

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht

Die Dynamik des Säugetierherzens unter dem Einfluß von Stoffen der Digitalisgruppe.

(Arbeit des Pharmakotherapeutischen Untersuchungsamtes.)

Von

Dr. U. G. Bijlsma und Dr. M. J. Roessingh.

(Mit 11 Kurven.)

Eingegangen am 7. III. 1922.

Einleitung.

Über die Wirkung digitalisartiger Stoffe auf das Säugetierherz sind bereits zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden. So haben schon François-Franck¹⁾ und Cushny²⁾ Untersuchungen bei intaktem Kreislauf angestellt, aus denen ein günstiger Einfluß auf das Säugetierherz wahrscheinlich wurde, jedoch sekundäre Wirkungen von Änderungen der Gefäßweite nicht ganz ausgeschaltet werden konnten.

Deutlicher wurden die Ergebnisse, als Bock³⁾ an dem von ihm beschriebenen Herz-Lungenkreislauf mit künstlichem Gefäßsystem eine blutdrucksteigernde Wirkung durch Helleborein hervorrufen konnte, wobei die Herzarbeit zunahm.

Die Analyse dieser Wirkung kam einen Schritt weiter, als Hedbom⁴⁾ an dem nach Langendorff isolierten Herzen die Wir-

1) François-Franck, Potains Clinique médicale de la charité 1893.

2) Cushny, Journ. of exp. med. 1897.

3) J. Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.

4) Hedbom, Sk. Archiv f. Physiologie 1898, Bd. 8, S. 169.

kung von Digitalin studierte, und Braun und Mager¹⁾ am gleichen Präparat Versuche über die Wirkung von Digitoxin anstellten. Sie konnten eine Vergrößerung der Herzkontraktionen feststellen.

Darauf haben Gottlieb und Magnus²⁾ mit einem veränderten Langendorff-Verfahren in den (leerschlagenden) linken Ventrikel einen Ballon eingeführt und entweder die Volumänderungen dieses Ballons (isotonische Kontraktionen), oder die Druckänderungen unter Ausschluß von Volumänderungen (isometrische Kontraktionen) registriert. Beide Formen wurden durch Strophanthin und Digitoxin verstärkt, die durch das Herz verrichtete Arbeit beträchtlich vergrößert.

Da jedoch die in dieser Arbeit verwendeten Registrierungsmethoden den von Frank³⁾ aufgestellten Forderungen nicht genügten, haben Magnus und Sowton⁴⁾ Versuche über die isometrische Kontraktion des isolierten Säugetierherzens angestellt, wobei der Druck mit dem Federmanometer von Frank und Petter registriert wurde. Sie konnten hierbei sicherstellen, daß bei isometrischen Kontraktionen am Langendorff- Herzen nach Strophanthin tatsächlich höhere Druckwerte erreicht werden.

Bei diesen Versuchen von Magnus und Sowton stellte sich ferner in Übereinstimmung mit W. Straub⁵⁾ heraus, dessen Versuche am Herzen im intakten Kreislauf wenigstens diese Tatsache sicher beweisen, daß die Anspannung unter Digitaliseinfluß schneller erfolgt.

Darauf fand de Heer⁶⁾ an dem im Kreislauf schlagenden Hundeherzen, daß nicht nur die Anspannung, sondern auch die Austreibung unter Einfluß von g-Strophanthin schneller verläuft.

Die Versuche von de Heer, welche mit den Ergebnissen der obengenannten Autoren gut in Übereinstimmung zu bringen sind, hatten nur den Nachteil, daß bei dem im intakten Kreislauf schlagenden Herzen die Blutzufuhr nicht nach Willkür zu regeln ist, und deshalb die primären Folgen der Strophanthinwirkung auf das Herz

1) Braun und Mager, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien 1899, Bd. 108.

2) R. Gottlieb und R. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 30.

3) O. Frank, Zeitschr. f. Biologie 1903, Bd. 44, S. 445; 1906, Bd. 48, S. 489; 1908, Bd. 50, S. 309; 1910, Bd. 53, S. 429.

4) R. Magnus und S. C. M. Sowton, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 255.

5) W. Straub, Sitzungsber. d. physik. med. Ges. zu Würzburg 1907, Bd. 85.

6) J. L. de Heer, Dissertation. Utrecht 1912 und Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 148, S. 1.

nicht mit Sicherheit von den sekundären, durch Gefäßveränderung verursachten, geschieden werden können.

Wir haben daher die im folgenden zu schildernde Versuchsreihe am nach dem Starlingschen Verfahren isolierten Herz-Lungenkreislauf unternommen, wobei man alle Bedingungen: Zufuhr, venösen Druck und arteriellen Widerstand willkürlich regeln kann. Dabei haben wir die Dynamik des Säugetierherzens unter dem Einfluß von Strophanthin rein studieren können, gerade so wie das für Adrenalin bereits durch Patterson¹⁾ und durch Schram²⁾ ausgeführt war.

Schon vorher hatte Sluyters³⁾ im hiesigen Institut einige Versuche hierüber angestellt. Er mußte jedoch seine Arbeit unvollendet abbrechen.

Versuchsmethode.

Wir verwendeten den isolierten Herz-Lungenkreislauf, wie er durch Starling⁴⁾, Straub⁵⁾ und aus diesem Laboratorium durch Socin⁶⁾, Schram²⁾ und Sluyters³⁾ beschrieben worden ist. Die Messung des Minutenvolums geschah gerade so, wie durch die drei letztgenannten Untersucher, mit der Stromuhr von Condon. Zur genauen Regelung der Blutzufuhr zum rechten Herzen wurde einige Male der Dreiweg benutzt, den auch Schram für diesen Zweck verwendete, so daß man zu verschiedenen Zeiten desselben Versuches immer mit Sicherheit wieder auf eine bestimmte große oder kleine Blutzufuhr einstellen konnte von genau derselben Größe.

Das Herzvolumen wurde mit einem Pistonrekorder nach Hürthle in Verbindung mit dem Rothbergerschen Herzplethysmographen registriert, der Ventrikeldruck mit dem Frank-Petterschen Federmanometer für Rußschreibung. Beide Verfahren entsprachen dem früher hier im Laboratorium angewendeten.

Registriert wurde: die Zeit, und zwar in Sekunden und $\frac{1}{25}$ Sekunden, das Stromvolumen, der arterielle Blutdruck, die Volumänderungen beider Herzkammern oder der Druck im linken Ventrikel. In einigen Versuchen wurde auch der Ventrikeldruck und die Volumänderungen der Kammern gleichzeitig registriert. Veränderungen des arteriellen Widerstandes oder der venösen Zufuhr wurden jedesmal auf der Rußkurve angegeben.

Als Versuchstiere dienten ausschließlich Katzen. Das Herz-Lungenpräparat wurde durchströmt mit defibriniertem, unverdünntem Katzenblut in einer Menge von 200—300 ccm. Zu diesem Zwecke wurden vorher mehrere Katzen verblutet.

Als digitalisartigen Körper verwendeten wir g-Strophanthin, und zwar vom fünften Versuche ab stets 0,03 mg auf 100 ccm Durchströmungsblut.

1) S. W. Patterson, Proc. R. Soc. B. 1913, Bd. 88, S. 413.

2) P. W. Schram, Dissertation. Utrecht 1915.

3) A. H. M. J. G. Sluyters, Dissertation. Utrecht 1920.

4) Knowlton and E. H. Starling, Journ. of phys. 1912, Bd. 44, S. 205.

5) H. Straub, D. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 115, S. 531.

6) Ch. Socin, Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, Bd. 160, S. 132.

Dieses ist nämlich eine Dosis, welche fast stets eine therapeutische Wirkung hervorruft, so schnell, daß das Präparat inzwischen in seinen Eigenschaften sich nicht wesentlich verändert, während andererseits die toxischen Wirkungen lange genug ausbleiben, um das therapeutische Stadium voll zur Entwicklung kommen zu lassen.

In einem unserer Versuche (41) war das Herz offenbar beim Präparieren sehr geschwächt. Als es an den künstlichen Kreislauf angeschlossen wurde, konnte es den arteriellen Widerstand von 60 mm Quecksilber nicht überwinden. Bei einem Widerstand von 40 mm lief das Blut nur tropfenweise aus der Ausflußöffnung. Nachdem 1 Stunde lang durch dauernde Herzmassage bei einem Widerstand von 60 mm versucht war das Herz in Gang zu bringen, ohne daß der Zustand des Herzens sich besserte, fügten wir um 3^h 45' 0,03 mg g-Strophanthin auf 100 ccm Blut zu. Darauf wurde schnell das Massieren überflüssig, um 3^h 55' betrug das Minutenvolum sogar 204 ccm. Das Präparat wurde darauf vollständig unverändert gelassen, und es trat bis 4^h 40' keine Störung auf, also 45 Minuten lang, wonach das Minutenvolum noch 179 ccm betrug. Darauf traten Alternansschläge auf, um 4^h 45' erfolgte Übergang in deutliche Herzunregelmäßigkeiten.

In diesem Versuche traten also die toxischen Erscheinungen erst nach 45 Minuten auf, in einigen Versuchen geschah dieses bereits etwas früher. Die Möglichkeit besteht, daß in diesen letzteren Versuchen bereits ein Teil des Blutserums in die Lungenalveolen übergetreten war, wodurch die Menge des zirkulierenden Blutes abgenommen hatte, und daher die Strophanthinkonzentration höher war als beabsichtigt wurde.

Das Auftreten von deutlichem Lungenödem war übrigens in unseren Versuchen Ausnahme; wenn es geschah, ging es meistens so schnell, daß der Versuch dadurch vollständig von Anfang an mißglückte.

Die therapeutische Wirkung wurde meist nach 2—10 Minuten deutlich. Es kam vor, daß erst 15 Minuten nach dem Strophanthinzusatz das Maximum der Verbesserung erreicht wurde.

Im ganzen wurden 50 gelungene Versuche angestellt.

Versuchsergebnisse.

Einfluß auf das Minutenvolum.

Eine Vergrößerung des Minutenvolums nach einer therapeutischen Maßnahme kann man nur dann erwarten, wenn das Herz vorher nicht imstande war, die Blutzufuhr zu bewältigen. Unter normalen Umständen, bei einem nicht zu hohen arteriellen Widerstand, kann das Herz alles Blut weiter befördern, das ihm von der venösen Seite zuströmt. Wird nun auch der Zustand des Herzens noch so sehr verbessert, dann kann doch niemals mehr Blut in der Minute ausgeworfen werden, da von der venösen Seite her nicht mehr zufließt. In mehreren Versuchen (44, 44a, 45), in welchen der arterielle Widerstand nicht geändert wurde, trat denn auch nach Strophanthin

keine Vergrößerung des Minutenvolumens auf, obgleich andere Zeichen den Eintritt der therapeutischen Wirkung deutlich bewiesen.

Man kann jedoch auf verschiedene Weise die Bedingungen schaffen, bei denen die Verbesserung der Herztätigkeit sich in einer Vergrößerung des Minutenvolums äußert, und zwar:

1. durch Einstellen einer sehr großen venösen Zufuhr, welche das Herz in der Normalperiode bei einem gegebenen Widerstand nicht bewältigen kann. Nach Strophanthindarreichung kann dann ein größerer Teil der Zufuhr weiter befördert werden.

2. dadurch, daß man bei konstanter Zufuhr den arteriellen Widerstand so weit steigert, bis das Minutenvolum abnimmt und also nur noch einen Teil der Zufuhr beträgt. Nach Strophanthin kann dann wieder ein größerer Teil der Zufuhr nach der arteriellen Seite befördert werden.

In beiden Fällen kann außerdem eine Stauung in den Lungen auftreten. Wenn es dem Herzen nach Strophanthin gelingt, die gesamte Blutzufuhr weiter zu befördern, und außerdem noch das in den Lungen gestaute Blut zu entfernen, dann kann (theoretisch) das Minutenvolum die Zufuhrgröße überschreiten. Dieser letztere Fall kam in unseren Versuchen nur einmal vor (Versuch 27), häufig jedoch eine deutliche Verbesserung.

Folgende Tabelle 1 stellt die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 1.

Änderungen des Minutenvolums bei gleichbleibender Zufuhr.

