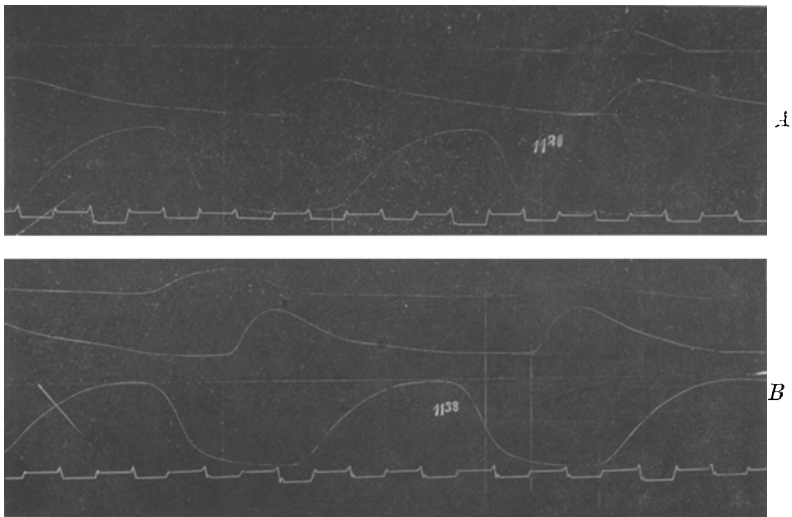
Die Ergebnisse sind aus den Versuchstabellen im Anhang zu ersehen. Sie lassen sich in folgende Sätze formulieren:

Unter dem Einfluß von digitaliswirksamen Substanzen wird die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle im Herzen verändert, und zwar je nach dem Orte der Veränderung und Dauer der Einwirkung mit entgegengesetzten Vorzeichen.

Die erste Phase der merklichen Wirkung ist durch eine Verkürzung der Überleitungsdauer von Sinus zu Vorhof gekennzeichnet (s. Tabelle 1—3, Spalte 3 und Kurve 6). Die Verkürzung kann bis zu 100 % der Norm betragen. Gleichzeitig oder wenig später erfährt die Überleitung von Vorhof zu Kammer eine Verlängerung.

In der zweiten Phase der Wirkung geht die Verkürzung der Überleitung von Sinus zu Vorhof zur Norm zurück.

In der dritten Phase, die nur durch hohe Gaben (Näheres s. die Tabellen) erreicht wird, beobachtet man mit der zunehmenden systolischen Verkürzung des Ventrikels eine Verkürzung seiner Leitungsvorgänge bis zu einem Grade, der eine Zeitdifferenz in der Schlagfolge der beiden Ventrikelteile nicht mehr erkennen läßt (s. Tabelle 5 und 7 und Kurve 8 und 9). Nach einigen besonders dahin gerichteten Beobachtungen scheint dieselbe Erscheinung auch innerhalb der Vorhöfe aufzutreten, die Leitungsvorgänge werden auch dort beschleunigt. Kommt es nicht zum Stillstand des Ventrikels, sondern zur Wieder-



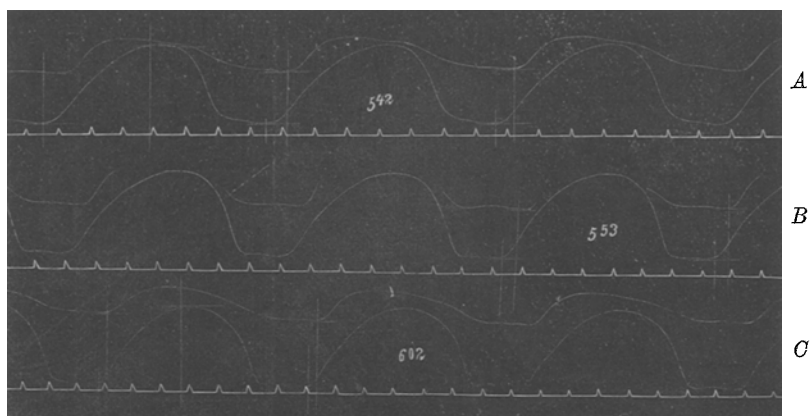
Kurve 7. Beschleunigte Überleitung Sinus — Vorhof. Verzögerte Überleitung Vorhof — Kammer. Abnahme der systolischen Periode des Sinus und Vorhofs. A normal. B 12 Minuten nach Gitalin 0,73 Grenzdosis. Von oben nach unten: Sinus — Vorhof — Kammer.

erholung, so kann die Geschwindigkeit der Leitungsvorgänge innerhalb der Kammer mit der Zunahme ihrer diastolischen Füllung wieder bis zur Norm und erheblich darunter gehen.

