

Können Gifte vom Endocard aus wirken?

Von

A. de Châtel* (Szeged).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. VII. 1935.)

Die Frage, ob dem Endocard die Fähigkeit zukommt, Medikamente aus dem vorbeiströmenden Blute direkt aufzunehmen, galt bisher als unentschieden. Es lagen wohl verschiedene Beobachtungen vor, die in diesem Sinne zu sprechen schienen; so ist es seit langem bekannt, daß Arterienringe, Vorhofstreifen usw. in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, auf die Wirkung der in dieser gelösten verschiedenen Drogen reagieren, ferner daß das überlebende Froschherz, bei dem kein Coronarkreislauf vorhanden ist, durch die in der Speisungsflüssigkeit enthaltenen Gifte in seiner Funktion zu beeinflussen ist.

Man weiß auch, daß Gifte durch das Epicard durchtreten können. So hat Lohmann¹ den Sinusknoten durch Auflegen von Formolwatte ausgeschaltet, Nobel² erzielte Pulsverlangsamung und Arrhythmie, indem er in die Pericardtasche über dem Sinusknoten eine Lösung von Na. taurochol. einträufelte; Rothberger und Scherf³ konnten den Sinusknoten ausschalten, indem sie auf dieselbe Weise Cocain einwirken ließen.

Exakte Beobachtungen, die das Resorptionsvermögen des Endocards beim Warmblüterherzen beweisen, standen jedoch noch aus; infolgedessen wurde an dem Wert einer intracardialen Injektion vielfach gezweifelt, da die auf diese Weise beigebrachten Mittel bei bereits stillstehendem Herzen nicht in den Coronarkreislauf kommen und somit nicht wirken könnten.

Mansfeld und Szent-Györgyi⁴ gelang es, den Beweis zu bringen, daß verschiedene Gifte und Arzneimittel aus der Höhle des rechten Vorhofes auch dann zur Resorption gelangen, wenn dieser von den übrigen Herzteilen völlig gesondert durchströmt wird, so daß die genannten Gifte nicht in den Coronarkreislauf gelangen können. Auf Grund dieser Arbeit halten Meyer, Gottlieb und Pick in der 8. Auflage ihrer „Experimentellen Pharmakologie“ (S. 119) daran fest, daß bei Überdosierung von Chloro-

* Staatl. Stipendist des Collegium Hungaricum, Wien.

¹ Lohmann: Pflügers Arch. **123**, 628 (1908). — ² Nobel: Z. f. d. ges. exper. Med. **4**, 286 (1915). — ³ Rothberger u. Scherf: Ebenda **53**, 806 (1926). —

⁴ Mansfeld u. Szent-Györgyi: Pflügers Arch. **184**, 236 (besonders 258) (1920).

form in der Narkose das Chloroform auch unmittelbar vom Endocard des linken Ventrikels aus aufgenommen wird, so daß auf diese Weise der linke Ventrikel in erster Linie von der Giftwirkung betroffen wird.

Tatsächlich hatte schon Shookhoff⁵ gezeigt, daß in die Jugularvene eingespritztes Novokain im Ekg. Anzeichen einer Leitungsstörung im rechten Tawara-Schenkel verursacht, während bei Injektion in eine Pulmonalvene Veränderungen auftreten, die auf eine Leitungsstörung im linken Schenkel schließen lassen. Somit wurde also bewiesen, daß das Reizleitungssystem auf die Wirkung eines Giftes bereits ansprach, als es mit ihm nur beim Vorbeiströmen in Berührung kam, was unbedingt als Zeichen einer Stoffaufnahme durch das Endocard aufzufassen ist.

1930 nahm Wiggers⁶, ohne die Arbeit von Mansfeld und Szent-Györgyi zu erwähnen, ähnliche Versuche in Angriff und konnte mit einem modifizierten Langendorff-Verfahren zeigen, daß in die rechte Kammer gebrachte Chemikalien, und zwar Na- und Ca-Chlorid, Adrenalin, Strophanthin, Äther, Chloroform, Chloral, Ephedrin, Chinidin, ebenso hemmend bzw. erregend auf den linken Ventrikel wirkten, wie in etwas geringeren Dosen durch das Coronarsystem. Wiggers schloß aus diesen Beobachtungen auf die wichtige Rolle der Venae Thebesii, welche nicht nur bei ausgeschaltetem, sondern auch bei normal bestehendem Coronarkreislauf Substanzen zu resorbieren und den verschiedenen Herzteilen zuführen können.

Der einwandfreie Beweis einer Giftaufnahme durch das Endocard ließe sich beim normalschlagenden Herzen nur dann führen, wenn man den Coronarkreislauf ausschalten könnte. Dies ist nun bekanntlich bei den Kammern nicht möglich, da diese nach Verschluß einer großen Arterie (besonders der linken) gleich zu flimmern anfangen. Dagegen haben meine Versuche gezeigt, daß man die Coronararterien der Vorhöfe ganz ausschalten kann, ohne die Herztätigkeit zu gefährden. Es war daher nahelegend, zu untersuchen, ob intravenös eingespritzte Gifte auch dann noch auf den Vorhof wirken können, wenn sie nur durch das Endocard Zutritt haben.

Anatomische Vorbemerkungen.

Die Blutversorgung der Vorhöfe wird zwar von Spalteholz⁷ in seinem bekannten Buche ausführlich beschrieben, es dürfte aber doch angezeigt sein, die Verhältnisse beim Hundeherzen auf Grund meiner eigenen Erfahrungen an Hand zweier Abbildungen darzustellen, die nach aufgehellten Spalteholz-Präparaten gezeichnet sind.