Versuchsnummer	Zeit	Arterieller Widerstand	Minutenvolum	Bemerkungen
2	10 ^h 15'	60	249	—
	10 ^h 25'	140	sehr klein	—
		120	97	—
	10 ^h 26'	—	—	0,015 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	10 ^h 28'	120	84	—
	10 ^h 35'	120	115	—
4	10 ^h 36'	140	84	—
	3 ^h 04'	60	112	—
	3 ^h 08'	112	65	0,04 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 09'	112	56	—
	3 ^h 10'	112	60	—
	3 ^h 11'	112	62	—
	3 ^h 12'	112	61	—

Versuchs- nummer	Zeit	Arterieller Widerstand	Minuten- volum	Bemerkungen
5	3 ^h 00'	60	222	—
	3 ^h 07'	190	140	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 11'	194	160	—
6	3 ^h 30'	60	221	—
	3 ^h 42'	150	105	—
	3 ^h 43'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
9	3 ^h 46'	150	120	—
	3 ^h 30'	60	252	—
	3 ^h 32'	140	239	—
	3 ^h 33'	180	76	—
	3 ^h 34'	—	—	0,023 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 35'	144	154	—
	3 ^h 38'	144	168	0,01 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 41'	144	182	—
18	3 ^h 05'	110	193	0,033 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 06'	110	224	—
	3 ^h 07'	111	235	—
19	3 ^h 15'	173	126	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 17'	174	129	—
	3 ^h 19'	174	132	—
	3 ^h 21'	174	143	—
	3 ^h 23'	174	147	—
20	3 ^h 10'	22	42	(ein schwaches Herz), 0,03 mg Stro- phanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 17'	22	53	—
23	3 ^h 00'	50	147	—
	3 ^h 06'	112	113	—
	3 ^h 07'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 08'	112	140	—
	3 ^h 14'	112	146	—
26	3 ^h 00'	64	252	—
	3 ^h 07'	190	146	—
	3 ^h 17'	147	179	—
	3 ^h 18'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 19'	145	190	—
	3 ^h 20'	146	204	—
	3 ^h 23'	200	190	—

Versuchs- nummer	Zeit	Arterieller Widerstand	Minuten- volum	Bemerkungen
27	3 ^h 00'	58	244	—
	bis 3 ^h 07'	—	—	0,05 g Chloralhydrat pro 100 cem Blut
	3 ^h 09'	115	227	—
	3 ^h 10'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 13'	115	252	—
	3 ^h 17'	115	235	—
27 a	3 ^h 00'	64	252	—
	3 ^h 04'	140	151	—
	3 ^h 06'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 10'	140	196	—
28	10 ^h 00'	62	202	—
	10 ^h 06'	—	—	0,04 g Chloralhydrat pro 100 cem Blut
	10 ^h 09'	121	168	—
	10 ^h 10'	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	10 ^h 13'	121	176	venöser Druck gesunken (1,5 cem Blut)
	10 ^h 15'	121	188	venöser Druck wieder hergestellt
29	2 ^h 30'	66	255	—
	bis 2 ^h 36'	—	—	0,06 g Chloralhydrat pro 100 cem Blut
	2 ^h 42'	128	200	—
	bis 2 ^h 46'	—	—	0,05 mg Strophanthin pro 100 cem- Blut
	2 ^h 47'	128	224	—
30	3 ^h 00'	70	274	—
	3 ^h 04'	160	269	0,04 g Chloralhydrat pro 100 cem Blut
	3 ^h 08'	156	218	—
	bis 3 ^h 13'	—	—	0,07 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 15'	160	244	—
35	3 ^h 00'	74	132	0,03 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 06'	74	168	—
40	3 ^h 00'	196	80	0,03 mg Strophanthin pro 100 cem Blut
	3 ^h 10'	196	112	—

In den in Tabelle 1 zusammengestellten Versuchen war das Minutenvolum in der Normalperiode bereits vermindert, entweder durch den hohen Widerstand, gegen welchen das Herz nicht imstande war, das maximale Minutenvolum auszuwerfen, oder infolge von Beschädigungen des Herzens, so daß auch bei nicht ungewöhnlich hohem Widerstand das Minutenvolum bereits abgenommen hatte. Eine derartige Beschädigung des Herzens war entweder die Folge einer vorhergegangenen sehr großen Widerstandserhöhung, oder von einem Zusatz von 0,04—0,06 g Chloralhydrat auf 100 ccm Blut, wodurch wir künstlich Herzschwäche herbeiführten.

Nach Zusatz von g-Strophanthin sehen wir in diesen 17 Versuchen das Minutenvolum mehr oder weniger stark steigen.

Auffallend ist, daß in zwei Versuchen, in welchen Chloralhydrat zugesetzt war (27 und 28), mit der gewöhnlichen Strophanthindosis eine Verbesserung auftrat, während in zwei anderen Versuchen (29 und 30) größere Dosen gegeben werden mußten, ehe die therapeutische Wirkung sichtbar wurde, und zwar 0,05 bzw. 0,07 mg auf 100 ccm Blut an Stelle von 0,03 mg g-Strophanthin.

Tabelle 2.

Das Minutenvolum bei Änderung der Zufuhr.

Versuchsnummer	Zeit	Arterieller Widerstand	Zufuhr	Minutenvolum	Bemerkungen
48a	3 ^h 10'	142	groß	160	dilatiert langsam
	3 ^h 11'	—	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 18'	146	groß	174	nach 1/2 Minute langsame Dilatation
49	3 ^h 00'	153	groß	137	—
	3 ^h 01'	—	—	—	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 01'	153	klein	109	—
	3 ^h 06'	153	»	129	—
	3 ^h 07'	153	groß	174	—
	3 ^h 08'	153	»	193	—
50	3 ^h 00'	70	klein	168	—
	3 ^h 03'	80	groß	112	—
	3 ^h 04'	80	klein	94	0,03 mg Strophanthin pro 100 ccm Blut
	3 ^h 08'	80	»	123	—
	3 ^h 11'	80	groß	148	—

In den drei Versuchen der Tabelle 2 wurde die Zufuhr geändert, und zwar so, daß während des Versuches mit zwei verschiedenen Zufuhren gearbeitet wurde, einer großen und einer kleinen. Jedesmal war jedoch sowohl die kleine wie die große Zufuhr genau dieselbe als vorher (Verwendung des Dreiwegs).

In den Versuchen 48a und 49 wurde zuerst bei großer Zufuhr der Widerstand so lange gesteigert, bis das Minutenvolum abnahm, dann wurde auf die kleine Zufuhr umgestellt, die dann in beiden Versuchen (infolge der Schädigung durch die viel zu große Zufuhr) sogar nicht ganz weiter befördert werden konnte. Nachdem die therapeutische Strophanthinwirkung aufgetreten war, was aus der Abnahme des Kammervolums (siehe später) zu erkennen war, wurde wieder auf große Zufuhr umgestellt. In beiden Versuchen zeigte sich, daß nach der Strophanthindarreichung ein größerer Teil von der zu großen Zufuhr weiter befördert werden konnte als in der Normalperiode. Dabei war im Versuch 48a der Widerstand noch etwas höher geworden. Das Herz von Versuch 50 war bereits vom Anfang an schwach. Die Zufuhr wurde nun so groß gemacht, daß diese bereits bei einem Widerstand von 80 mm Hg nicht bewältigt werden konnte (so daß Dilatation auftrat). Nachdem die Zufuhr wieder kleiner gemacht, Strophanthin zugesetzt, und die günstige Wirkung hiervon an der Abnahme des Kammervolums erkannt worden war, wurde von neuem auf große Zufuhr umgestellt. Zwar konnte diese auch jetzt nicht vollständig befördert werden, so daß das Herz noch langsam weiter dilatierete, jedoch wurde nunmehr ein beträchtlich größerer Teil des zugeführten Blutes als Minutenvolum ausgeworfen: 148 ccm statt 112 ccm in der Normalperiode, eine Zunahme von über 30%.

In allen drei Versuchen war vor und nach der Strophanthindarreichung der arterielle Widerstand und die venöse Zufuhr die gleiche. Die Zufuhr war in der Normalperiode für das Herz viel zu groß, nach Strophanthin war sie allerdings auch noch etwas zu groß, aber doch weniger als vorher. Es ist anzunehmen, daß man bei sorgfältiger Dosierung der Zufuhr diese so einstellen kann, daß sie in der Normalperiode nicht, dagegen nach Strophanthindarreichung vollständig bewältigt werden kann.

In den Versuchen von Tabelle 3 wurde der arterielle Widerstand so lange erhöht, bis das Minutenvolum stark abnahm. In Versuch 26 konnte der Widerstand nur bis auf 200 mm Quecksilber erhöht werden, weil der Apparat damals noch keine weitere Steigerung zuließ. In den übrigen Versuchen wurde der Widerstand jedesmal so

Tabelle 3.

Bei welchem Widerstand nimmt das Minutenvolum stark ab?

Versuchs- nummer	Vor Strophanthin		Nach Strophanthin	
	Arterieller Widerstand	Minutenvolum	Arterieller Widerstand	Minutenvolum
2	120	99	120	115
	140	sehr klein	140	84
	120	97	160	57, später Grenze des Tropfens
	—	—	150	62
	—	—	140	93
7	215	Grenze des Tropfens	215	Grenze des Tropfens
18	132	Tropfen	162	Tropfen
22	176—178	Grenze des Tropfens	180	109, später Grenze des Tropfens
23	170	67	200	67
	180	Tropfen	—	später Tropfen
26	190	146	200	190
40	196	80	205	76, 6 Minuten später 84

weit erhöht, daß nur noch Tropfen aus der Ausflußöffnung flossen (Versuch 18, 23), oder die Grenze des Tropfens erreicht war, d. h. abwechselnd ein dünner Strom und Tropfen ausflossen (Versuch 7, 22), oder wenigstens das Minutenvolum nur noch sehr klein war (etwa 50 ccm in Versuch 2, 80 ccm in Versuch 40). Wieviel Kubikzentimeter das Minutenvolum beim »Tropfen« oder »Grenze des Tropfens« beträgt, ist nicht genau anzugeben. Da dieser Zustand für das Herz äußerst schädlich ist, wurde stets, wenn dieser Punkt erreicht war, der Widerstand schnell gesenkt, so daß es nicht möglich war, hierbei das Minutenvolum genau zu messen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man »Tropfen« gleichsetzt mit einem Minutenvolum von etwa 20 ccm, »Grenze des Tropfens« mit 30—40 ccm.

Durch eine derartige starke Widerstandserhöhung wird das Herz meistens geschädigt, wie das Socin zuerst beschrieb. Wenn wir jedoch eine therapeutische Dosis g-Strophanthin zuführen, sehen wir in den oben zusammengestellten Versuchen in einem Falle (Versuch 7), daß das zweite Mal (nach Strophanthin) der Widerstand eben so hoch gesteigert werden muß, als das erste Mal (in der Normalperiode), um »Tropfen« zu bekommen. In den übrigen angeführten Versuchen

konnte nach Strophanthin der Widerstand stets höher gemacht werden als in der Normalperiode, ehe die starke Abnahme des Minutenvolums eintrat.

In unseren Versuchen äußerte sich die Strophanthinwirkung demnach folgendermaßen auf das Minutenvolum:

1. Wenn bei gleichbleibender Zufuhr das Herz nicht mehr imstande war, die gesamte zugeführte Blutmenge zu bewältigen, nahm das Minutenvolum nach Strophanthinzusatz zu.

2. Wenn man die Zufuhr bei gleichbleibenden anderen Bedingungen vergrößert, und feststellt, bis wie weit man mit dieser Vergrößerung gehen kann, ehe das Herz außerstande ist die Gesamtzufuhr zu bewältigen, so liegt diese Grenze nach Strophanthin höher als davor.

3. Wenn man untersucht, bei welchem arteriellen Widerstand das Herz nicht mehr imstande ist, sein normales Minutenvolum (das gleich ist seiner venösen Zufuhr) auszuwerfen, wobei dann das Minutenvolum stark abnimmt, so findet man nach Strophanthin diesen Widerstand meist höher liegen als zuvor.

Einfluß des Strophanthins auf das Herzvolum.

In diesem Abschnitt sollen die Veränderungen beschrieben werden, welche das Herzvolum unter verschiedenen experimentellen Bedingungen nach Darreichung von g-Strophanthin in therapeutischen Dosen erleidet. Das Herzvolum wurde, wie oben erwähnt, mit einem Pistonrekorder in Verbindung mit dem Herzplethysmographen von Rothberger registriert, wobei also die Volumänderungen beider Kammern zusammen aufgezeichnet werden.

Tabelle 4.

Das Herzvolum bei gleichbleibendem arteriellen Widerstand.