Eine vollständige Wiedererholung aber erfolgt bei den hier gegebenen Dosen offenbar nicht; denn die Verzögerung der Überleitung Sinus — Vorhof und Vorhof — Kammer erfährt keine Wiederherstellung zur Norm.

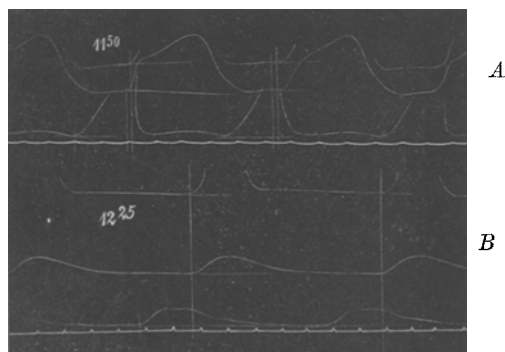
Das Gesamtergebnis, übersichtlich gefaßt, lautet also: Digitalis verursacht eine zu verschiedenen Zeitpunkten einsetzende Beschleunigung der Leitungsvorgänge, insoweit sie in Gestalt der Kontraktionswellen erkennbar sind. Die Beschleunigung ist reversibel und geht

mit zunehmender Vergiftung über alle Herzabschnitte hinweg. Nur die »Blockfasern« scheinen an der Verkürzung der Leitungsvorgänge keinen Anteil zu haben. In ihnen tritt eine Verlängerung auf, die schon Straub (a. a. O.) beschreibt. Sie ist nur durch höhere Dosen



Kurve 8. Oben Kammerspitze. Unten Kammerbasis. Beschleunigte Überleitung von Kammerbasis nach Kammerspitze, zugleich Abnahme der systolischen Periode der Kammerbasis. A normal. B 7 Minuten nach Strophanthin 0,39 Grenzdosis.

C 2 Minuten nach erneut Strophanthin 1,00 Grenzdosis (s. Tabelle 4).



Kurve 9. Desgleichen. A normal. B 29 Minuten nach Gitalin Grenzdosis (s. Tabelle 5). Von oben nach unten: Kammerspitze — Kammerbasis — Vorhof.

und auch dann noch unsicher, besonders bei *Rana temporaria*, zu erzielen (s. Tabelle 5—7). Ferner wird folgendes beobachtet:

Zu Beginn der Digitaliseinwirkung, zu einer Zeit, in der die Verkürzung der Fortpflanzungsdauer gerade eintritt, nimmt sowohl die Größe der systolischen Verkürzung zu, als auch wird der Abstand

vom Fußpunkt bis zum Gipfel der Kontraktion, die systolische Periode, gleichzeitig verringert gefunden (vgl. hierzu Text zu Kurve 7 und 8).

Die Tatsache der Verkürzung der systolischen Periode unter Digitaliswirkung ist sowohl für den Kaltblüter (Straub¹⁾), als auch für das Säugetierherz (Magnus-Sowten²⁾) an der Hand von Druck- und Volumenkurven gezeigt worden.

Diese Gleichsinnigkeit der Verkürzung sowohl bezüglich der Dauer der systolischen Periode, als auch der Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle ist bekannt. Sie ist für die Bedingung der zunehmenden Temperatur für den quergestreiften Muskel sowohl³⁾, als auch für das Herz^{4, 5)} nachgewiesen.

Immerhin ist die Gleichsinnigkeit beider Vorgänge nur eine vorübergehende und erscheint niemals in einem proportionalen Verhältnis. Wäre dem so, dann ließe sich die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle aus ihrer systolischen Periode ermitteln. Dieses ist nicht möglich; denn setzt man auch den gleichmäßigen Zuwachs des Muskelquerschnitts voraus, so ist doch nicht allein die lineare Fortpflanzungsgeschwindigkeit von Element zu Element, sondern auch die Kontraktionsdauer jedes einzelnen Elements für den Verkürzungszuwachs der Summe dieser Elemente mitbestimmend.