⁵ Shookhoff: Z. exper. Med. 49, 110 (1926). — ⁶ Wiggers: J. Pharm. and exper. Therap. 34, 209 (1930). — ⁷ Spalteholz, Die Arterien der Herzwand. Leipzig (1924).

Abb. 1. Der rechte Vorhof bezieht beim Hundeherzen sein arterielles Blut von zwei Seiten her, und zwar:

1. Aus der Sinusknotenarterie, die am rechten Herzrande, nahe an der unteren Hohlvene, aus der rechten Coronararterie entspringt und im Bogen nach aufwärts verläuft, wobei sie sich hauptsächlich an die taenia terminalis hält, aber auch Äste auf die Wand beider Hohlvenen, sowie der Pulmonalvenen abgibt. Weiter vorn (gegen die Mittellinie) und an der medialen Fläche des rechten Herzohres pflegen aus der rechten Coronararterie noch

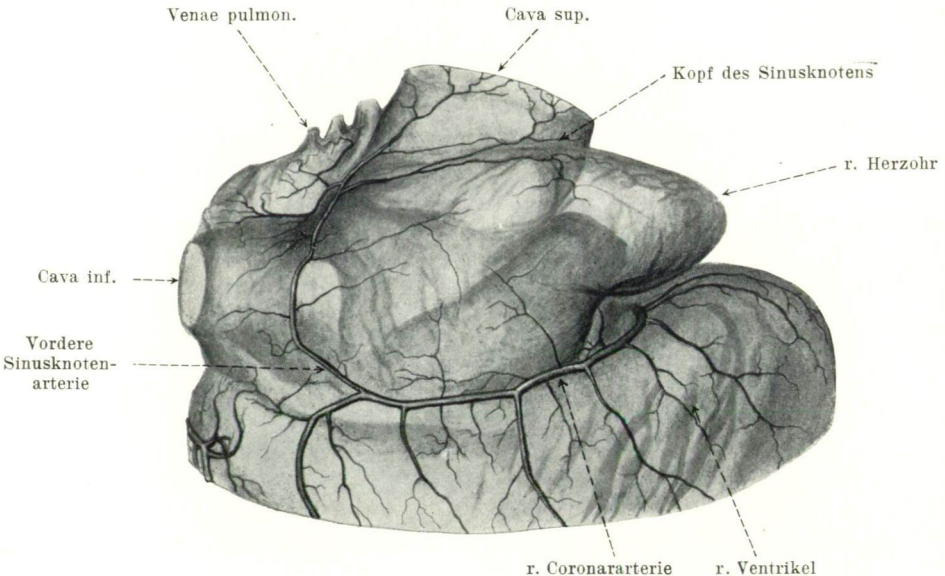


Abb. 1. Obere Herzteile von rechts. Blutversorgung des rechten Vorhofes und des Sinusknotens. Zeichnung nach einem nach Spalteholz injizierten und aufgehellten Präparat. Die Suspension in Öl läßt die obere Hohlvene zu breit erscheinen.

2—3 kleinere Arterien abzugehen, die aber nur einen kleinen Bezirk versorgen und mit dem Sinusknoten meist nichts zu tun haben. Zur Unterbindung der Sinusknotenarterie muß das Herz nach links herübergezogen werden; zur Unterbindung der Gefäße an der medialen Fläche des Herzohres zieht man dieses nach rechts und läßt die Aorta mit einem Spatel nach links ziehen.

2. Die andere für den Sinusknoten wichtige Arterie stammt aus dem Ramus circumflexus der linken Coronararterie oder aus ihrem Stamm. Sie läuft im Interaurikularband von links nach rechts. Abb. 2 zeigt die Vorderwand der Vorhöfe, nachdem Aorta und Pulmonalis weggeschnitten wurden. Das Präparat mußte, um den Ursprung dieser zweiten Arterie deutlich zu machen und auch noch den Hauptteil des linken Vorhofes (nach hinten zu) zu zeigen, stark gedreht werden, so daß der Verlauf der Arterie nun

nicht von links nach rechts, sondern infolge der Verkürzung nach oben zu gehen scheint. Die Ursprungsstelle dieses Gefäßes wird so präpariert, wie es Hill und Rothberger⁸ für die Septumarterie angegeben haben; das linke Herzohr wird nach links, die art. pulmonalis nach rechts gezogen). Dieses Gefäß versorgt die Vorderfläche des linken Vorhofes, zieht im „Bachmann-Bündel“ zum Sinusknoten und anastomosiert dort mit der Sinusknotenarterie aus der rechten Coronararterie. Diese beiden Gefäße sind meist nicht gleich stark entwickelt, sondern scheinen sich zu ergänzen: Ist

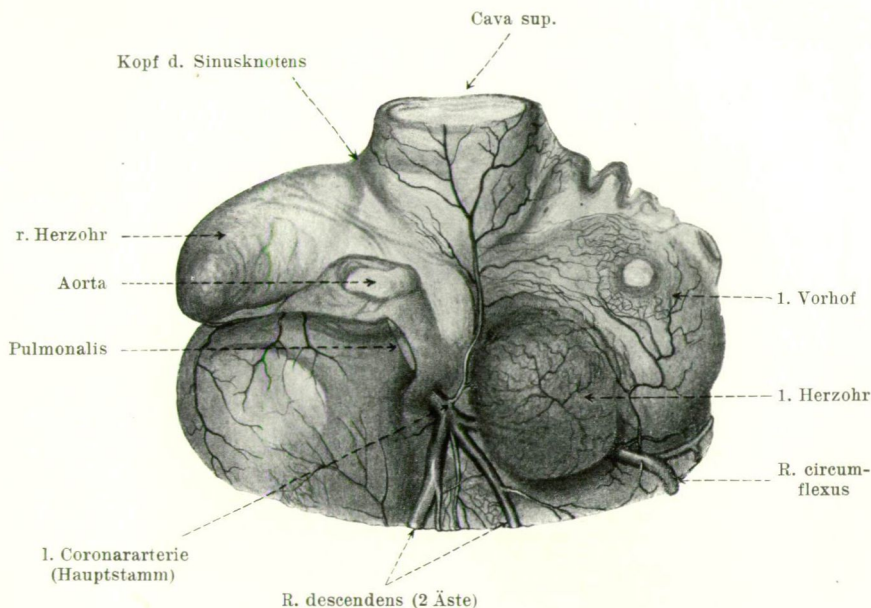


Abb. 2. Ansicht beider Vorhöfe von vorn und links, Aorta und der Pulmonalis abgeschnitten. Ursprung der zweiten, zum Sinusknoten ziehenden Arterie und Blutversorgung des linken Vorhofes.