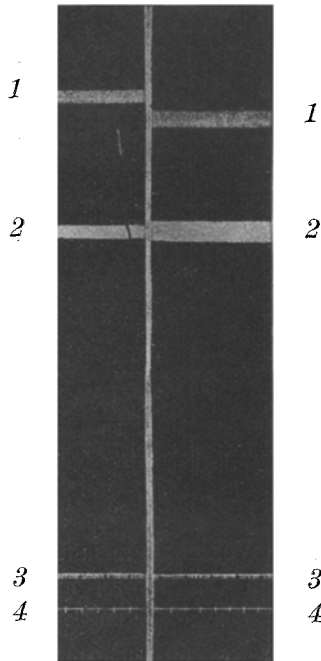
Versuchsnummer	Dosis - Strophanthin pro 100 ccm Blut in mg	Abnahme des diastolischen Herzvolums		Bemerkungen
		mm	ccm	
2	0,015	3	0,53	Widerstand unverändert, Minutenvolum zugenommen von 84 auf 88
5	0,03	1	0,17	Widerstand gestiegen von 190 auf 194, Minutenvolum zugenommen von 140 auf 160

Versuchs- nummer	Dosis Strophanthin pro 100 ccm Blut in mg	Abnahme des diastolischen Herzvolums		Bemerkungen
		mm	ccm	
13	0,03	23,25	1,46	Widerstand und Minutenvolum unverändert, Schlagvolum dieses Herzens 0,49 ccm
14	0,039	6,5	0,51	Widerstand und Minutenvolum unverändert, Schlagvolum dieses Herzens 0,45 ccm
15	0,03	10,5	1,82	Widerstand und Minutenvolum unverändert, Schlagvolum dieses Herzens 1,82 ccm
18	0,033	11	2,75	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 193 auf 232
19 (Kurve 1)	0,03	6,5	1,6	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 126 auf 147
21	0,032	4	1	Widerstand und Minutenvolum unverändert
22	0,03	5,5	1,4	Widerstand und Minutenvolum unverändert
23 (Kurve 4)	0,03	0,5	0,13	Widerstand und Minutenvolum unverändert
26	0,03	mindestens 2	—	Widerstand gestiegen von 144 auf 146, Minutenvolum unverändert. Es sammelte sich Blut im Herzballon
27	0,03	3,5	0,88	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 227 auf 235. Das Herz war dilatiert unter Einfluß von Chloralhydrat
28	0,03	8,5	2,13	Das Herz dilatierte unter Einfluß von Chloralhydrat. Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 168 auf 188
29	0,03	mindestens 6	mindestens 1,5	Das Herz dilatierte unter Einfluß von Chloralhydrat. Im Herzballon sammelte sich Blut (scheinbare Dilatation). Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 200 auf 224

Versuchsnummer	Dosis Strophanthin pro 100 ccm Blut in mg	Abnahme des diastolischen Herzvolums		Bemerkungen
		mm	ccm	
30	0,07	mindestens 4	mindestens 1,06	Das Herz dilatierte unter Einfluß von Chloralhydrat. Im Herzballon sammelte sich im ganzen 4,5 ccm Blut. Widerstand gestiegen von 156 auf 160, Minutenvolum gestiegen von 218 auf 244, Schlagvolum dieses Herzens 2,12 ccm
46	0,03	3	0,75	Widerstand gesunken von 128 auf 127, Minutenvolum unverändert, Frequenz gesunken von 246 auf 231
47	0,03	mindestens 2,5	mindestens 0,7	Im Herzballon sammelte sich Blut. Widerstand unverändert, Minutenvolum gesunken von 104 auf 101
48	0,03	2	0,55	Widerstand und Minutenvolum unverändert
49	0,03	5	1,4	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 109 auf 129
50	0,03	4	1,1	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 94 auf 123

In Tabelle 4 sind 20 Versuche zusammengestellt, in denen bei gleichbleibendem arteriellen Widerstand und gleichbleibendem oder zunehmendem Minutenvolum unter dem Einfluß von g-Strophanthin eine Abnahme des Herzvolums auftrat, eine »systolische« Wirkung des Strophanthins. Diese Volumabnahme ist natürlich in den Einzelversuchen nicht gleich groß. In den deutlichsten Fällen beträgt sie manchmal beträchtlich mehr als das Schlagvolum. Das systolische Residuum nimmt also hierbei mehr ab, als das ursprüngliche Schlagvolumen betrug, während das Herz übrigens unter genau den gleichen Bedingungen von Zufuhr und arteriellem Widerstand arbeitet, das Minutenvolum zunimmt, und damit die durch das Herz geleistete Arbeit manchmal beträchtlich ansteigt. Damit werden die Ergebnisse, welche Sluyters (a. a. O.) im hiesigen Institut erhielt, völlig bestätigt.

Auf Kurve 1 (Versuch 19, Tabelle 4) sind von oben nach unten Herzvolum, Blutdruck, Zeit und Minutenvolum registriert. Der erste Abschnitt entspricht der Normalperiode. Bei | wird Strophanthin zugefügt. Auf dem zweiten Kurvenabschnitt sieht man dasselbe 7 Minuten später. Das Minutenvolum ist gestiegen (von 126 auf 147 ccm). Der mittlere Blutdruck ist natürlich nicht oder nur unwesentlich verändert, weil der künstliche Widerstand gleich geblieben ist. Das Herzvolum ist um 1,6 ccm vermindert, das ist mehr als das $1\frac{1}{2}$ fache des ursprünglichen Schlagvolums. Das Schlagvolum selber ist deutlich vermehrt.



Kurve 1 (aus Versuch 19, Tabelle 4). Kurven von oben nach unten: 1 Gesamtvolum beider Kammern. 2 Blutdruck. 3 Zeit in Sekunden und 10 Sekunden. 4 Stromvolum, jede Marke entspricht 14 ccm. Auf dem ersten Kurvenabschnitt bei | wird 0,03 mg g-Strophanthin auf 100 ccm Blut zugesetzt. Der zweite Kurvenabschnitt, 7 Minuten später, zeigt eine Abnahme des diastolischen Herzvolums um 1,6 ccm, oder über das $1\frac{1}{2}$ fache des ursprünglichen Schlagvolums. Das Schlagvolum selber hat beträchtlich zugenommen, das Minutenvolum beträgt auf dem ersten Kurvenabschnitt 126 ccm, auf dem zweiten Abschnitt 147 ccm.

In den drei Versuchen von Tabelle 5 ersieht man, daß auch nach der Strophanthinzufuhr eine Widerstandserhöhung Vergrößerung des

Tabelle 5.

Die Widerstandserhöhung, welche eine bestimmte Dilatation verursacht.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin		Nach Strophanthin	
	Widerstands- erhöhung	Herz- dilatation	Widerstands- erhöhung	Herz- dilatation
2	120 auf 140	2 mm	80 auf 160	1,5 mm
23	112 » 160	6 »	112 » 180	6 »
(Kurve 4)	112 » 175	8 »	112 » 190	8 »
26	150 » 180	2,5 ccm	146 » 200	2,5 ccm
(Kurve 2)				

Herzvolums verursacht. Jedoch ist nach Strophanthinzusatz für eine bestimmte Dilatation eine wesentlich größere Widerstandssteigerung nötig als in der Normalperiode.

Tabelle 6.

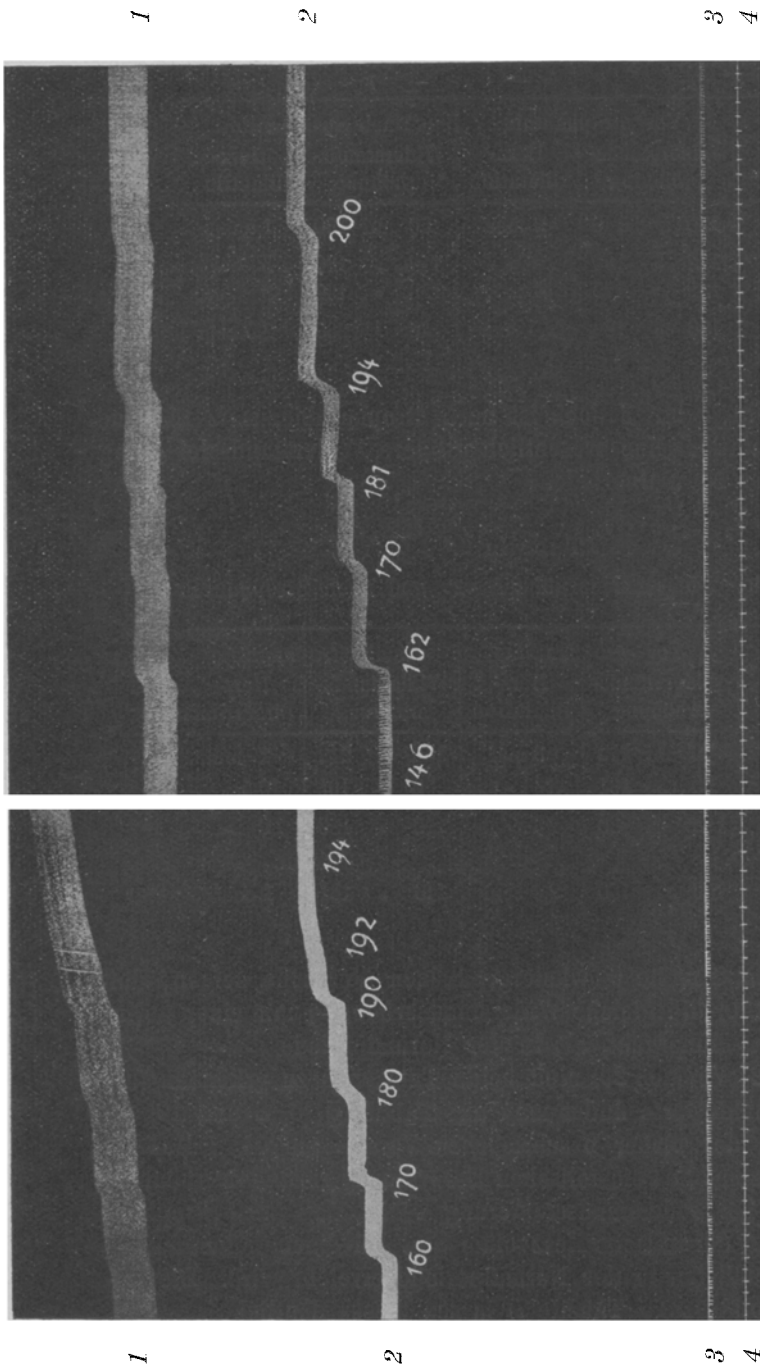
Gleich hohe Widerstandserhöhung vor und nach Strophanthin.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin		Nach Strophanthin	
	Widerstands- erhöhung	Herz- dilatation	Widerstands- erhöhung	Herz- dilatation
5	180 auf 210	3 mm	180 auf 212	1 mm
22	90 » 161	13 »	90 » 161	10,5 »
23	112 » 180	9 »	112 » 180	6 »
(Kurve 4)				
26	150 » 180	2,5 ccm	146 » 181	1 ccm
(Kurve 2)				

Die vier in Tabelle 6 wiedergegebenen Versuche zeigen, daß nach Strophanthin die gleiche Widerstandserhöhung mit einer geringeren Dilatation einhergeht, als in der Normalperiode.

In Kurve 2 (Versuch 26) sind beide Tatsachen zu erkennen (die zugehörigen Zahlenwerte findet man auf Tabelle 5, 6, 8 und 10).

Die Folge der bisher beschriebenen Veränderungen des Herzvolums — Abnahme des diastolischen Herzvolums, geringere Zunahme dieses Volums bei Widerstandssteigerung — ist, daß nach Strophanthin das gleiche diastolische Herzvolum erst bei einem höheren arteriellen Widerstand als in der Normalperiode erreicht wird. Die folgenden Protokollauszüge (Tabelle 7) lassen dieses deutlich erkennen. Als diastolisches Herzvolum ist hierin der Abstand von der Zeitlinie



Kurve 2 (Versuch 26, Tabelle 5, 6, 8 und 10). Von oben nach unten: 1 Volum beider Herzkammern. 2 Blutdruck. 3 Zeit. 4 Stromvolum. Die Zahlen geben den künstlichen Widerstand in mm Hg wieder. Zwischen dem ersten und zweiten Teil der Kurven war Blut in den Herzballon gekommen, und der Hebel des Pistonekorders nach unten verstellte. Die Höhenlage der Kurve des Herzvolums ist also nicht genau vergleichbar. In den Protokollen (Tabelle 10) ist dagegen hierfür die Korrektur vorgenommen. Nach Strophanthin wird die gleiche Dilatation erst durch einen beträchtlich höheren Widerstand verursacht. Die gleiche Widerstandserhöhung veranlaßt eine geringere Dilatation als in der Normalperiode. Nach Strophanthin dilatiert das Herz noch nicht bei 200 mm Hg, während es in der Normalperiode bereits bei 192–194 mm in zunehmendem Maße dilatierte.

in Millimetern angegeben. Eine Zunahme dieses Abstandes bedeutet Herzdilatation.

Tabelle 7.

Widerstand, bei welchem vor und nach Strophanthin ein bestimmtes Herzvolum erzeugt wird.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin			Nach Strophanthin		
	Widerstand	Minutenvolum	Herzvolum mm über Abszisse	Widerstand	Minutenvolum	Herzvolum mm über Abszisse
22	91	213	170,5	117	208	168
	—	—	—	130	196	171
21	140	224	158,5	178	195	156,5
	—	—	—	190	168	162
23 (Kurve 4)	112	140	170,5	120	140	170,5
19 (Kurve 3)	122	126	122,5	174	147	122,5
2	85	204	165	145	65	165

Aus den fünf Versuchen von Tabelle 7 ergibt sich, daß ein bestimmtes Kammervolumen nach Strophanthindarreichung erst bei einem höheren Widerstand erreicht wird, als in der Normalperiode.

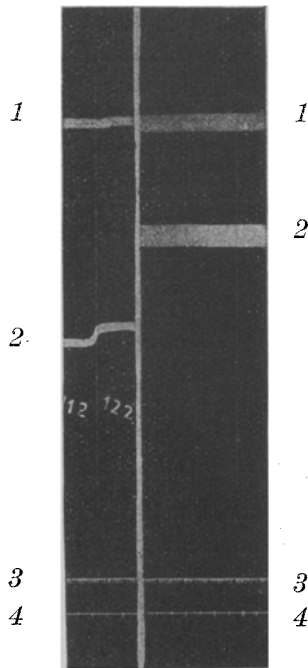
Man sieht dieses deutlich auf Kurve 3 (Versuch 19, Tabelle 7).