Immerhin folgt aus dem Parallelismus beider Vorgänge unter obigen Bedingungen, daß die Zunahme der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle im Beginn der Digitaliswirkung auch den Geschwindigkeitszuwachs der systolischen Verkürzung der betreffenden Herzabschnitte voraussetzt. Sie ist für die Zunahme der mechanischen Leistung der systolischen Funktionen mitbestimmend.

Über den Einfluß des Atropins auf die Schlagfrequenz des digitalisvergifteten Sinus.

Die Unbeeinflussbarkeit der Schlagfrequenz des digitalisvergifteten Froeschherzens durch Atropingaben haben schon Boehm (a. a. O.) und Williams⁶⁾ mitgeteilt.

1) W. Straub, Die Elementarwirkung der Digitaliskörper. Sitzungsbericht der Physikal-mediz. Gesellschaft Würzburg 1908.

2) Magnus-Sowten, Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 255.

3) Hermann, Lehrbuch der Physiologie S. 270 und 273.

4) Amsler und Pick, Über den Einfluß der Temperatur auf die Reizbildungsstätten um die Reizleitung im Froeschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84.

5) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie Bd. 1, S. 235, Fig. 65.

6) Williams, Über die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalineinwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13, S. 1.

Mit Rücksicht auf die zweifellose Beteiligung des Vagus an der Digitalisvergiftung des Warmblüters¹⁾ schien diese Frage der Nachprüfung wert zu sein.

Boehm hatte die Schlagfrequenz des Ventrikels in der Minute als Kriterium verwendet, Williams die Schlagfolge des Ventrikels volumetrisch registriert. Seitdem die Möglichkeit mehrfacher Überleitungsstörungen schon im Beginn einer Digitaliswirkung bekannt ist (z. B. Ausfall einzelner Vorhofkontraktionen; eigene Beobachtung) empfiehlt es sich, die Frequenz des Sinus durch Ausmessen seiner Schlagperiode zu bestimmen. Unter Berücksichtigung einer immerhin möglichen Sinusarrhythmie sind mehrere nacheinander folgende Sinusperioden zu vergleichen.

Die Applikationsart und die Dosierung des Atropins sind von den oben genannten Autoren nicht angegeben.

Die Fragestellung verlangt diejenige Dosis Atropin, die eben mit Sicherheit die peripheren Vagusendigungen lähmt, das ist, empirisch gefaßt, diejenige Dosis, welche die elektrische Erregbarkeit des Vagusstumpfes aufhebt.

In Anbetracht der Jahreszeit, in der die Versuche angestellt wurden (Sommerfrösche haben bekanntlich eine teils verminderte, meist aber fehlende Erregbarkeit des Vagus), stieß die Lösung der Frage auf Schwierigkeiten. Es konnte jedoch in zwei Fällen, in denen ausreichende Erregbarkeit vorlag, festgestellt werden, daß schon die Hälfte der Dosis Atropin, die in den Hauptversuchen verwandt wurde, eine vollständige Aufhebung der Vaguserrregbarkeit zur Folge hatte. Man könnte höchstens eine eventuell zu hohe Dosierung beanstanden. Die Dosis, wenn allein gegeben, beeinflusste die Schlagfrequenz aber in keiner Weise.

Der Ablauf eines Versuches läßt sich meines Erachtens aus dem gegebenen Beispiel einer Tabelle (s. Versuchstabelle 8) in ausreichender Weise verfolgen, so daß ich auf eine eingehende Beschreibung im Text verzichte.

Das Ergebnis ist, wie die Tabelle zeigt, eine volle Bestätigung der früheren Angaben. Atropin scheint tatsächlich die chronotropen Digitaliswirkungen nicht zu beeinflussen. Daraus folgt, daß die Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens durch Digitalis wohl auf einer vagusartigen Wirkung, nicht aber auf einer Vaguswirkung als solcher beruht.

1) Ackermann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873, Bd. 11, zitiert nach Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1911.

Schlußfolgerungen.

Die vergleichend-physiologischen Untersuchungen der drei Abschnitte des Herzens, des Sinus, des Vorhofs und der Kammer, haben die von Engelmann begründete Anschauung gefestigt, nach welcher die Kammer vornehmlich die mechanische Leistung der Herzarbeit erzeugt, der Sinus und Vorhof dagegen die Reizbildung und Reizleitung im Herzen vermitteln.