die Sinusknotenarterie (1) stark, so ist das Gefäß aus der linken Coronaria schwächer; ist dagegen die Sinusknotenarterie klein, so kann man damit rechnen, das zweite Gefäß stärker zu finden. In einem Versuch konnte ich am rechten Vorhof überhaupt keine Arterie finden und erst am Schluß des Versuches entdeckte ich an der medialen Fläche des rechten Herzohres ein aufsteigendes Gefäß, welches bis zum Sinusknoten zu reichen schien.

Die Hinterwand des linken Vorhofes erhält ihr arterielles Blut aus 2—3 kleinen Ästen, die aus dem Ramus circumflexus der linken Coronararterie aufsteigen und rechts in der Abb. 2, jenseits des linken Herzohres dargestellt sind.

⁸ Hill u. Rothberger: Z. f. d. ges. exper. Med. 93, 420 (1934).

Nach Unterbindung der genannten Gefäße, die mit bloßem Auge leicht zu sehen sind (links muß erst das Epicard gespalten werden), wird die Wand des rechten Vorhofes ganz anämisch, vom linken Vorhof aber, wenn man nur die vordere Arterie (2) unterbindet, nur die Vorderwand. In einigen Versuchen habe ich auch die an der Hinterwand aufsteigenden Äste unterbunden, wozu das Herz ganz aufgehoben werden muß; meist sind jedoch diese kleinen Gefäße nicht zu sehen und es scheint, daß sie für die uns hier interessierende Frage nicht von Bedeutung sind. Man darf freilich, wenn man das Ekg. untersucht, nicht vergessen, daß die dem Ösophagus zugekehrte Hinterwand des linken Vorhofes nicht anämisch gemacht worden ist.

Zwischen den beiden Vorhöfen, besonders den Herzohren, besteht beim Hunde- und auch beim Menschenherzen bezüglich der Blutversorgung ein deutlicher Unterschied, der an Präparaten nach Spalteholz gut zu sehen ist und von ihm auch erwähnt wird (l. c. S. 23, 24, 38, 64, 65). Der rechte Vorhof zeigt nach der Injektion zwar die einzelnen Gefäße mit ihren feinen Abzweigungen, aber es fehlt das dichte Netzwerk, welches durch die Anastomosen entsteht. Die Arterien ziehen über den rechten Vorhof wie Bäche über eine Wiese. Beim linken Vorhof dagegen, wieder besonders am Herzohr, und zwar an dessen vorderem Rande, wird ein feines Netzwerk sichtbar, welches durch die vielfachen Anastomosen entsteht.

Da wir nicht ganz sicher waren, ob wir die Injektionstechnik voll beherrschen, hat Herr Prof. Rothberger Herrn Prof. Spalteholz um seine Ansicht gebeten und ich darf nach dessen freundlicher Ermächtigung folgendes aus seiner Antwort veröffentlichen: „Wenn man auch bei Injektionen mit dem Schluß ‚Ich sehe keine Anastomosen, also sind keine vorhanden‘ immer sehr vorsichtig sein muß, so ist doch der Unterschied in der Gefäßversorgung, Gefäßanordnung und Gefäßdichte zwischen dem rechten und linken Vorhof so regelmäßig, so groß und auffällig, daß er kaum durch die Injektionstechnik und die Nachbehandlung erklärt werden kann“. Wie erwähnt, finden sich entsprechende Angaben ja auch schon im Buche von Spalteholz.

Es ist nun von Interesse und für meine Fragestellung wichtig, daß Unger⁹ unter der Leitung von Spalteholz feststellen konnte, daß die Menge der Venae Thebesii ganz bedeutend größer ist, als bisher angenommen wurde. Ihre Zahl und Dichte ist aber in den einzelnen Herzteilen sehr verschieden, und zwar sind sie besonders im rechten Vorhof und an den Endstücken der Hohlvenen in ungeheuer großer Menge vorhanden. Sie anastomosieren in reichem Maße miteinander, erfassen die ganze Dicke der Herzwand und führen aus ihr alles venöse Blut ab. Im linken Vorhof ist dagegen ihre Zahl wesentlich kleiner als im rechten und ihr Wurzelgebiet

⁹ Unger: Z. Kreislaufforsch. 26, 865 (1934); 27, 56, 82 (1935).

erfaßt nicht die ganze Dicke der Wand. (Auf die von Unger in den Kammern erhobenen Befunde brauchen wir hier nicht einzugehen.) Am Schluß seiner Zusammenfassung sagt Unger: „Die morphologische Bedeutung und die Funktion der Thebesischen Venen und Sinusoide ist noch in keiner Weise geklärt“. Jedenfalls aber geht doch aus all diesen Tatsachen hervor, daß der rechte Vorhof verhältnismäßig arm an Arterien ist, dagegen reich an Thebesischen Venen, während die Verhältnisse beim linken Vorhof umgekehrt liegen.

Versuchsordnung.