Tabelle 8.

Widerstand, bei welchem schnelle Dilatation und Aufhören der Zirkulation auftritt.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin	Nach Strophanthin
10	180	—
	150	—
	—	140
	—	140
	—	140
	—	130
18	132	162
22	176—178	180
23	180	200
(Kurve 4)		
26	190—194	noch nicht bei 200
(Kurve 2)		
27a	(3 ^h 04') 140	(3 ^h 10') 140, weniger schnell (3 ^h 14') 140, langsam (3 ^h 20') 140, keine Dilatation

In vier Versuchen aus Tabelle 8 (18, 23, 26 und 27a) tritt schnelle Dilatation des Herzens gleichzeitig mit starker Abnahme des Minuten-

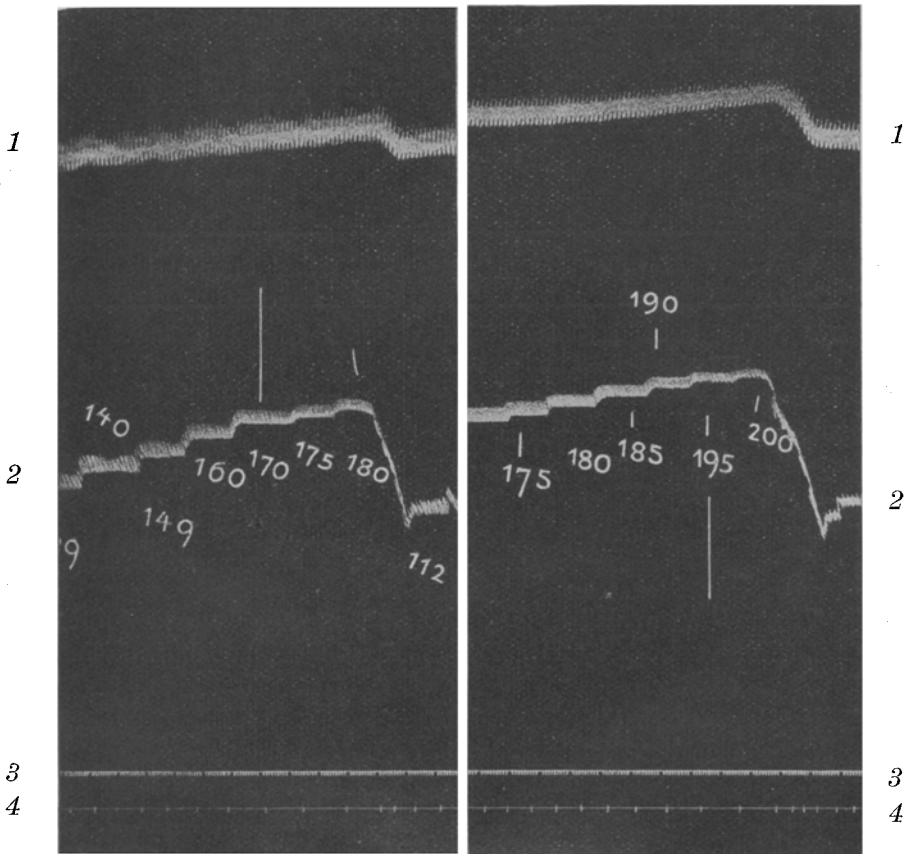


Kurve 3 (Versuch 19, Tabelle 7). Reihenfolge der Registrierung wie in den früheren Kurven. In dem ersten Abschnitt (zweite Hälfte) beträgt der arterielle Widerstand 122 mm, das diastolische Herzvolumen liegt 122,5 mm über der Zeitlinie. 7 Minuten nach Strophanthinzusatz (zweiter Kurvenabschnitt) wurde dieses selbe Herzvolumen erst bei einem Widerstand von 174 mm Hg erreicht. Dabei ist das Minutenvolumen noch größer als in der Normalperiode beim Widerstand von 122 mm (147 gegen 126 ccm), auch das Schlagvolumen ist deutlich vergrößert.

volums nach Strophanthinzusatz erst bei einem deutlich höheren Widerstande auf als in der Normalperiode. In einem Versuche (22) ist es nicht sicher, ob ein Unterschied vorhanden ist, jedenfalls ist bei der zweiten Widerstandssteigerung (nach Strophanthin) der arterielle Widerstand, welcher noch gerade überwunden werden kann, nicht niedriger als das erste Mal (in der Normalperiode). Socin (a. a. O.) fand in einigen von seinen Versuchen, daß ein Herz verschiedene aufeinanderfolgende Widerstandssteigerungen überstehen kann, ohne daß die Grenze, bei welcher schnelle Dilatation auftrat, stark erniedrigt wurde. Es ist also immerhin möglich, daß auch

ohne Strophanthin derselbe Erfolg eingetreten wäre, wie in Versuch 22. Anders lag es jedoch in Versuch 10. Da nimmt in der Normalperiode der Widerstand, welcher schnelle Herzerweiterung verursacht, bei der zweiten Widerstandserhöhung deutlich ab (das erste Mal 180, das zweite Mal 150 mm Hg).

Nachdem nun aber Strophanthin gegeben ist, bleibt dieser schädigende Einfluß der Widerstandserhöhung aus, und dreimal nachein-



Kurve 4 (Versuch 23, Tabelle 4—8 und 10). Reihenfolge der Kurven wie in den früheren Kurven. Auf dem ersten Abschnitt der Kurve (Normalperiode) fließen beim Widerstand 180 mm nur noch Tropfen aus der Ausflußöffnung. Nach Strophanthin erfolgt dasselbe erst bei einem Widerstand von 200 mm. Infolge der raschen Erniedrigung des Widerstandes ist die schnelle Dilatation auf dieser Kurve nicht sehr deutlich. Dagegen ist zu sehen, daß in der Normalperiode bereits beim Widerstand 129 mm eine zunehmende langsame Dilatation auftritt, während dieses nach Strophanthin erst bei dem Widerstand 185 mm beginnt.

ander erfolgt die schnelle Dilatation jedesmal bei dem Widerstand 140 mm Hg. In diesem Versuche ist also ein Einfluß des Strophanthins zum mindesten sehr wahrscheinlich, wie dieser in den Versuchen 18, 23, 26 und 27a mit Sicherheit nachzuweisen ist. Der Widerstand, welcher schnelle Dilatation verursachte, ist nach Strophanthin in Versuch 18: 30 mm, in Versuch 23: 20 mm, in Versuch 26: mehr als 10 mm, in Versuch 27a: um einen nicht zahlenmäßig festgestellten Wert höher als in der Normalperiode.

Kurve 2 (S. 250) veranschaulicht diese Tatsache, wie sie sich in Versuch 26 ergab.

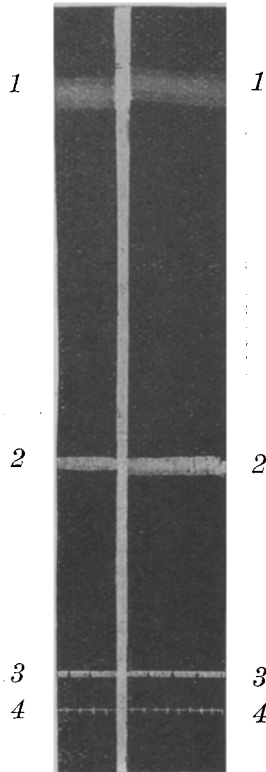
Kurve 4 gibt zwei Teile aus Versuch 23 wieder, vgl. Tabelle 4 bis 8 und 10.

Tabelle 9.
Änderung der Zufuhr.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin	Nach Strophanthin
48a	Vor Strophanthin dilatiert das Herz langsam bei der großen Zufuhr, arterieller Widerstand 142	Dieselbe Zufuhr wird 30 Sekunden lang ertragen ohne Dilatation, beim Widerstand 146
49 (Kurve 5)	Das Herz dilatiert beim Widerstand 153 mit kleiner Zufuhr	Keine Dilatation beim gleichen Widerstand und großer Zufuhr
50	Dilatation beim Widerstand 80 mit kleiner Zufuhr	Bei gleichem Widerstand und großer Zufuhr erst nach 2 Minuten Dilatation

Tabelle 9 zeigt, daß auch die Dilatation, welche durch Zufuhrvergrößerung veranlaßt wird, nach Zusatz von Strophanthin kleiner ist, als in der Normalperiode. Dieses stimmt natürlich vollständig mit den Ergebnissen überein, welche die Messung des Minutenvolums bereits gegeben hat. Die Herzdilatation ist ja die Folge davon, daß das Herz das zugeführte Blut nicht alles weiterbefördern kann und dadurch ein größerer systolischer Rückstand im Herzen zurückbleibt. Auch hieraus ergibt sich, daß man nach Strophanthin mehr Blut zuführen kann, ehe das Herz außerstande ist, alle Zufuhr zu verarbeiten. In Kurve 5 (Versuch 49) ist in dem ersten Abschnitt bei großer Zufuhr langsame Erweiterung des Kammervolums verzeichnet. Nach Strophanthin verursacht dieselbe Zufuhr keine Dilatation. Im Gegenteil fährt das Herz jetzt noch fort, sich zu verkleinern. In Übereinstimmung hiermit steht die auf der untersten Linie registrierte Tatsache, daß in dem zweiten Kurvenabschnitt (d. h. nach Strophan-

thin) das Minutenvolum größer ist als im ersten Kurvenabschnitt (Normalperiode). Das Minutenvolum beträgt vor Strophanthin 137 ccm, nach Strophanthin 193 ccm.



Kurve 5 (Versuch 49, Tabelle 9). Bedeutung der Kurven wie in den früheren Kurven. In der Normalperiode (erster Kurvenabschnitt) dilatiert das Herz langsam und kann nur ein Minutenvolum von 137 ccm auswerfen. Nach Strophanthin (zweiter Kurvenabschnitt) wird dieselbe Blutzufuhr vollkommen bewältigt, so daß das Minutenvolum auf 193 ccm gestiegen ist.

Tabelle 10.

Bei welchem diastolischen Herzvolum tritt die schnelle Dilatation und die starke Abnahme des Minutenvolums auf?

Versuchsnummer	Arterieller Widerstand	Diastolisches Herzvolum	Minutenvolum	Bemerkungen
2.	195	184	Tropfen	—
	140	171	sehr klein	—
	—	—	—	Strophanthin
	145	166	65	—

Versuchs- nummer	Arterieller Widerstand	Diastolisches Herzvolum	Minutenvolum	Bemerkungen
5	210	190	105	—
	—	—	—	Strophanthin
	212	192	84	—
10	180	174	Tropfen	schnelle Dilatation
	150	179	„	„
	—	—	—	Strophanthin
	140	178	Tropfen	schnelle Dilatation
	140	175	„	„
	140	197	„	„
22	176–178	182	Grenze des Tropfens	—
	—	—	—	Strophanthin
	180	188	Grenze des Tropfens	—
23 (Kurve 4)	180	173	Tropfen	schnelle Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	200	180	Tropfen	schnelle Dilatation, Blut im Herzballon
25	170	164	—	schnelle Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	160	178	—	schnelle Dilatation
26 (Kurve 2)	194	175	—	Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	200	181	—	keine Dilatation, Blut im Herzballon
27a	140	159	—	schnelle Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	140	169	—	schnelle Dilatation
48	—	168	245	Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	—	173	185	keine Dilatation, Lun- genödem
49	—	158	137	langsame Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	—	160	174	noch keine Dilatation
47	—	139	—	schnelle Dilatation
	—	—	—	Strophanthin
	—	139	—	schnelle Dilatation

Aus Tabelle 10 ergibt sich, daß zu dem Zeitpunkt, in welchem das Herz nicht mehr imstande ist, den Kreislauf zu unterhalten, das diastolische Herzvolum nach Strophanthin meistens etwas größer ist als in der Normalperiode. Jedoch war in zwei Versuchen (2 und

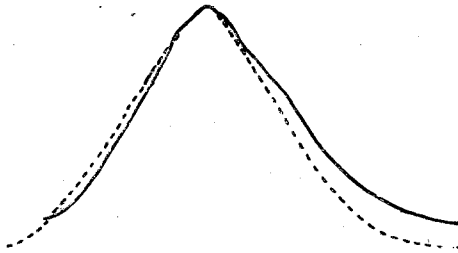
10) das Herzvolum beim Auftreten der schnellen Dilatation nach Strophanthin etwas kleiner, als bei der schnellen Dilatation in der Normalperiode, während in Versuch 47 die schnelle Dilatation in den beiden Perioden genau beim gleichen diastolischen Herzvolum auftrat.

Wir werden auf die Bedeutung dieser Tatsache später bei der Diskussion der Gesamtergebnisse noch zurückkommen (vgl. S. 271).

Die Austreibungszeit.

