

Über die Wirkung des Pituitrins und β -Imidazoläthylamins (Histamins) auf die Herzaktion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Wladimir Einis.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1913

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Freiburg i. Br.**

Dekan: Geh. Hofrat Prof. Dr. Hoche.

Referent: Prof. Dr. Morawitz.

ISBN 978-3-662-22906-4 ISBN 978-3-662-24848-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-24848-5

1. Einleitung.

Die Anwendung des Pituitrins in der geburtshilflichen Praxis und die damit erzielten Erfolge haben in den weitesten Kreisen großes Interesse erweckt. Aber erst in der letzten Zeit sind einige interessante und wertvolle Publikationen erschienen, die über das Gebiet der reinen Empirie hinausgehen und sich mit den Ergebnissen der experimentellen Erforschung des Wirkungsmechanismus des Pituitrins auf den Zirkulationsapparat befassen.

Die Wirkung des Pituitrins auf die glatte Muskulatur ist längst bekannt. Ebenso weiß man, daß das Pituitrin den Blutdruck in mäßigem Grade erhöht. Betreffs des Mechanismus dieser Blutdruckerhöhung ist eine vollständige Einigkeit noch nicht erzielt worden, insofern, als es sich aus den bisherigen Beobachtungen nicht mit Sicherheit ersehen läßt, wie weit Herzwirkung, wie weit Wirkungen auf das Gefäßsystem für die cardiovasculären Veränderungen nach Pituitrininjektionen in Betracht kommen.

Pankow ist bei Blutdruckversuchen am Kaninchen zu der Überzeugung gekommen, daß „der als erste Folge der Injektion eintretende rasche Abfall des Blutdruckes Folge einer Herzwirkung ist, denn er erfolgt unter Herzstillstand bzw. stärkster Herzverlangsamung“¹⁾.

Es ist bekannt, daß der normale Herzrhythmus unter Pituitrinwirkung gewisse Veränderungen erleidet. So nimmt z. B. de Boni²⁾ an, daß die Herztätigkeit beim Frosch unter Pituitrinwirkung verlangsamt und verstärkt wird. Rabe³⁾ hat aber bei Versuchen am isolierten

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 147.

²⁾ Folia serologica 7, H. 3, 1911.

³⁾ Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 11, H. 2.

Katzenherzen eine Verstärkung der Herztätigkeit unter Ansteigen der Pulszahl beobachtet.

Da Rabe seine Untersuchungen am isolierten Herzen zu anderen Zwecken ausführte, um nämlich die Durchströmung der Coronargefäße unter Pituitrinwirkung zu prüfen, und da er die Wirkung auf die Herztätigkeit nur nebenbei erwähnt, schien es uns erwünscht, ähnliche Untersuchungen im möglichst ausgedehnten Umfange am isolierten Frosch- wie Warmblüterherzen durchzuführen.

Im Anschluß an die Arbeit von Fühner¹⁾ haben wir versucht, auch die Wirkung des β -Imidazoläthylamin in gleicher Weise zu prüfen und die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen zu vergleichen. Nach Fühner soll nämlich β -Imidazoläthylamin eine dem Pituitrin ähnliche Wirkung auf die Herzaktion ausüben.

Unsere Versuche beschäftigen sich hauptsächlich mit der Prüfung der Frequenz der Herztätigkeit unter Pituitrindarreichung. Daneben haben wir auch versucht, ein Maß für die Größe der systolischen Zusammenziehungen zu erhalten.

Über das Wesen der Pituitrinwirkung auf das Herz ist noch nichts Näheres bekannt.

Es wird nämlich behauptet, daß die Pituitrinwirkung eine Vaguswirkung ist (Cyon). Aber Pankow konnte diese Annahme, soweit sie sich auf die Blutdrucksteigerung bezieht, bereits widerlegen; denn nach Durchschneidung beider Vagi erhielt er genau dieselbe Pituitrinkurve wie vorher. Da er aber die Blutdrucksteigerung als Folge einer Herzwirkung ansieht, so ist dabei wahrscheinlich das Herz auf andere Weise beeinflußt worden. Es liegt nach Pankow der Gedanke nahe, daß diese Wirkung eine „direkte Herzwirkung“ ist. Das würde gut mit den von Houssay²⁾ für die isolierten Organe mit glatter Muskulatur erhaltenen Resultaten übereinstimmen, der die Wirkung des Pituitrins auch als direkt peripher betrachtet. Und gerade aus diesem Grunde scheinen uns Versuche am isolierten Herzen von großer Wichtigkeit zu sein, weil wir bei dieser Versuchsanordnung die obenerwähnte Wirkungsmöglichkeit (Vaguswirkung) von vornherein ausschalten.

2. Pituitrinwirkung am isolierten Froschherzen.

Als Hypophysenextrakt benutzen wir stets das Pituitrin von Parke Davis & Co.

Die Versuchsanordnung am Froschherzen ist von Fühner³⁾ beschrieben worden. Wir dürfen uns deswegen, was die technische Seite

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16.