Die Versuche sind ausschließlich an Hunden ausgeführt worden, die durch Morphin und Chloreton tief narkotisiert waren. Der Thorax wurde in der gewöhnlichen Weise geöffnet. In einem Teil der Versuche haben wir neben den Suspensionskurven vom rechten Vorhof und der rechten Kammer auch das Ekg. aufgenommen, und zwar haben wir vier unpolarisierbare Elektroden angelegt und außerdem die von Luisada¹⁰ neuerdings empfohlene Ösophagussonde eingeführt, um die Veränderungen der P-Zacke in verschiedenen Ableitungen kennenzulernen. Diese Versuche haben zwar zu interessanten Ergebnissen geführt, können aber noch nicht als abgeschlossen angesehen werden, so daß ich auf ihre Beschreibung hier nicht eingehe.

In anderen Versuchen haben wir auf das Ekg. verzichtet und lieber am Kymographion bei langsamerem Gang gearbeitet, um die Veränderungen übersichtlicher zu bekommen. Gleichzeitig wurde auch der Carötisdruck verzeichnet. Die Injektion erfolgte immer in die Jugularis.

Nach dem Versuch wurden die Herzen nach Spalteholz injiziert, und zwar von beiden Coronararterien aus, obwohl sich infolge der Anastomosen die Zweige der rechten Coronaria meist auch von links her füllen lassen. Die Aorta wurde oberhalb der Klappen quer durchschnitten, dann in das Ostium der rechten Arterie die von Hill und Rothberger verwendete, am Ende abgebogene Kanüle eingeführt, durch die auch ohne Festbinden die Arterie gut gefüllt werden kann.

Bei der linken Arterie mußte aber wegen des kurzen gemeinsamen Stammes anders verfahren werden. Es wurde eine feine Venenkanüle in den Ramus descendens nach oben zu eingebunden, dann jede Aortentasche und darüber die Aorta selbst mit vaselinbestrichener Watte ausgefüllt und die Aorta darüber abgebunden. Bei Injektion in den Ramus descendens aufwärts fand die Masse dann in der Aorta einen genügenden Widerstand, um rückläufig alle Äste der linken Coronaria zu füllen. Schon auf diese Weise ließ sich leicht feststellen, ob die Vorhöfe gut anämisiert worden waren, da kleinste etwa übersehene Gefäßchen sofort hervortraten. Nach

¹⁰ Luisada: Klin. Wschr. 1935, S. 160.

der Injektion wurden rechtes und linkes Herz mit Formalin gefüllt und für 24 Stunden in Formalin gelegt, wonach die Kammern unterhalb der *a-v*-Grenze abgeschnitten wurden.

Über die Folgen der Unterbindung der Vorhofarterien.

Gegenüber den zahllosen Arbeiten, die sich mit dem Verschuß der zu den Kammern gehörenden Coronararterien befassen, ist über die Folgen der Unterbindung der Vorhofarterien so gut wie nichts bekannt. In dem Buche von Hochrein¹¹ findet sich nichts darüber, in dem Buche von Condorelli¹² wird (S. 65) nur die Arbeit von B. Kisch eingehend besprochen. Kisch¹³ hatte an überlebenden Herzen von Kaninchen und Hunden (einmal auch an einem Kinderherzen) mit Hilfe der Suspensionsmethode die Folgen des Verschlusses der rechten und der linken Coronararterie auf die Vorhöfe untersucht. Er fand, daß bei Abklemmung einer Coronararterie die Kraft der Kontraktionen des gleichseitigen im Vergleich zu der des anderen Vorhofs deutlich abnimmt und sich gleich wieder erholt, wenn die Abklemmung aufgehoben wird. Mitunter, aber viel seltener als an den Kammern, wurde auch ein echter Alternans beobachtet. Kisch führt dieses seltene Vorkommen darauf zurück, daß die dünnwandigen Vorhöfe auch von ihrem Inhalt aus ernährt werden, die Störungen infolge der Abklemmung also nicht so hochgradig sind, wie unter denselben Versuchsbedingungen an den Kammern. Die normale Reizbildung in den Vorhöfen werde durch Abklemmung der linken Coronararterie nicht wesentlich beeinflußt, dagegen durch den Verschuß der rechten verlangsamt, während die heterotope gefördert werde. Über den Reizursprung kann jedoch aus den Kurven von Kisch infolge des Fehlens der Ekg.-Aufnahme, sowie der Kleinheit der mechanischen Ausschläge und der geringen Registriergeschwindigkeit nichts ausgesagt werden.

Die ersten, die eine Unterbindung der Vorhofarterien allein ausführten, scheinen Rothberger und Scherf¹⁴ gewesen zu sein. In dem Bestreben, die Wege zu ermitteln, welche die vom Sinusknoten über die Vorhöfe ausstrahlende Erregung einschlägt, wurden sie auf die zum Sinusknoten führenden Arterien aufmerksam, die durch die verschiedenen Muskelunterbindungen, welche die Erregungsausbreitung stören sollten, manchmal mitgefaßt wurden. Es wurde dann auch die isolierte Unterbindung dieser Arterien ausgeführt und es stellte sich heraus, daß nach Verschuß der (vorderen) Sinusknotenarterie und des im „Bachmann-Bündel“ verlaufenden Gefäßes sich meist sofort *a-v*-Rhythmus einstellt. Der Sinusknoten ist also gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich. Ich habe außer-

¹¹ Hochrein: Der Koronarkreislauf. Berlin 1932. — ¹² Condorelli: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Dresden 1932. — ¹³ Kisch, B.: Arch. klin. Med. **135**, S. 281, besonders S. 298 ff. (1921). — ¹⁴ Rothberger u. Scherf: Z. exper. Med. **53**, 806 (1926).

dem beobachtet, daß nach Unterbindung aller sichtbaren Arterien am rechten Vorhof dieser mehr oder weniger dilatiert wird und eine mehr zyanotische Färbung annimmt. Dies ist auch begreiflich; denn die normale Farbe des rechten Vorhofes stammt einerseits von dem durch die Wand durchscheinenden venösen Blut, andererseits von dem durch die Coronararterien fließenden arteriellen; die Farbe wird also mehr bläulich werden, wenn das Arterienblut abgeschaltet wird.