Unter diesen Gesichtspunkten scheint der frühe Stillstand des muskelschwachen Sinus vor der muskulösen Kammer verständlich. Die Tatsache der stark positiv-inotropen Digitaliswirkung auf den Sinus kommt hingegen unerwartet, in Hinsicht auf die untergeordnete Rolle, welche die mechanische Funktion des Sinus für die Herzleistung hat. Wir sehen nämlich eine außerordentliche Digitalisempfindlichkeit der den Reiz beantwortenden Apparate des Sinus, eine Empfindlichkeit, die größer zu sein scheint, als die seiner den Reiz bildenden Funktionen. Der Sinus steuert in der Digitalisvergiftung das Herz nach der in ihm erzeugten Reizfolge, obwohl seine eigene mechanische Tätigkeit entweder schwer gestört oder bereits erloschen ist.

Die Beziehungen zwischen Reizbildung, Reizleitung und Reizbeantwortung sind eben nicht unveränderlich, sondern in weiten Grenzen schwankend. Nur so werden die oben geschilderten Sinusarrhythmien während einer regelmäßigen Schlagfolge des Vorhofs verständlich.

Weiterhin haben die Untersuchungen nach der dromotropen Digitaliswirkung im positiv-inotropen und tonotropen Stadium ergeben, daß sich gleichsinnig zu diesem eine Förderung der Fortpflanzung der Kontraktionswelle gesellt.

Hier möchte ich noch die Frage nach der Unabhängigkeit der tonotropen und dromotropen Funktionen voneinander berühren. — Wenn wir uns erinnern, daß die lebende, kontraktile Substanz zu einem Teil ihrer Zustände physikalischen Gesetzen gehorcht — man denke an die Grundform der Dehnungskurve des Muskels —, so könnte man versucht sein, die Beziehungen, welche zwischen der Spannung eines unorganischen Körpers, z. B. einer Kette, und der Fortpflanzungsgeschwindigkeit ihrer mechanischen Schwingung bestehen, auf die Verhältnisse des Muskels zu übertragen.

Unsere Anschauung von der dromotropen Digitaliswirkung jedoch ist auf die Unabhängigkeit von Spannung und Leitung gegründet, da wir die dromotropen Änderungen primär durch Digitalis bedingt, nicht aber sekundär durch die Änderungen der Spannungszustände des Herzmuskels verursacht, annehmen.

Untersuchungsergebnisse, als Belege hierfür, kann ich, was den Herzmuskel selbst betrifft, nicht bringen; dagegen sind für den Skelettmuskel

die Beziehungen zwischen Belastung und Kontraktionshöhe einerseits, der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle andererseits untersucht worden, mit dem Ergebnis, daß beide unabhängig voneinander verlaufen¹⁾. Da für das Herz ähnliche Verhältnisse maßgebend sein dürften, sind sekundär dromotrope Einflüsse in der Digitalisvergiftung nicht anzunehmen.

Digitalis scheint also hinsichtlich seiner dromotropen Wirkungen eine ähnliche Rolle zu spielen wie steigende Temperatur oder Zunahme des Akzeleranstonus²⁾. Die Gegend der Blockfasern macht vor den übrigen Herzabschnitten eine Ausnahme: Die Leitung wird in ihnen verzögert. Vaguswirkungen scheinen dabei für das Froschherz auszuschließen zu sein. Atropin ist für diese ebenso wie für die chronotrope Digitaliswirkung indifferent. Kampfer kann die durch Digitalis bedingte Verzögerung an der Vorhofkammergrenze aufheben³⁾. Wie die Verhältnisse für das Säugetierherz liegen, ist meines Wissens noch nicht bekannt; inwieweit die dromotrope Komponente der durch Digitalis dort angeregten Vagusfunktion eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht.

Feste Beziehungen zwischen Frequenz und Leitungsdauer, wie sie Engelmann (a. a. O.) für künstlich erzeugte Herzrhythmen und Amsler und Pick (a. a. O.) für Temperatursteigerung nachgewiesen haben, sind in dem Wechsel der Erscheinungen einer Digitalisvergiftung nicht zu erkennen. Chronotropie und Dromotropie ändern sich teils gleichsinnig, teils entgegengesetzt und nicht immer zu gleichen Zeiten.

Die positiv-dromotropen Wirkungen der Digitaliskörper auf die Kammer sind bedeutende und noch nachweisbar, lange nachdem die negativ-inotropen Einflüsse, die Abnahme der Kontraktionshöhen eingesetzt haben. Sie können unvermindert andauern bis zum systolischen Stillstande des Ventrikels.