Durch Vergleichung der Volumkurve bei schnellem Gang des Kymographions vor und nach Strophanthin ergab sich in Versuch 18, 19, 20, 22, 26, 27, 27a, 28 und 46, daß nach Strophanthin die Austreibung schneller erfolgte, während der Widerstand der gleiche war und das Minutenvolum unverändert geblieben war oder zugenommen hatte. (Es mußte daher, weil die Pulsfrequenz nur in Versuch 46 sich veränderte — und zwar abnahm — das Schlagvolum gleich oder größer geworden sein.)

Kurve 6 veranschaulicht diese Tatsache (Versuch 28). Die ausgezogene Linie ist die Volumkurve beider Kammern 6 Minuten nach der Strophanthindarreichung, zu einer Zeit, wo die Strophanthinwirkung noch nicht deutlich geworden war (vorher war nämlich Chloralhydrat gegeben worden). Die punktierte Linie ist die Volumkurve 10 Minuten nach der Strophanthindarreichung.



Kurve 6. Kurve des Herzvolums auf schnell drehendem Kymographion. Ein Herzschlag vor Eintritt der Strophanthinwirkung (ausgezogene Linie) und ein Herzschlag nach Eintritt der Strophanthinwirkung (punktierte Linie) sind so übereinander gezeichnet, daß der Moment der Aortaöffnung zusammenfällt. Nach eingetretener Strophanthinwirkung verläuft die Austreibung beträchtlich schneller, infolgedessen sinkt die Kurve viel steiler nach unten. Das Schlagvolum ist größer geworden, die Pulsfrequenz nicht verändert.

Man sieht, daß nach Eintritt der Strophanthinwirkung die Senkung der Kammervolumkurve (Austreibung) steiler verläuft als in der Normalperiode, die Austreibung also schneller geschieht.

Die Kurven aus den übrigen oben aufgeführten Versuchen stimmen qualitativ mit der hier wiedergegebenen überein. Hiermit werden also die Ergebnisse, welche de Heer (a. a. O.) am Hundeherzen im intakten Kreislauf erhielt, vollauf bestätigt.

In unseren Versuchen ergab sich demnach beim Studium des Herzvolums folgendes:

1. Bei gleichbleibendem arteriellen Widerstand tritt unter Einfluß von Strophanthin eine Abnahme des Herzvolums auf (also eine Bestätigung der Ergebnisse von Sluyters).

2. Nach Strophanthindarreichung muß man, um eine bestimmte Herzdilatation zu erzielen, eine größere Widerstandserhöhung vornehmen als in der Normalperiode.

3. Nach Strophanthin verursacht eine bestimmte Widerstandserhöhung eine kleinere Herzdilatation als in der Normalperiode.

4. Infolge von 1.—3. erreicht das Herz ein bestimmtes Volum unter der Wirkung von Strophanthin erst bei einem beträchtlich höheren Widerstand als in der Normalperiode.

5. Die schnelle Dilatation des Herzens, welche mit dem beinahe vollständigen Stillstand des Kreislaufes einhergeht, tritt nach Strophanthin erst bei einem höheren arteriellen Widerstand auf als in der Normalperiode, oder in einzelnen Versuchen bei einem höheren arteriellen Widerstand, als ohne Strophanthindarreichung zu erwarten gewesen wäre.

6. Zunehmende Herzdilatation infolge zu großer venöser Zufuhr tritt nach Strophanthin erst bei größerer Zufuhr auf, als in der Normalperiode.

7. Meistens tritt die schnelle Herzdilatation auf, wenn das Herz ein diastolisches Volum erreicht hat, das vor und nach dem Strophanthinzusatz ungefähr gleich ist. In einigen Fällen ist das diastolische Herzvolum, bei welchem die schnelle Dilatation auftritt, nach der Strophanthinzufuhr deutlich größer als vorher.

8. Die Austreibung ist nach Strophanthin unter übrigens gleichen Bedingungen schneller als in der Normalperiode (also eine Bestätigung der Ergebnisse von de Heer).

Einfluß des Strophanthins auf die Kammerdruckkurve.

Die Kammerdruckkurve wurde mit dem Manometer von Frank-Petter für Rußschreibung erhalten. Die Kanüle wurde durch das linke Herzrohr in die linke Kammer eingeführt. Bei langsamem Gang des Kymographions kann in der so erhaltenen Kurve der minimale diastolische und der maximale systolische Druck gemessen

werden. Bei schnellem Gang des Kymographions kann man außerdem die Geschwindigkeit der Anspannung (isometrische Kontraktion) und die Dauer der Austreibungszeit (angenähert isotonische Kontraktion) messen. Um diese letzteren Messungen genau ausführen zu können, ist es nötig, die Kurven zu vergrößern, was durch Projektion und Nachzeichnen auf weißem Papier geschah.

Tabelle 11.
Verkürzung der Anspannungszeit.

Versuchsnummer	Verkürzung der Anspannungszeit in Sekunden	Bemerkungen
36 (Kurve 8)	$\frac{1}{100}$	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen, Frequenz unverändert, Schlagvolum vergrößert
38 (Kurve 7)	$\frac{1}{150}$	Widerstand unverändert, ebenso das Minutenvolum, Frequenz abgenommen von 250 auf 243, also eine geringe Zunahme des Schlagvolums
40 (Kurve 9)	$\frac{1}{100}$	Widerstand unverändert, Minutenvolum gestiegen von 80 auf 112, minimaler diastolischer Ventrikeldruck gesunken von 23 auf 0, Frequenz unverändert, also eine Zunahme des Schlagvolums
46	$\frac{1}{180}$	Widerstand gesunken von 128 auf 127, Minutenvolum unverändert, Frequenz abgenommen von 246 auf 231, also eine Zunahme des Schlagvolums. Das diastolische Ventrikelvolum nahm 0,75 ccm ab.

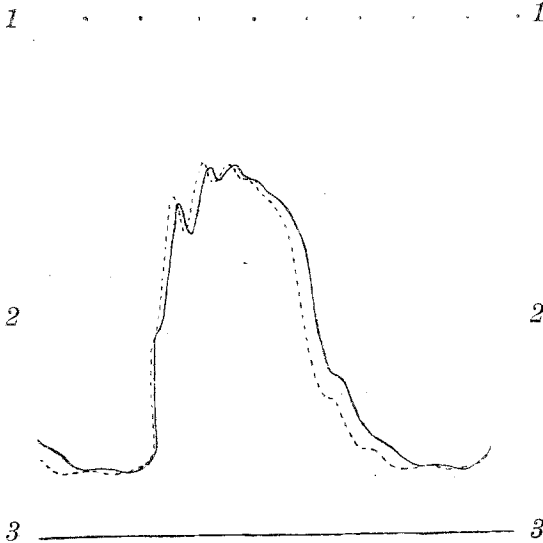
In Tabelle 11 sieht man, daß nach Strophanthinzusatz die Anspannung schneller erfolgt. Auf Kurve 7 (Versuch 38, Tabelle 11—13) ist die schnellere Anspannung deutlich zu sehen.

Die Austreibungszeit, d. h. die Zeit von der Eröffnung der Aortaklappen bis zum schnellen Absinken des Ventrikeldruckes ist in Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 12.
Die Austreibungszeit.

Versuchsnummer	Vor Strophanthin	Nach Strophanthin	Später	Bemerkungen
36 (Kurve 8)	$3 \times \frac{1}{25}$ Sekund.	$2,8 \times \frac{1}{25}$ Sekund.	—	Vgl. Tabelle 11
38 (Kurve 7)	$2,4 \times \frac{1}{25}$ »	$2,1 \times \frac{1}{25}$ »	—	
40 (Kurve 9)	$2,7 \times \frac{1}{25}$ »	$2,5 \times \frac{1}{25}$ »	$2,4 \times \frac{1}{25}$ Sekund.	
46	$2,7 \times \frac{1}{25}$ »	$2,4 \times \frac{1}{25}$ »	—	

Das Schlagvolum nahm in allen vier Versuchen von Tabelle 12 zu. Es wurde also stets selbst ein größeres Schlagvolum gegen



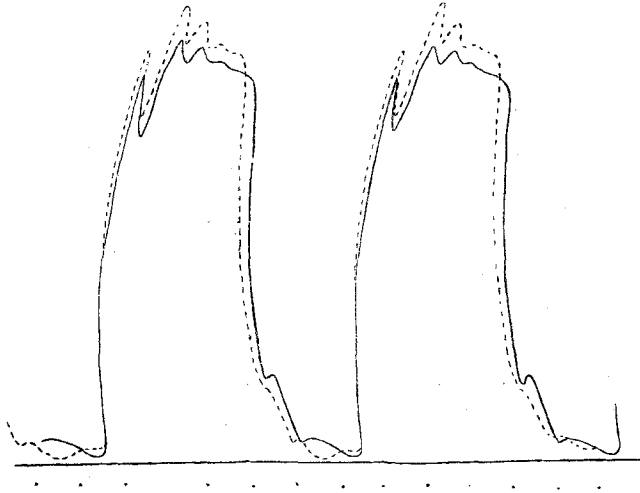
Kurve 7 (Versuch 38, Tabelle 11—13). Registrierung des Drucks in der linken Kammer mit dem Frankmanometer und schnellem Gange des Kymographions. Von oben nach unten: 1 Zeit in $\frac{1}{25}$ Sekunden. 2 Druckkurve. 3 Linie, welche der Nulllinie des Manometers parallel verläuft. Ausgezogene Kurve: Normalperiode. Punktierte Kurve: nach Strophanthin. Unter dem Einfluß des Strophanthins erfolgt die Anspannung schneller, die Austreibungszeit ist kürzer als in der Normalperiode.

den gleichen Widerstand in kürzerer Zeit ausgetrieben. Dabei war im Versuch 46 das diastolische Herzvolum kleiner geworden (0,5 cem). In den drei anderen Versuchen war die Volumkurve nicht mitregistriert, aber da in den übrigen Versuchen mit Aufzeichnung des Herzvolums die therapeutische Wirkung von g-Strophanthin stets mit Abnahme des diastolischen Herzvolums einhergeht, muß dieses auch für die Versuche 36, 38 und 40 mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Als Beispiel für die Beschleunigung der Austreibung sei verwiesen auf Kurve 7 aus Versuch 38 und außerdem auf Kurve 8 aus Versuch 36 (Tabelle 11—13) und Kurve 9 aus Versuch 40 (Tabelle 11—14).

In sechs von den acht Versuchen von Tabelle 13 sehen wir eine Zunahme des maximalen systolischen Drucks auftreten. Die Erklärung hierfür ist, daß das gleiche oder selbst ein größeres Schlag-

volum in kürzerer Zeit oder auch ein größeres Schlagvolum in der gleichen Zeit ausgetrieben wird.



Kurve 8 (Versuch 36, Tabelle 11—13). Registrierung des Kammerdrucks. Von oben nach unten: Kammerdruckkurve, 0-Linie des Manometers, Zeit in $\frac{1}{25}$ Sekunden. Ausgezogene Linie: Normalperiode. Punktierte Linie: nach Strophanthin. Unter dem Einfluß des Strophanthins erfolgt die Anspannung schneller, ebenso die Austreibung schneller, und der maximale systolische Druck ist erhöht.

Tabelle 13.

Der maximale systolische Ventrikeldruck.

Versuchsnummer	Maximaler systolischer Druck bei unverändertem Widerstand		Bemerkungen
	vor Strophanthin	nach Strophanthin	
36	247	271	—
(Kurve 8)			
38	189	189	—
(Kurve 7)			
40	242	252, später 248	—
(Kurve 9)			
46	183	177	—
43	153,5	173,8	—
44	156,2	162,5	—
44a	104,5	106,9	—
45	Alternans	112	unmittelbar nach dem Verschwinden des Alternans
		147	9 Minuten später

Nur in zwei von diesen Versuchen (38 und 46) war hiervon nichts zu sehen, trotz der Verkürzung der Austreibungszeit, ohne daß hierfür ein bestimmter Grund angegeben werden kann.

In Kurve 8 aus Versuch 36 (Tabelle 11—13) sieht man neben einer beschleunigten Anspannung und beschleunigten Austreibung eine Erhöhung des maximalen systolischen Drucks. Dagegen ist in Kurve 7 (Versuch 38, Tabelle 11—13) wohl die schnellere Anspannung und Austreibung zu sehen, es fehlt jedoch die Erhöhung des maximalen systolischen Kammerdrucks.

Auch Kurve 9 (Versuch 40, Tabelle 11—14) zeigt die Erhöhung des maximalen systolischen Drucks.

Tabelle 14.

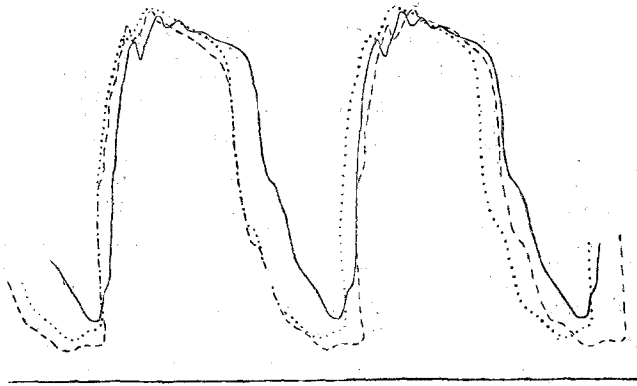
Der minimale diastolische Druck.