Die Vorhöfe schlagen aber auch bei Unterbindung aller Arterien weiter; die Frequenz ist entsprechend dem Reizursprung im $a-v$ -Knoten geringer und die Ausschläge sind kleiner. Diese Verkleinerung könnte als inotrope Abschwächung infolge der Ischämie der Vorhofmuskulatur aufgefaßt werden, es ist aber zu bedenken, daß Bouckaert¹⁵ bei normal durchbluteten Vorhöfen ebenfalls eine Verkleinerung der Ausschläge sah, als er durch Reizung des linken Accelerans einen $a-v$ -Rhythmus erzeugte. Es scheint demnach, als ob das Zusammenfallen der Vorhof- mit der Kammerkontraktion (Vorhoffropfung Wenckebach) durch Herstellung mehr isometrischer Kontraktionsbedingungen die Ausschläge verkleinern würde. Da ich diese Verkleinerung aber auch in Versuchen gesehen habe, wo immer noch ein positives, wenn auch etwas verkürztes Vorhoffkammerintervall vorhanden war, dürfte wohl auch die Ischämie eine Rolle spielen.

Während bei den Kammern nach Ligatur größerer Coronararterien sich immer Flimmern einstellt, ist dies bei den Vorhöfen nicht der Fall. Nun ist ja das Vorhofflimmern in Versuchen am Hundeherzen sehr launhaft, es kann ohne erkennbare Ursache auftreten und man kann nie wissen, wie lange es dauern wird. Jedenfalls aber kann ich sagen, daß das Vorhofflimmern keineswegs zu den regelmäßigen Folgen der Arterienunterbindung gehört, denn ich habe es unter 13 Versuchen nur zweimal auftreten gesehen.

Im Versuch vom 11. April 1935 trat Vorhofflimmern erst 35 Minuten nach der Gefäßunterbindung auf und hielt bis zum Schluß, daß ist durch $15\frac{1}{2}$ Minuten an; dann stellte sich infolge weiterer experimenteller Eingriffe Kammerflimmern ein. In diesem Versuch ist die Latenz von 35 Minuten doch auffallend lang.

Besser ist der andere Versuch (6. Mai 1935). Gleich nach Unterbindung rechts stellten sich Dilatation des rechten Vorhofes und Vorhofflimmern ein, welches 39 Minuten dauerte; dann $a-v$ -Rhythmus mit sehr geringer Frequenz. Schon nach $1\frac{1}{2}$ Minuten flimmerten die Vorhöfe wieder, aber nur für $2\frac{1}{2}$ Minuten. Dann wurde die Unterbindung links ausgeführt, worauf sich sofort wieder Vorhofflimmern einstellte, welches $5\frac{1}{2}$ Minuten dauerte und dann gleich wieder anfang. Dies ist jedenfalls auffallend. Es wäre ja begreiflich, wenn die Ischämie die Vorhöfe flimmerfähig machen würde und es ist von besonderer Bedeutung, daß dies nicht immer der Fall ist.

Jedenfalls können wir aus den Versuchen ersehen, daß die Vorhöfe auch ohne arterielle Blutzufuhr regelmäßig schlagen können, daß also der Verschluß aller Vorhofarterien die Herzfunktion nicht merklich beein-

¹⁵ Bouckaert: Z. exper. Med. 55, 35 (1927); Ann. Soc. Roy. Sc. med. et nat. Brux 47, 19 (1927).

trächtigen muß. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Venae Thebesii die Funktion der ausgeschalteten Arterien wenigstens zum Teil übernehmen. Wie sich rechter und linker Vorhof, die diesbezüglich so ungleich ausgestattet sind, unter diesen Bedingungen verhalten, muß noch untersucht werden.

Pharmakologische Untersuchung.

Es lag nun nahe, zu prüfen, wie sich die Vorhöfe, deren arterielle Blutzufuhr ausgeschaltet war, Giften gegenüber verhalten.

Ich habe vorläufig nur zwei Gifte untersucht, und zwar Acetylcholin und Adrenalin. Untersuchungen von Scherf¹⁶ zeigten, daß die Cholin-derivate bei mit Aconitin vergifteten Tieren die Reizbildung der höher gelegenen Zentren hemmen, die tertiären Zentren in der Kammer fördern. Eingehend wurde die Acetylcholinwirkung am Warmblüterherzen von Goldenberg und Rothberger¹⁷ untersucht. Es zeigte sich, daß nach Injektion kleinsten Acetylcholindosen eine prompte Abschwächung der Vorhofkontraktionen und eine typische Veränderung der *P*-Zacke des Ekg. eintritt; sie wird negativ, oft zwei-, drei- sogar vierphasig, zum Zeichen von intraaurikulären Leitungsstörungen. Bei größeren Dosen stellen sich *a-v*-Block, und schließlich bei Dosen über 0,5 mg Vorhofflimmern ein, wobei der Sinusrhythmus vorher nur wenig verlangsamt wird. An der Kammer ist eine Abschwächung der Kontraktionen nicht zu sehen, dagegen wird die Reizbildung im *a-v*-Knoten unterdrückt.

Der Einfluß von verschiedenen auf den Vagus einwirkenden Stoffen auf die Acetylcholinwirkung wurde von Pines¹⁸ untersucht, wobei sich gewisse Unterschiede zwischen der Vagus- und Acetylcholinwirkung ergaben.