Der oben gezeigte Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der Systole und der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion innerhalb des Ventrikels, die Voraussetzung der positiven

1) Aebby, Arch. f. Anatomie und Physiologie 1860. Untersuchungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Reizes in quergestreiften Muskelfasern. Zitiert nach Landois-Rosemann, Lehrb. d. Physiologie. Ferner: Piper, Zur Kenntnis der tetanischen Muskelkontraktion. Zeitschr. f. Biologie Bd. 52, S. 131.

2) Bayliss und Starling, On some points in the Innervation of Mammalian Heart. Journal of Physiology 1892, Vol. 13, S. 407.

3) Fröhlich und Großmann, Die Wirkung des Kampfers auf das Strophanthin-vergiftete Froschherz. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 82, S. 177.

Dromotropie für die systolische Digitaliswirkung, legt den Schluß ähnlicher Beziehungen zur diastolischen Digitaliswirkung¹⁾ nahe. Er scheint um so begründeter zu sein, da ein solcher Zusammenhang: Zunahme der Leitungsdauer mit der diastolischen Füllung für die Kältewirkung auf das Herz bekannt ist. Der empirische Nachweis jener Zusammenhänge an dem im Kreislauf belassenen Digitalisherzen stößt jedoch auf technische Schwierigkeiten prinzipieller Natur: Die Registriermethode kann nur solange der Fragestellung nach den Leitungsvorgängen des in situ befindlichen Herzens gerecht werden, als die mechanische Wirkung des strömenden Blutes vor der Tätigkeit des Herzmuskels an sich zurücktritt²⁾.

Dieses trifft für den normalen oder gesteigerten Herztonus zu. Die diastolische Wirkung aber führt zu einer negativen Tonotropie und damit zu einem Durchbruch der mechanischen Einflüsse des strömenden Blutes auf den registrierenden Apparat. Die in die diastolisch erschlaffte Kammer einschießende Blutsäule kann die registrierenden Teile (Basis und Spitze) derartig zueinander verschieben,* daß »falsche« Systolen von den Schreibhebeln verzeichnet werden. Am blutleeren Herzen ist solches nicht möglich.

Es ist von verschiedenen Seiten auf die Bedeutung der dromotropen Digitaliswirkung als eine mögliche Ursache des diastolischen Digitalisstillstandes hingewiesen worden³⁾. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen hingegen eindeutig gegen eine solche Annahme. Die negative Dromotropie an der Vorhofkammergrenze tritt später und in geringerem Maße auf, als die positiv-dromotropen Wirkungen am übrigen Herzen. Der Stillstand ist also nicht wohl aus der zunehmenden Verzögerung der Überleitung des natürlichen Reizes von den Vorhöfen zur Kammer zu erklären, aus einem endlich entstehenden kompletten Block, der den Ventrikel zu einem Stillstand brächte, welcher der physiologischen Reizpause im Wesen gleichzusetzen wäre. Ein solcher Stillstand müßte notwendigerweise stets ein diastolischer sein. Aber auch das Wesen der diastolischen Digitaliswirkung im allgemeinen ist an die Leitungshemmung in den Blockfasern nicht gebunden. Diese ist ebenso Be-

1) Der Ausdruck »diastolische Digitaliswirkung« ist hier gesetzt, ohne eine Stellungnahme zum Problem des scheinbaren Antagonismus der Digitaliswirkung auf das Schlagvolumen vorwegzunehmen.

2) Engelmann, Über das durchströmte und leer schlagende Froschherz. Pflügers Archiv Bd. 52, S. 386.

3) Winterberg, Handbuch der Herz- und Gefäßkrankheiten Bd. 3, S. 606. O. Loewi, Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung. Arch. f. exper. Path. und Pharmakologie Bd. 82, S. 131.

gleiterscheinung des systolischen Effektes einer Digitalisvergiftung. Und gerade nach kleinen Gaben, die oft diastolische Pausen zur Folge haben, werden negativ-dromotrope Wirkungen vermißt.

Auf der anderen Seite dürfen systolischer Stillstand und positiv-dromotrope Digitaliswirkung an der Kammer ebensowenig in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden, wenigstens soweit unsere Erfahrungen reichen.

Anhang: Tabellen.

Versuchstabelle 1.