Versuchsnummer	Zeit	Widerstand	Minutenvolum	Minimaler diastolischer Druck	Bemerkungen
35	3 ^h 00'	74	132	9,5	es besteht Block
	3 ^h 01'	—	—	—	Strophanthin
	3 ^h 06'	74	168	4,8	es besteht Alternans
	3 ^h 12'	75	160	0	normale Schlagfolge
40 (Kurve 9)	3 ^h 00'	196	80	23	—
	3 ^h 01'	—	—	—	Strophanthin
	3 ^h 10'	196	112	7	—
	3 ^h 15'	196	93	0	—
	3 ^h 16'	205	84	13	—
46	3 ^h 06'	128	140	5,5	Frequenz 246
	3 ^h 07'	—	—	—	Strophanthin
	3 ^h 11'	127	140	0	Frequenz 231

In den drei Versuchen von Tabelle 14 sind drei Fälle wiedergegeben, in denen durch einen hohen arteriellen Widerstand (Versuch 40 und 46) oder durch Herzschwäche (Block in Versuch 35) die Entleerung der linken Kammer unvollständig war, und das Residuum so groß geworden war, daß der minimale diastolische Druck stieg. In allen drei Versuchen wurde der Kreislauf durch g-Strophanthin so weit verbessert, daß der minimale diastolische Druck wieder auf 0 sank.

Deutlich erkennt man dies auf Kurve 9 aus Versuch 40 (Tabelle 11—14). Hier erfolgt 10 Minuten nach dem Strophanthinzusatz sowohl die Anspannung als die Austreibung schneller, der maximale

systolische Druck wird gesteigert und der minimale diastolische Druck sinkt von 23 mm auf 7 mm Hg. Nach weiteren 5 Minuten ist der diastolische Druck selbst 0 geworden.



Kurve 9 (Versuch 40, Tabelle 11—14). Aufzeichnung des Kammerdrucks bei schnellem Gang des Kymographions. Von oben nach unten: Kammerdruckkurve, Linie parallel zur 0-Linie des Manometers, Zeit in $\frac{1}{25}$ Sekunden. Ausgezogene Linie: Normalperiode. Punktierte Linie: 10 Minuten nach Strophanthinzusatz. Gestrichelte Linie: 15 Minuten nach Strophanthinzusatz. Der minimale diastolische Druck, welcher in der Normalperiode 23 mm Hg betrug, ist 10 Minuten nach Strophanthinzusatz auf 7 mm herabgegangen und 5 Minuten später sogar 0 geworden. Außerdem ist nach Strophanthin die Anspannung und Austreibungszeit verkürzt und der maximale systolische Druck etwas gestiegen.

Aus dem Studium der Kammerdruckkurven in unseren Versuchen ergibt sich demnach:

1. Durch Strophanthin wird die Anspannung beträchtlich verkürzt. (In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Magnus und Sowton [a. a. O.] und von Straub [a. a. O].)

2. Die Austreibung geschieht nach Strophanthin beträchtlich schneller als in der Normalperiode. Dieses hatte sich bereits aus den Volumkurven ergeben, ist hier aber besser zahlenmäßig festzustellen, weil das Frank-Manometer ein genaueres Meßinstrument ist als der Pistonrekorder, und vor allem deshalb, weil wir bei der Volumkurve stets die Austreibung aus beiden Ventrikeln registrieren, hier jedoch allein das Geschehen des linken Ventrikels verzeichnet wird.

3. Der maximale systolische Kammerdruck steigt meistens nach Strophanthin.

4. Durch Strophanthin kann eine Herzinsuffizienz, welche Ansteigen des minimalen diastolischen Kammerdrucks veranlaßt, aufgehoben werden, wobei dieser Druck wieder auf 0 heruntergeht.

Die »absolute Kraft«.

Nach der Definition von O. Frank¹⁾ ist die absolute Kraft des Herzens der höchste Druck, den das Herz bei isometrischen Kontraktionen und allmählich zunehmender Anfangsfüllung erzielen kann. Im isolierten Herz-Lungenpräparat können wir nicht eine vollkommen isometrische Kontraktion durch die linke Kammer ausführen lassen, da bei Verschuß der Aorta stets noch die Koronargefäße offen bleiben und durch diese ein Teil des Blutes entweicht. Bei vollständiger Kompression der Aorta führt die linke Kammer also nur annäherungsweise eine isometrische Kontraktion aus. Wir haben in einigen Versuchen diese Kompression des arteriellen Schlauches ausgeführt, und zwar in unmittelbarer Nähe der Kanüle in der Arteria anonyma, während der Druck in der linken Kammer mit dem Frank-Manometer registriert wurde. Bei derartigen Kompressionen nimmt die Füllung der linken Kammer allmählich zu, womit anfangs ein Ansteigen des maximalen systolischen Drucks einhergeht. Nach einiger Zeit erreichen diese Druckkurven ihr Maximum, worauf dann die systolischen Maxima wieder geringer werden. Die höchste Druckkurve aus dieser Kurvenschar können wir annäherungsweise als Maß für die absolute Kraft der linken Kammer verwenden.

Tabelle 15.

Die »absolute Kraft«.

Versuchsnummer	Zeit	Absolute Kraft	Dabei minimaler diastolischer Druck	Bemerkungen
43 (Kurve 10)	3 ^h 12'	277	12,7	Strophanthin —
	3 ^h 14'	—	—	
	3 ^h 22'	288	12,7	
	3 ^h 23'	299,5	6,4	
	3 ^h 25'	307	6,4	
	3 ^h 26'	299,5	6,4	
44	3 ^h 02'	195,8	18	Strophanthin —
	3 ^h 04'	—	—	
	3 ^h 12'	202	21	
	3 ^h 15'	202	21	

1) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Ztschr. f. Biol. 1895, Bd. 32, S. 370.

Versuchsnummer	Zeit	Absolute Kraft	Dabei minimaler diastolischer Druck	Bemerkungen
44a	3 ^h 16'	143	5	—
	3 ^h 18'	143	14,5	—
	3 ^h 19'	—	—	Strophanthin
	3 ^h 24'	152,5	14,5	—
	3 ^h 27'	152,5	9,5	—
	3 ^h 31'	143	4,8	—
45	—	—	—	Es bestehen ab und zu Unregelmäßigkeiten, welche bisweilen Alternans-typus haben. Bei der Aortenkompression ist immer eine der unregelmäßigen Kurven die höchste
	3 ^h 06'	242	—	(unregelmäßig)
	3 ^h 09'	242	—	"
	—	226	27,5	(regelmäßig)
	3 ^h 10'	—	—	Strophanthin
				Nach 2 Minuten 20 Sekunden sind die Unregelmäßigkeiten geschwunden, kehren jedoch bei jeder Kompression wieder zurück
	3 ^h 18'	269	—	(unregelmäßig)
	—	232	49	(regelmäßig)
	3 ^h 21'	253	—	(unregelmäßig)
	—	248	27,5	(regelmäßig)
	3 ^h 26'	248	—	(unregelmäßig)
	—	242	27,5	(regelmäßig)

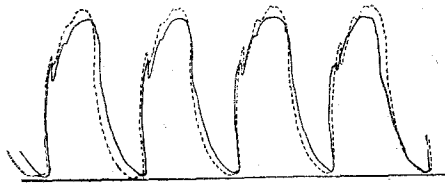
In drei von den vier Versuchen aus Tabelle 15 (43, 44 und 44a) tritt eine unzweifelhafte Vergrößerung dieser (angenäherten) absoluten Kraft auf. Der vierte Versuch (45) wurde gestört durch Unregelmäßigkeiten, aber wird hier doch aufgeführt, weil die Ergebnisse in derselben Richtung liegen wie in den übrigen drei Versuchen, nämlich eine Vergrößerung der höchsten unregelmäßigen Kurven von 242 auf 269 mm Hg und eine Vergrößerung der höchsten regelmäßigen Kurven von 226 auf 248 mm Hg.

Nimmt man diese Ergebnisse zusammen mit den Versuchen von Magnus und Sowton, in welchen die wirklichen isometrischen Kontraktionen bei einer bestimmten (also wahrscheinlich nicht optimalen) Füllung nach Digitalis größer wurden, dann können wir ohne Gefahr den Schluß ziehen, daß auch bei optimaler Füllung die isometrischen Kontraktionen nach Strophanthin höhere Druckwerte er-

reichen müssen als in der Normalperiode, mit anderen Worten, daß nicht nur die angenäherte, sondern auch die wirkliche »absolute Kraft« durch Strophanthin gesteigert wird.

Kurve 10 gibt das Ergebnis von Versuch 43 (Tabelle 15) wieder. Nach Strophanthin ist die angenäherte »absolute Kraft« 30 mm Hg höher, als in der Normalperiode. Ferner ergibt sich aus dieser Abbildung ebenso wie aus den Tabellen, daß die höchsten Druckwerte bei isometrischen Kontraktionen auftreten bei nur wenig gestiegenem minimalen diastolischen Druck.

In den ersten zwei Kurven von Kurve 10 ist die Anspannung durch Strophanthin beschleunigt, jedoch ist hierbei zu berücksichtigen, daß dazu auch der niedrigere diastolische Druck in der punktierten Kurve (nach Strophanthin) mitgewirkt hat. Schließlich ist in den drei ersten Kurven nach Strophanthin die Dauer der Systole kürzer als in der Normalperiode, obgleich hierbei keine Austreibung mitwirkt, außer von der Blutmenge, welche durch die Koronargefäße abfließt.



Kurve 10 (Versuch 43, Tabelle 15). Aufzeichnung des Kammerdrucks während vollständiger Aortakompression. Die höchsten vier Kurven aus der Normalperiode (ausgezogene Linie) und die höchsten vier Kurven nach Strophanthin (punktierte Linie) übereinander gezeichnet. Die angenäherte »absolute Kraft« ist durch Strophanthin erhöht, die Anspannung ist (in den zwei ersten Kurven) beschleunigt, die Dauer der Systole ist (in den drei ersten Kurven) verkürzt. Die höchsten Druckkurven werden bereits zu einer Zeit verzeichnet, in welcher der minimale diastolische Druck beinahe nicht gestiegen ist.

Einfluß auf Herzunregelmäßigkeiten.

In Versuch 45 traten unregelmäßige Perioden auf, unterbrochen durch Alternansperioden und vollständig regelmäßige Schlagfolge. Nach Zusatz von 0,03 mg g-Strophanthin auf 100 ccm Blut wurde die Herztätigkeit schnell (nach 2 Minuten 20 Sekunden) vollständig regelmäßig. Allein bei Abklemmung des arteriellen Schlauches traten jeweils Unregelmäßigkeiten auf, welche jedoch allmählich an Stärke abnahmen.

In den folgenden Versuchen wurde durch Strophanthin ein günstiger Einfluß auf Herzalternans ausgeübt:

In Versuch 5 trat ab und zu Alternans auf, hauptsächlich kurz nach jeder Widerstandssteigerung. Nach Strophanthinzusatz trat noch einmal

und zwar nach $3\frac{1}{2}$ Minuten ein kurzdauernder Alternans auf, danach nicht mehr.

In Versuch 18 bestand von Anfang der Registrierung an Alternans, $1\frac{1}{2}$ Minuten nach Strophanthinzusatz verschwand derselbe.

In Versuch 22 bestand ebenfalls von Anfang an Alternans. 3 Minuten nach Strophanthinzusatz beginnt die kleinere Kontraktion größer, die größere kleiner zu werden. Nach weiteren 2 Minuten sind beide Kontraktionen gleich groß geworden, und damit ist der Alternans verschwunden. Danach kommt nur bei jeder Widerstandserhöhung eine kurzdauernde Alternansperiode zurück.

In Versuch 28 bestand von Anfang an Alternans, 1 Minute nach der Strophanthindarreichung beginnt die Verbesserung, noch $1\frac{1}{2}$ Minute später ist der Alternans vollständig aufgehoben.

In Versuch 29 (Kurve 11) bestand ursprünglich kein Alternans, dieser trat erst nach Zusatz von Chloralhydrat auf. — Nach 5 maligem Strophanthinzusatz (Gesamtmenge 0,05 mg auf 100 ccm Blut) beginnt nach 30 Sekunden die Verbesserung, so daß nach weiteren 10 Sekunden der Alternans aufgehoben ist. Als dann 2 Minuten später nochmals 0,005 mg g-Strophanthin auf 100 ccm Blut zugesetzt wurde, beginnt sofort der Alternans wieder aufzutreten, welcher allmählich an Stärke zunahm (toxische Periode).

Auch in Versuch 30 trat Alternans nach Zusatz von Chloralhydrat auf. $1\frac{1}{2}$ Minute nach der letzten Strophanthingabe (insgesamt 0,07 mg auf 100 ccm Blut) beginnt die Besserung, welche in 20 Sekunden zu vollständiger Aufhebung des Alternans führte.

In Versuch 34 bestand Alternans, welcher durch 0,03 mg g-Strophanthin auf 100 ccm Blut nicht beeinflußt wurde. 1 Minute nach Zusatz von weiteren 0,01 mg auf 100 ccm Blut verschwand der Alternans.