Nach Unterbindung der Sinusknotenarterien tritt, wie Rothberger und Scherf³ gefunden haben, meist *a-v*-Rhythmus ein; es muß aber dabei der Sinusknoten die Fähigkeit der Reizbildung nicht ganz verloren haben, sondern es genügt, wenn er durch die Ischämie so weit geschädigt ist, daß der normal mit Blut versorgte *a-v*-Knoten vorankommen kann. Tatsächlich gelang es Rothberger und Scherf auch manchmal, durch lokale Erwärmung des Sinusknotens den Sinusrhythmus vorübergehend wieder herzustellen. Es war daher in meinen Versuchen darauf zu achten, ob dies auch nach Injektion von Adrenalin geschehe, wobei daran zu denken ist, daß infolge der Steigerung des Aortendruckes vielleicht kleine Anastomosen geöffnet werden, die den Sinusknoten für die Dauer der Drucksteigerung besser mit Blut versorgen und daher vorübergehend aktiv werden lassen; daneben war zu untersuchen, ob Adrenalin auch bei abgebundenen Gefäßen die bekannte positiv inotrope Wirkung ausüben werde.

¹⁶ Scherf: Z. exper. Med. 65, 255 (1929). — ¹⁷ Goldenberg u. Rothberger: Z. exper. Med. 94, 151 (1934). — ¹⁸ Pines: Arch. int. de Pharm. et Ther. 49, 91 (1934).

Ergebnisse.

Die Ergebnisse lassen sich an Hand eines Versuches und der Abb. 3 und 4 kurz darstellen.

Versuch vom 6. VI. 1935, Hund $17\frac{1}{2}$ kg, Vagi durchschnitten, Corotisdruk 40 mm Hg.

In den Abbildungen sind von oben nach unten zu sehen: Kontraktionskurve des rechten Vorhofes, Zeitschreibung (mit Wechselstrom betriebenes Signal, 107 Schwingungen je Sekunde), Kontraktionskurve der rechten Kammer, Corotisdruk, Markierung, Zeit in Sekunden.

Abb. 3 a zeigt bei raschem Gang ein A_s — V_s -Intervall von $\frac{13 \times 107}{100} = 0,14$ Sek. Frequenz 115.

Abb. 3 b: Frequenz 126. Durch 20 und 10 γ Acetylcholin werden die Vorhofausschläge stark verkleinert, und zwar dauert diese Abschwächung bei 20 γ deutlich länger. Geringe Drucksenkung. Auf 0,01 ccm der gewöhnlichen Adrenalinlösung (1 : 1000) stellt sich Beschleunigung ein, nebst starker und andauernder Vergrößerung der Vorhofausschläge und Drucksteigerung.

Die Präparation ergab in diesem Falle eine schöne Sinusknotenarterie, je ein kleines Gefäß weiter vorn und an der medialen Fläche des rechten Herzohres und links einen vom Ramus circumflexus abgehenden stärkeren, nach rechts herüberziehenden Ast.

8 Minuten nach Unterbindung dieser Gefäße wurde die Kurve Abb. 3 c aufgenommen. Man sieht zunächst, daß die Vorhofausschläge viel kleiner geworden sind. Dies könnte nun, wie oben erwähnt, einfach Folge der Vorhofpfropfung sein.

Tatsächlich geht zwar in der Kurve Abb. 3 c die A_s noch der V_s voran, aber der Abstand ist auf $\frac{5,5 \times 107}{100} = 0,06$ Sekunden zurückgegangen; es besteht also offenbar ein sogenannter oberer Knotenrhythmus, die Frequenz ist entsprechend der geringeren Reizbildungsfähigkeit des $a-v$ -Knotens auf 78 gesunken.

Abb. 4 a. Nun sind 10 γ Acetylcholin ganz unwirksam, 20 γ zeigen eine eben merkbare und erst 40 γ eine deutliche Verkleinerung, die aber an die Wirkung der kleineren Dosen vor der Unterbindung bei weitem nicht heranreicht.

Abb. 4 b. Adrenalin hat in derselben Dosis wie anfangs zwar noch eine deutliche, aber doch geringere Wirkung. Als diese abgeklungen war, wurde dieselbe Menge noch einmal eingespritzt, um festzustellen, ob während der Adrenalinwirkung der Sinusrhythmus zurückgekehrt war. Dies ist aber, wie Abb. 4 c zeigt, nicht der Fall: Vorhof und Kammer kontrahieren sich fast gleichzeitig.