30. V. 1920. *Rana esculenta*. 73 g Gewicht. Gitalin-Grenzdosis = 0,01 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		Ss — As in Sekunden	As — Vs in Sekunden	
0	1,76	0,30	0,28	Kurve 7
6	—	—	—	Gitalin 0,73 Grenzdosis
11	1,70	0,24	0,24	—
18	1,72	0,24	0,36	—
25	1,66—1,06	0,30	0,40	Sinusrhythmie

Versuchstabelle 2.

9. V. 1920. *Rana esculenta*. 70 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		Ss — As in Sekunden	As — Vs in Sekunden	
0	1,00	0,48	0,40	—
1	—	—	—	Gitalin 0,2 Grenzdosis
6	1,06	0,42	0,42	—
24	1,12	0,36	0,46	—
30	1,13	0,34	0,48	—
36	—	—	—	Gitalin 0,4 Grenzdosis
37	—	—	—	Sinus steht
40	—	—	—	Ventrikel steht systolisch

Versuchstabelle 3.

21. VI. 1920. *Rana esculenta*. 52 g Gewicht. (Dazu Kurve 5.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle Ss — As in Sekunden	Bemerkungen
0	0,92	0,54	—
4	—	—	Gitalin 0,1 Grenzdosis
7	1,00	0,32	—
37	1,00	0,38	—
38	—	—	Gitalin 0,1 Grenzdosis
40	1,04	0,42	Alternierender Sinus
42	2,08	0,34	$\frac{1}{2}$ -Rhythmus des Sinus und Vorhofs
48	1,16—0,66	0,44	Sinusrhythmie

Versuchstabelle 4.

4. VII. 1920. *Rana esculenta*. 76 g Gewicht. g-Strophanthin. Grenzdosis
0,000357 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch. (Dazu Kurve 8.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle VBs — VSs	Bemerkungen
0	0,14	—
3	—	Strophanthin 0,39 Grenzdosis
6	0,10	—
10	0,10	—
17	—	Strophanthin 1,00 Grenzdosis
19	0,05	—
27	0,05	—

Versuchstabelle 5.

27. III. 1920. *Rana temporaria*. 49 g Gewicht. (Dazu Kurve 9.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhof- periode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	Vbs — VSs in Sekunden	
0	1,14	0,40	0,06	—
2	—	—	—	Ringer intravenös 0,5 ccm
20	1,06	0,40	0,06	—
36	1,10	0,39	0,05	—
41	—	—	—	Gitalin $\frac{1}{4}$ Grenzdosis
45	1,20	0,40	0,04	—
70	1,42	0,40	0,00	—
163	1,80	0,42	0,00	Kein Stillstand

Versuchstabelle 6.

25. III. 1920. *Rana temporaria*. 57 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhof- periode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	VBs — VSs in Sekunden	
0	1,32	0,44	0,18	—
2	—	—	—	Ringer intravenös 0,5 ccm
9	1,22	0,44	0,18	—
21	—	—	—	Gitalin $\frac{1}{4}$ Grenzdosis
36	1,94	0,54	0,12	—
46	2,02	0,44	0,02	—
51	2,12	0,46	0,06	—
61	—	—	—	Systolischer Stillstand des Ventrikels

Versuchstabelle 7.

1. IV. 1920. *Rana temporaria*. 52 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhof- periode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	VBs — VSs in Sekunden	
0	1,60	0,34	0,07	—
33	—	—	—	Gitalin $\frac{1}{4}$ Grenzdosis
39	1,76	0,32	0,05	—
45	1,80	0,36	0,00	—
55	2,00	0,36	0,10	Kein systolischer Stillstand

Versuchstabelle 8.

3. VII. 1920. *Rana esculenta*. 60 g Gewicht. Atropin und Strophanthin gleichzeitig intravenös. Atropinzusatz ohne die geringste sichtbare Wirkung.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Bemerkungen
0	1,34	—
12	—	Strophanthin 0,003 mg in 0,5 ccm
18	1,48	Zunahme der Sinusperiode 0,14 Sekunden in 6 Min.
42	1,46	—
46	—	Strophanthin 0,003 mg + Atropin 0,15 mg in 0,5 ccm
49	1,60	Zunahme der Sinusperiode 0,14 Sekunden in 3 Min.
84	1,66	—
113	—	Strophanthin 0,012 mg in 0,5 ccm
117	1,86	Zunahme der Sinusperiode 0,20 Sekunden in 4 Min.