In Versuch 35 bestand Block, der 6 Minuten nach Strophanthinzufuhr in Alternans überging. Nach weiteren 6 Minuten war die Herztätigkeit regelmäßig geworden.

In Versuch 47 trat nach Widerstandserhöhung auf 158—190 mm jedesmal ein kurzdauernder Alternans auf. Nach Strophanthinzufuhr trat selbst bei Widerstandserhöhung bis 200 mm kein Alternans mehr auf.

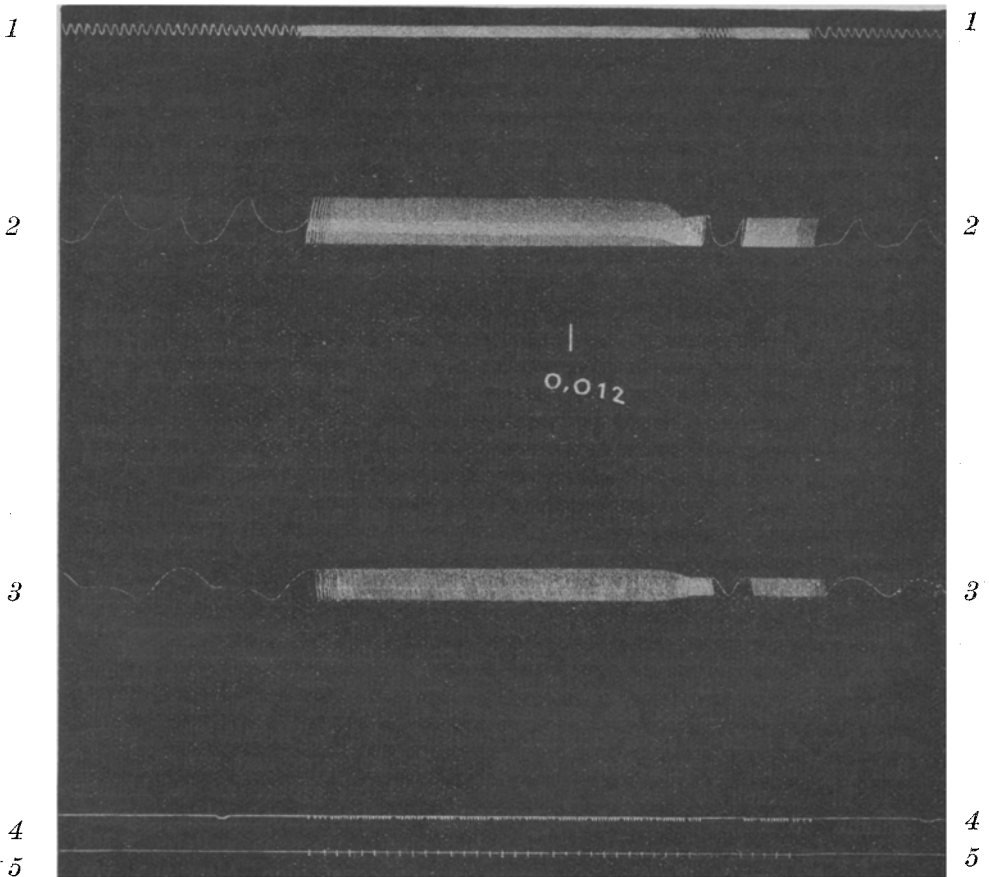
In Versuch 48a war Alternans vorhanden, sowohl bei großer als bei kleiner Zufuhr und bei den verschiedenen angewendeten arteriellen Widerständen. 6 Minuten nach Strophanthinzufuhr wird die Herztätigkeit plötzlich regelmäßig in dem Momente, als die Zufuhr vergrößert wurde.

In Versuch 49 bestand Alternans sowohl bei großer als bei kleiner Zufuhr. 3 Minuten, nachdem (bei kleiner Zufuhr) Strophanthin gegeben war, ging dieser in normale Herztätigkeit über. Als nach weiteren 2 Minuten die große Zufuhr eingestellt wurde, trat der Alternans von neuem auf.

Wir sehen also in allen Versuchen, in denen Alternans bestand, diesen nach den verwendeten Strophanthindosen mit Sicherheit verschwinden. Der Alternans bestand entweder bereits von Anfang der Registrierung an (also durch die Schädigung des Herzens beim Prä-

parieren) oder war infolge von Widerstandserhöhung (mechanische Schädigung) oder infolge von Chloralhydratzusatz aufgetreten (chemische Beschädigung). Unter allen drei Bedingungen wird der schädliche Einfluß durch den Zusatz von g-Strophanthin aufgehoben.

Außerdem wurde in Versuch 45 ein günstiger Einfluß auf andere Formen von Herzunregelmäßigkeit ausgeübt, während in Versuch 35



Kurve 11 (Versuch 29, S. 267). Registrierung von oben nach unten: 1 Zeit in $\frac{1}{25}$ Sekunden. 2 Volumkurve beider Herzkammern. 3 Blutdruck. 4 Zeit in Sekunden und 10 Sekunden. 5 Stromvolum. 30 Sekunden nach Strophanthin-zusatz beginnt die große Diastole abzunehmen, die kleine Diastole nimmt zu, so daß nach weiteren 10 Sekunden beide gleich geworden sind und damit der Alternans verschwunden ist.

ein bestehender Herzblock aufgehoben wurde. Letzteres stimmt mit den Ergebnissen der Versuche von v. Egmond¹⁾ überein.

Kurve 11 aus Versuch 29 (S. 267) läßt das schnelle Verschwinden von Alternans nach Strophanthinzufuhr sehen.

Diskussion.

Übersehen wir die Ergebnisse, welche in unseren Versuchen erhalten wurden, noch einmal, dann fällt zuerst auf, daß in den Fällen, in welchen die Möglichkeit dazu vorhanden war, durch die Strophanthindosis eine Vergrößerung des Minutenvolums verursacht wurde. Ohne Zweifel können wir dieses eine therapeutische Wirkung nennen. Das Herz wurde in diesen Fällen unter dem Einfluß von Strophanthin vollständig oder wenigstens in größerem Ausmaße als vorher befähigt, seine Aufgabe, die Beförderung des Blutes von der venösen nach der arteriellen Seite, zu erfüllen. Das ist gerade die Wirkung, welche in der Therapie gewöhnlich von den Digitalisstoffen erwartet wird, wenn infolge der ungenügenden Herzwirkung eine abnorme Blutverteilung mit Stauung an der venösen Seite vorhanden ist. Außer der Wirkung der Digitaliskörper auf die Gefäßwände wird verlangt, daß die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels in dem Maße verbessert werden, daß ein größerer Teil des venösen Blutes nach der arteriellen Seite befördert wird.

Wir können in unseren Fällen also sicherlich von einer therapeutischen Wirkung sprechen und die angewandte Strophanthindosis eine therapeutische Dosis nennen, vor allem auch deshalb, weil, wie erwähnt, das toxische Stadium meistens länger ausblieb, als die Versuche am betreffenden Präparat dauerten.

Daß diese therapeutische Wirkung ausschließlich von einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzens abhängt, dafür bürgt die Einrichtung des nach dem Starlingschen Verfahren isolierten Herz-Lungenpräparates. Weder der arterielle Widerstand, noch die venöse Zufuhr erleiden andere Veränderungen als die, welche wir selbst anbringen und genau messen können.

Die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels äußert sich in unseren Versuchen noch auf verschiedene andere Weise:

Erstens in der Verkleinerung des Herzvolums bei gleichem Widerstand und gleicher Zufuhr. In der Normalperiode war diese Zufuhr bei jeder Diastole gerade so groß oder größer als das Schlag-

1) van Egmond, Dissertation. Utrecht 1919 und Pfügers Archiv 1920, Bd. 180, S. 149.

volum bei der gegebenen Anfangsfüllung. Während der Abnahme des Herzvolums nach Strophanthin ist das Schlagvolum zunächst größer als die Zufuhr, und die Abnahme des diastolischen Herzvolums, welche hieraus folgt, geht so lange weiter, bis das Herz ein (kleineres) diastolisches Volum erreicht hat, wobei es wieder das alte Schlagvolum oder etwas mehr auswirft und dieses Schlagvolum nun wieder gleich ist mit der Zufuhr. Das Herz ist also jetzt imstande, bei einer kleineren Anfangsfüllung dasselbe Schlagvolum auszuwerfen wie in der Normalperiode oder sogar bei kleinerer Anfangsfüllung ein größeres Schlagvolum. Wären die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels nicht verändert, dann würde nach den bekannten Gesetzen der Herzdynamik bei Abnahme der Anfangsfüllung und unvermindertem Widerstand das Schlagvolum sinken müssen. Daraus folgt, daß hier tatsächlich eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels aufgetreten ist.

Aus der Kammerdruckkurve ergab sich ferner, daß die Anspannung in der linken Kammer unter Strophanthinwirkung schneller stattfindet. Es ist bekannt, daß im Säugetierherzen bei abnehmender Anfangsfüllung die Anspannung langsamer verläuft. Wir müßten also, da nach Strophanthin das Herzvolum kleiner wird, ohne eine Veränderung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels eine langsamere Anspannung erwarten. Daß diese im Gegenteil schneller verläuft, kann allein als eine Äußerung der Verbesserung des Zustandes des Herzens aufgefaßt werden.

Sowohl aus der Registrierung des Ventrikelvolums als aus der des Kammerdruckes ergibt sich, daß die Austreibung unter dem Einflusse des Strophanthins schneller stattfindet, obwohl häufig das Schlagvolum zunahm. Wie oben bereits auseinandergesetzt wurde, geht dieses einher mit einem Ansteigen des maximalen systolischen Druckes. Auch dieses kann bei Gleichbleiben des Widerstandes und der Zufuhr nur durch eine Verbesserung der Herztätigkeit erklärt werden. Gleichfalls ist mit Sicherheit auf eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels zu schließen in den Versuchen, in welchen die angenäherte »absolute Kraft« des Herzens bestimmt wurde.

Dieses sind also alles Beispiele, in denen bei Konstantbleiben aller äußeren Versuchsbedingungen bewiesen werden kann, daß der physiologische Zustand des Herzens verbessert worden ist. Auch bei Veränderungen der äußeren Versuchsbedingungen ergibt sich dasselbe. Bei Erhöhung des arteriellen Widerstandes reagiert das Herz nach Strophanthin mit einer geringeren Dilatation, bis es sein Minuten-

volum wieder konstant erhalten kann, als in der Normalperiode. Infolge hiervon und von der Volumverkleinerung, die das Herz bereits direkt nach Strophanthin erfuhr, ist häufig eine sehr beträchtliche Widerstandserhöhung möglich, ehe das Herz sein ursprüngliches Volum wieder erreicht hat. Wir sehen dann vor und nach Strophanthin das gleiche Schlagvolum durch ein gleich großes Herz auswerfen, aber nach Strophanthin gegen einen viel höheren Widerstand. Die Verabreichung von Strophanthin hat hier also gewissermaßen die Reservekraft des Herzens ersetzt, welche ja darauf beruht, daß das Herz durch Dilatation imstande ist, der erhöhten Arbeitsanforderung zu genügen.

Nun wissen wir, daß das Herz seine Funktion nur bis zu einer bestimmten Dilatationsgrenze erfüllen kann, und daß, wenn noch eine größere Erweiterung folgt, das Minutenvolum sehr stark abnimmt, der minimale diastolische Kammerdruck steigt, und das Herz eine schnell zunehmende Dilatation zeigt. Wir haben versucht zu entscheiden, ob durch Strophanthin diese physiologische Dilatationsgrenze verändert wird und zu diesem Zwecke gemessen, bei welchem diastolischen Herzvolum schnelle Dilatation und Abnahme des Minutenvolums auftrat (siehe Seite 255). Das Ergebnis war, daß in einem Versuche vor und nach Strophanthin dieses diastolische Grenzvolum das gleiche war. In zwei Versuchen war es nach Strophanthin etwas kleiner, in fünf Versuchen nach Strophanthin dagegen etwas größer. Die Möglichkeit, hieraus absolute Schlüsse zu ziehen, wird beschränkt durch den Umstand, daß wir bei der Registrierung des Herzvolums stets die Größe beider Kammern zusammen aufzeichnen. Die schnelle Dilatation jedoch betrifft im Anfang allein die linke Kammer, während die schnelle Dilatation der rechten Kammer erst auftritt, wenn der Druck in der Arteria pulmonalis einen gewissen Betrag erreicht hat. Das gemeinschaftliche Volum beider Kammern, bei welchem die schnelle Dilatation aufzutreten beginnt, muß also zu einem Teile abhängen von dem Zustand des rechten Herzens. Ist dieses das zweitemal beim Auftreten der schnellen Dilatation schwächer als das erstemal, dann wird das zweitemal das Volum der rechten Kammer und also auch das Volum beider Kammern zusammen größer sein müssen als das erstemal. Ist dagegen die rechte Kammer durch den Strophanthinzusatz wesentlich gestärkt worden, dann kann das zweitemal das Gesamtvolum beider Kammern, bei welchem die linke Kammer zu dilatieren beginnt, kleiner sein als das erstemal. Trotz dieser Unsicherheit scheint es wohl am wahrscheinlichsten, daß die physiologische Dilatationsgrenze durch Strophanthin nicht verändert

wird, daß also nach Strophanthin die Kammer wieder bei dem Überschreiten des gleichen Grenzvolums wie in der Normalperiode seine Funktion aufgibt, wobei dann starke Abnahme des Minutenvolums, schnelle Erweiterung der Kammer und Steigerung des diastolischen Druckes auftreten. In jedem Falle läßt sich bestimmt sagen, daß durch Strophanthin das Grenzvolum, bei welchem schnelle Dilatation erfolgt, nicht wesentlich verschoben wird. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Resultaten, welche Schram bei Adrenalin erhalten hat, und besitzt eine große theoretische Bedeutung. Es zeigt nämlich, daß das Versagen der Leistung nicht direkt abhängig ist von dem, was wir oben als physiologischen Zustand oder mechanische Eigenschaften des Herzmuskels bezeichnet haben, sondern einfach von der Dehnung bzw. Länge seiner Muskelemente. Sobald die Muskelemente eine bestimmte Grenzlänge überschritten haben, sinkt ihre Arbeitsfähigkeit stark, einerlei, ob der Herzmuskel schwach oder durch Anwendung von Adrenalin, Digitaliskörpern usw. verstärkt worden ist. Es sieht also so aus, als ob beim Herzen ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen einer bestimmten Muskellänge und dem Aufhören der mechanischen Leistungsfähigkeit besteht.