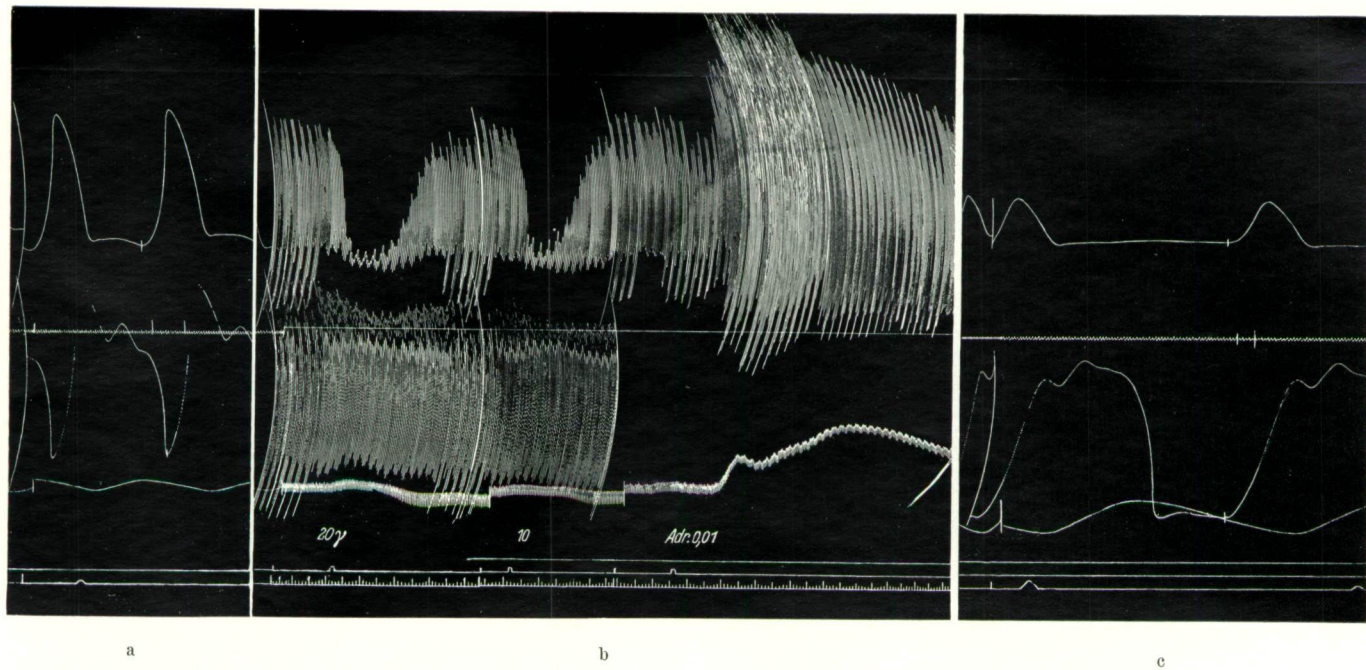


Abb. 3. Versuch vom 6. VI. 1935. Suspensionskurven vom rechten Vorhof und rechtem Ventrikel, Carotisdruck, Zeit mit Wechselstrom (107/100 Sek. zwischen den Suspensionskurven) und in Sekunden (unten). a) Normale *a-v*-Sukzession. b) Wirkung von 20 und 10 γ Acetylcholin und von 0,01 cem Adrenalin. c) *a-v*-Rhythmus 8 Minuten nach Unterbindung der Vorhofarterien. *a-v*-Intervall stark verkürzt, aber noch positiv.

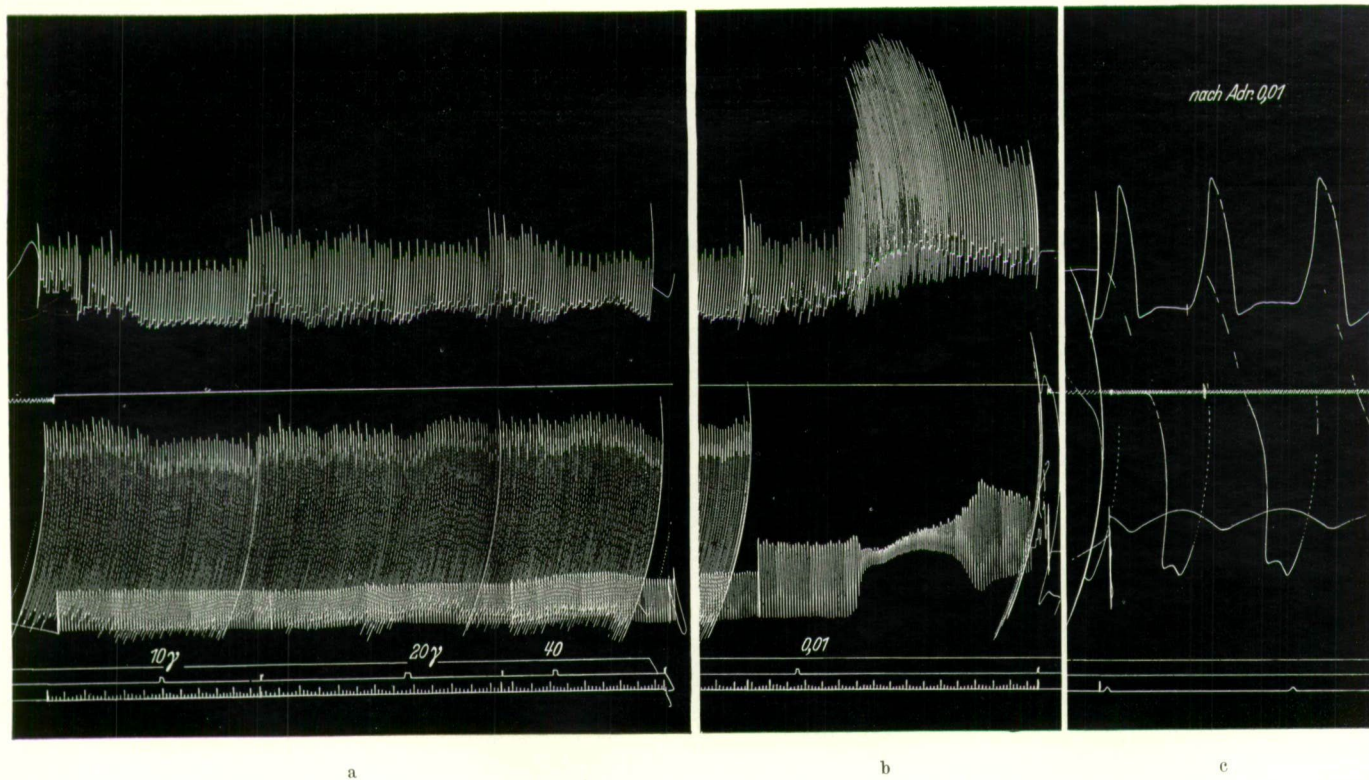


Abb. 4. Derselbe Versuch. a) Wirkung von 10,20 und 40 γ Acetylcholin bei abgebundenen Vorhofarterien. b) Wirkung von 0,01 ccm Adrenalin. c) Nach neuerlicher Injektion derselben Adrenalinmenge schlagen Vorhof und Kammer fast gleichzeitig. Keine Wiederherstellung des Sinusrhythmus.

Nach Schluß des Versuches zeigte die Injektion eine vollständige Füllung der Kammerarterien; die Vorhofarterien waren gut sichtbar aber vollkommen leer; nur an der medialen Fläche des rechten Vorhofes füllte sich ein feines Gefäß mit einem kleinen Verbreitungsgebiet.

Dieser Versuch zeigt in Übereinstimmung mit den anderen, daß die anämisierten Vorhöfe auf Acetylcholin viel schwächer ansprechen, während der Unterschied bei Adrenalin zwar auch deutlich, aber viel weniger ausgesprochen ist. Immerhin ist doch eine Giftaufnahme vom Endocard aus anzunehmen, wobei vielleicht die besonders im rechten Vorhof zahlreichen venae Thebesii (Unger) eine Rolle spielen.

Man könnte geneigt sein, die Abschwächung der Azetylcholinwirkung einfach auf die nach der Unterbindung eintretende Verkleinerung der Ausschläge zurückzuführen, weil eine negativ inotrope Wirkung dann weniger zum Ausdruck kommen wird. Dies ist aber sicher nicht ausschlaggebend, da ja auch die Adrenalinwirkung abgeschwächt ist und das Ausmaß der Abschwächung der Azetylcholinwirkung damit nicht erklärt wird.

Nun haben zwar Goldenberg und Rothberger¹⁷ Azetylcholin auch am Vorhofstreifen des Kaninchenherzens wirksam gefunden, und zwar 10—20 γ deutlich, in einzelnen Versuchen sogar 0,5—1 γ etwas negativ inotrop, aber am blutdurchströmten Herzen von Katzen und Kaninchen erzeugten schon 2—5 γ eine deutliche Verkleinerung der Vorhofausschläge; nach 10 γ traten bereits Vorhofflimmern und kompletter Block ein. Auch hier ist also die viel stärkere Wirkung an dem in situ schlagenden Herzen erkennbar, obwohl der Vorhofstreifen nicht in Blut, sondern in TyrodLösung schlug und der Azetylcholinverdünnung von 2—4 Millionen dauernd ausgesetzt war. (Am Froschherzen ist nach Dale¹⁹ schon eine Verdünnung von 1 : 1000 Millionen wirksam.)

Wenn aber auch grundsätzlich eine Giftaufnahme durch das Endocard anzunehmen ist, so wird doch die Besonderheit der einzelnen Herzteile dabei eine Rolle spielen, da nach den Untersuchungen von Unger die venae Thebesii sehr ungleich verteilt sind. Man darf also das, was hier für den rechten Vorhof gefunden wurde, nicht ohne weiteres auf das ganze Herz übertragen.

Es soll auch gar nicht behauptet werden, daß eine intracardiale Injektion beim stillstehenden Herzen Erfolg haben müsse, da wir die Bedeutung der Kontraktion noch nicht übersehen können (die Vorhöfe schlugen in meinen Versuchen ja weiter).

In den Versuchen, wo wir das Ekg. aufnahmen, zeigte sich zwar in Übereinstimmung mit Rothberger und Scherf, daß die *P*-Zacke nach Unterbindung der Gefäße infolge der Verschiebung des Reizursprunges ihre Form und selbst ihre Richtung ändert, daß aber eine weitere Veränderung nach Acetylcholin kein feineres Reagens darstellt, als die Höhe der Vorhofkontraktionen, so daß mit dieser Methode kein weiterer Einblick gewonnen werden konnte.

¹⁹ Dale: J. of Pharm. 6, 147 (1914).

Zusammenfassung.

1. Nach Beschreibung des Verlaufs der Vorhofarterien beim Hundeherzen wird über Versuche berichtet, wo diese am schlagenden Herzen unterbunden wurden. Es zeigte sich daraufhin neben Verschiebung des Erregungsursprunges gegen den $a-v$ -Knoten Dilatation, Zyanose und Verkleinerung der Ausschläge, doch schlagen die Vorhöfe weiter und können daher ihren Bedarf zur Not auch aus dem Inhalt decken; die Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe ist also gegen Sauerstoffmangel viel weniger empfindlich als der Sinusknoten. Zum Unterschied von den Kammern gehört Flimmern keineswegs zu den regelmäßigen Folgen der Ischämie.

2. An den Vorhöfen, deren Arterien unterbunden sind, ist die Wirkung von Acetylcholin stark abgeschwächt; bei Adrenalin ist der Unterschied viel geringer. Es geht daraus hervor, daß Gifte auch vom Endocard aus, bzw. auf dem Wege der venae Thebesii auf die Vorhofmuskulatur wirken können.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Rothberger für die Überlassung des Themas, sowie für Rat und Hilfe bei Ausführung der Versuche meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Nachtrag zur Korrektur.

In einer eben erschienenen Arbeit (Klin. Wschr. 1935/II. 1397) teilt Iwasaki mit, daß Adrenalin am sterbenden Menschenherzen nicht nur bei Kammerflimmern und Kammerwühlen wirkt, sondern sogar 16 Minuten nach vollständigem Aufhören der Aktionsströme des Herzens von neuem Kammerwühlen auslösen kann. Daraus geht, wenn nicht der Einstich selbst schon gewirkt hat, hervor, daß auch an den vollkommen stillstehenden Kammern Adrenalin vom Endocard aus aufgenommen werden kann.