Da wir feststellen konnten, daß nach Strophanthin für das Erreichen eines bestimmten Herzvolums ein größerer Widerstand nötig ist als in der Normalperiode, und dieses auch für das Herzvolum gilt, bei dem das Herz seine Leistung einstellt (die physiologische Dilatationsgrenze), so ist es klar, daß das Herz nach Strophanthin einen höheren Widerstand muß überwinden können als zuvor. In der Tat sahen wir, daß sowohl die schnelle Dilatation als die Abnahme des Minutenvolums und der Anstieg des minimalen diastolischen Kammerdruckes nach Strophanthin erst bei einem höheren Widerstand auftreten als in der Normalperiode.

Wenn vorher infolge von Herzschwäche dieser kritische Widerstand niedrig geworden war, dann ist die Erhöhung desselben durch Strophanthin also wieder eine therapeutische Wirkung, welche direkt auf die klinische Anwendung des Mittels übertragen werden kann. Diese therapeutische Wirkung ist wesensgleich mit der, welche bei der Vergrößerung des Minutenvolums bereits besprochen worden ist, denn die Zunahme des Minutenvolums kommt (bei gleichbleibender Zufuhr) nur dann zustande, wenn das Minutenvolum vorher abgenommen hatte, und das Herz demnach in der Nähe seiner physiologischen Dilatationsgrenze sich befand. Durch die Volumabnahme kehrt das Herz in günstigere Bedingungen zurück und wird dadurch wieder

befähigt, ein größeres Minutenvolum auszuwerfen. Ebenso beruht auch das Vermögen, eine größere Zufuhr zu bewältigen, auf der Verkleinerung des Herzens: die Dilatation infolge der Zufuhrvergrößerung veranlaßt nun nicht so schnell das Erreichen der physiologischen Dilatationsgrenze.

Es ergibt sich also, daß für die therapeutische Wirkung das Wesentliche ist die Abnahme des Herzyolums: systolische Wirkung des Strophanthins. Die nach Analogie von Beobachtungen am Froschherzen konstruierte diastolische Wirkung ist beim isolierten Säugetierherzen am künstlichen Kreislauf nicht vorhanden¹⁾. Die Lehre, daß die diastolische Wirkung der Digitaliskörper ihre therapeutische Wirkung erklärt, muß demnach aus den Lehrbüchern verschwinden. Um so mehr, als diese Lehre von der diastolischen Wirkung als Ersatz diene für die auch wieder nur nach Analogie der Versuche am Froschherzen geleugnete Erhöhung der absoluten Kraft des Herzens durch Digitalis. Wir schlossen aus unseren Versuchen in Kombination mit denen von Magnus und Sowton, daß es so gut als sicher ist, daß die absolute Kraft des Säugetierherzens durch Digitalisstoffe erhöht wird.

Wir haben also eine angebliche diastolische Wirkung der Digitaliskörper nicht mehr nötig, um ihren therapeutischen Einfluß zu erklären, und können letzteren vielmehr auf die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels zurückführen. Daß beim intakten Säugetier durch zentrale Vaguserregung eine Pulsverlangsamung und dadurch wieder eine Vergrößerung des Herzens auftritt, ändert hieran nichts. Das sind Einflüsse, welche von außen auf das Herz einwirken, nicht aber die Ursache für die Verbesserung der Herzkraft.

Vergleichen wir die Wirkung von Strophanthin auf die Dynamik des Säugetierherzens, wie sie sich in unseren Versuchen ergeben hat, mit den Resultaten, welche Patterson (a. a. O.) und Schram (a. a. O.) mit Adrenalin erhielten, dann ergibt sich eine große prinzipielle Übereinstimmung.

Unter dem Einfluß beider Substanzen tritt eine Verkleinerung des Herzens auf, welche mit Erhöhung des maximalen systolischen Kammerdruckes, mit schnellerer Austreibung, und wenn vorher Stauung bestand, mit Vergrößerung des Minutenvolums und Erniedrigung des minimalen diastolischen Kammerdruckes einhergeht. Unter dem Einfluß beider Stoffe hat das Herz zum Überwinden der gleichen Wider-

1) Die Versuche von Gottlieb und Magnus über den Einfluß der Digitaliskörper auf die isotonischen Kontraktionen des isolierten Langendorffherzens müssen daher mit verbesserter Technik wiederholt werden.

standserhöhung eine geringere Dilatation nötig als in der Normalperiode. Infolge hiervon kann das Herz sowohl nach Strophanthin, wie nach Adrenalin noch bei einem höheren Widerstand seine Tätigkeit ausüben als in der Normalperiode.

Unterschiede in der Wirkung des Strophanthins und Adrenalins bestehen darin, daß durch Strophanthin die Schlagfrequenz des isolierten Säugetierherzens nicht verändert wird, während nach Adrenalin eine Pulsbeschleunigung eintritt. Im übrigen beruht aber die große tatsächliche Verschiedenheit in der Wirkung des Adrenalins und der Digitaliskörper auf das Herz im wesentlichen darauf, daß die Wirkung des Adrenalins sehr viel schneller auftritt und sehr viel flüchtiger ist als die der Digitaliskörper.

Es wird von Interesse sein, im Anschluß hieran nun noch herzstärkende Mittel aus anderen pharmakologischen Gruppen, wie z. B. das Coffein, zu untersuchen.

Bisher ist die Dynamik des Herzens am isolierten Herz-Lungenkreislauf bei Herzschwäche nach Chloroform (Socin), Kohlensäure (Patterson), Chloralhydrat (wir) und spontan auftretenden Versuchsschäden studiert worden, während die Verstärkung der Herztätigkeit durch Adrenalin (Patterson, Schram) und Digitalis (de Heer, Sluyters, wir) untersucht wurde. In allen diesen Fällen ergab sich übereinstimmend, daß die allgemeinen Gesetze der Herzdynamik unverändert gelten, daß aber die quantitativen Beziehungen andere werden, je nachdem das Herz »schwach« oder »stark« ist. Diese Unterschiede sind es, welche Schram als Änderungen des »physiologischen Zustandes« oder der »mechanischen Eigenschaften« des Herzmuskels, Socin als Änderungen der »Kontraktionskraft« bezeichnet hat. Wir sind der Bezeichnung von Schram gefolgt.

Es handelt sich hierbei, wie aus dieser und den früheren Arbeiten aus dem hiesigen Institut hervorgeht, nicht um einen vagen Begriff, sondern um eine definierte und meßbare Größe. Als Maß des physiologischen Zustandes eines Herzabschnittes benutzten wir sein diastolisches Volum (d. h. die Anfangslänge seiner Muskelemente) bei gegebenem konstanten Widerstand und Zufuhr. Es ergibt sich, daß, je schwächer das Herz ist, um so größer sein diastolisches Volum bei bestimmtem Widerstand und Zufuhr, und um so größer die Volumzunahme bei einer bestimmten Erhöhung von Widerstand oder Zufuhr. Umgekehrt ist das Herz um so kräftiger, je kleiner sein diastolisches Volum bei bestimmtem Widerstand und Zufuhr ist, und je geringer die Volumzunahme bei einer bestimmten Erhöhung von Widerstand oder Zufuhr. Die absolute Größe des Herzvolums und seine Veränderungen

unter meßbaren Bedingungen erlauben uns also eine zahlenmäßige Feststellung, inwieweit ein Arzneimittel das Herz kräftigt oder schwächt.

Die hier gegebene Betrachtungsweise erweitert auch das Verständnis für die Wirkung der Digitalistherapie bei Herzschwäche.

Außer der Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels sahen wir in unseren Versuchen einmal auch eine Verbesserung der Reizleitung. In einem Versuche bestand nämlich partieller Block (1:2 Rhythmus), der durch Strophanthin aufgehoben wurde. Diese stimmt mit den Ergebnissen von v. Egmond (a. a. O.) am Langendorffherzen überein.

Schließlich sahen wir in allen Fällen von Herzalternans diesen nach Strophanthin verschwinden. Wir wollen unentschieden lassen, ob in unseren Versuchen der Alternans auf Leitungsstörungen oder auf verzögerter Entleerung der Kammer beruhte. Welche Erklärung des Alternans hier auch die richtige ist, es muß wohl ein günstiger Einfluß des Strophanthins erwartet werden, da dieses sowohl die Leitung im isolierten Herzen verbessert, als die Austreibung beschleunigt.

Zusammenfassung.

Am isolierten Herz-Lungenkreislauf werden durch Strophanthin folgende Veränderungen der Herztätigkeit hervorgerufen:

1. Wenn bei gleichbleibender Zufuhr das Herz nicht mehr imstande war, die Gesamtmenge des ihm von der venösen Seite zufließenden Blutes zu bewältigen, so nimmt das Minutenvolum nach Strophanthindarreichung zu.

2. Das Herz ist nach Strophanthin imstande, eine stärkere Zufuhrvergrößerung zu bewältigen als in der Normalperiode.

3. Nach Strophanthin nimmt das Minutenvolum erst bei einem höheren arteriellen Widerstand ab.

4. Bei gleichbleibendem Widerstand und Zufuhr wird durch Strophanthin eine Abnahme des Herzvolums veranlaßt.

5. Zum Erzielen einer bestimmten Herzdilatation ist nach Strophanthin eine größere Widerstandserhöhung nötig.

6. Eine bestimmte Widerstandserhöhung veranlaßt nach Strophanthin eine kleinere Dilatation.

7. Infolge der unter Nr. 4—6 genannten Veränderungen erreicht das Herz ein bestimmtes Volum unter Einfluß von Strophanthin erst bei einem wesentlich höheren Widerstande.

8. Infolgedessen wird auch die physiologische Dilatationsgrenze unter dem Einfluß von Strophanthin erst bei einem höheren arteriellen Widerstand erreicht als in der Normalperiode.

9. Auch bei Vergrößerung der Zufuhr wird die physiologische Dilatationsgrenze nach Strophanthin erst später erreicht.

10. Die physiologische Dilatationsgrenze wird vor und nach Strophanthin ungefähr bei derselben absoluten Herzerweiterung, d. h. bei derselben Länge der Muskelemente, erreicht. Geringe Unterschiede lassen sich wahrscheinlich auf das Verhalten des rechten Herzens zurückführen.

11. Die Anspannung verläuft unter dem Einfluß von Strophanthin schneller.

12. Auch die Austreibung wird durch Strophanthin beschleunigt. Dieses ergibt sich sowohl aus den Volum- wie den Druckkurven.

13. Der maximale systolische Kammerdruck wird meistens erhöht. Dieses steht in Zusammenhang mit der schnelleren Austreibung.

14. Wenn der minimale diastolische Kammerdruck vorher gestiegen war, kann er durch Strophanthin wieder erniedrigt werden.

15. Versuche mit vollständiger Aortakompression machen es wahrscheinlich, daß auch die absolute Kraft durch Strophanthin vergrößert wird.

16. Durch Strophanthin kann ein bestehender Herzblock aufgehoben werden.

17. Alternans wird stets aufgehoben.

18. Die therapeutische Wirkung des Strophanthins beruht auf einer Änderung der physiologischen Eigenschaften des Herzmuskels, wodurch der gleiche mechanische Effekt bei kleinerer Anfangslänge erzielt wird. Hieraus ergibt sich bei unveränderten äußeren Bedingungen eine Verkleinerung des Herzvolums, wodurch das Herz weiter von seiner physiologischen Dilatationsgrenze entfernt wird. Es ist dieses eine bessere Erklärung der therapeutischen Erfolge der Digitaliskörper, als die bisher meistens zu Hilfe gerufene »diastolische Wirkung« der Digitaliskörper.

19. Der Einfluß des Strophanthins auf die Dynamik des Herzens stimmt in diesem Punkte mit der des Adrenalins überein.