²⁾ Houssay, La presse medicale 1912, Nr. 37.

³⁾ Fühner, Nachweis der Gifte auf dem biologischen Wege. In Abderhalden, Biochem. Arbeitsmethoden IV.

anbetrifft, kurz fassen. Das Froschherz mit eingebundener Kanüle nach Straub wird in eine feuchte Kammer gebracht. Die Registrierung der Herzstätigkeit erfolgt nach der Suspensionsmethode auf der Marey-schen Trommel. Die Kanüle ist bis zu einem Drittel mit Ringer-Lösung gefüllt. Durch die Ringer-Lösung perlt fortwährend Sauerstoff. Die Straubsche Kanüle erlaubt uns, mit annähernd konstantem Druck zu arbeiten. Wir benutzen tropfenweise das zehnfach verdünnte Pituitrin (0,1 Pituitrin zu 0,9 Ringer).

Die Beimengung von Chloreton (tertiärer Trichlorbutylalkohol, ein Kondensationsprodukt von Aceton und Chloroform) zum Pituitrin von Parke Davis & Co. ist bedeutungslos, denn reine Lösung von 0,5⁰/₀ Chloreton bleibt in dieser Verdünnung (1:10) unwirksam, wie einige Versuche zeigten. Es wurde die zehnfache Verdünnung gewählt, da bei den größeren Konzentrationen sofort die toxische Wirkung des Pituitrins auf das Herz bemerkbar wurde. Wir fingen mit ganz geringen Dosen an, um die untere Grenze der noch wirkenden Mengen zu bestimmen.

Zunächst konnten wir feststellen, daß auf eine einmalige Einführung eines Tropfens verdünnter Lösung (Pituitrin 0,1, Ringer 0,9) das Herz entweder gar nicht oder mit einer geringen Frequenzsteigerung reagierte, daß dagegen mehrfache Wiederholungen der gleichen Dosis stets eine Herabsetzung der Frequenz zur Folge hatten; dabei ist zu bemerken, daß manchmal eine Angewöhnung des Herzens zu konstatieren war; denn öfters blieb die Reaktion auf die zweitfolgende Einführung der gleich großen Dosis aus.

Ein gutes Beispiel der Frequenzherabsetzung durch Pituitrin zeigt die beiliegende Kurve Nr. 1, wo die Zahl der Contractionen in der Minute von 43 auf 34 sank, also Frequenzabnahme von ca. 20⁰/₀. Die Wirkung tritt meistens in 20 bis 30 Sekunden nach der Einführung ein und hält 3 bis 5 Minuten lang an, um dann dem anfänglichen Herzrhythmus Platz zu machen. Die Vergrößerung der Ausschläge ist sehr gering. Eine nennenswerte Verstärkung der Systolen ist also am gut schlagenden Froschherzen nach Darreichung von Pituitrin nicht nachweisbar.

Eine einmalige Einführung von 2 Tropfen der gleichen Lösung ruft eine etwas stärkere Herabsetzung der Frequenz hervor, während mehrmals wiederholte Einführung von mehr

als 3 bis 7 Tropfen Pituitrinlösung das Herz zum Stillstand bringt.

Es ist interessant, festzustellen, auf welche Weise diese Frequenzverlangsamung zustande kommt. Manchmal zeigen die ver-



Fig. 1 (Kurve Nr. 1, Frosch). Pituitrin 0,1 + Ringer 0,9 1 Tropfen.
Frequenz: vor ⁴³
nach ³⁴

Frequenzabnahme ca. 20%, geringe Steigerung der Contractionshöhe.

längerten Herzpausen einen direkten Übergang in mehr oder weniger lang dauernde Stillstände. Die letzteren traten öfters auch sofort nach der Injektion auf. Auch Gruppenbildungen kommen im Laufe der Pituitrinwirkung nicht selten vor. So konnten wir in einem Falle auf die wiederholte Einführung von 1 bis 3 Tropfen Pituitrinlösung Bigemini, Trigemini usf. beobachten. Dabei traten Stillstände, oder richtiger sehr lange Pausen sofort nach der Injektion auf, infolgedessen sank die Anfangsfrequenz fast auf die Hälfte herab.

Ob diese Herabsetzung der Frequenz durch Hemmung der Reizleitung oder durch Hemmung der Reizbildung zustande kommt, können wir nicht sicher entscheiden. Am kräftig schlagenden Froschherzen konnten wir niemals eine Überleitungsstörung, auch nicht durch große Pituitrindosen, erzielen. Dagegen trat in zwei Fällen, beim schwachschlagenden Froschherzen eine Störung der Überleitung auf. Ob diese infolge der Pituitrinwirkung selbst aufgetreten ist, oder ob daran anderweitige Schädigungen

des Reizleitungssystems schuld sind, läßt sich vorläufig nicht sicher entscheiden. In Säugetierversuchen sahen wir auch niemals Überleitungsstörungen auftreten, die wir sicher der Wirkung des Präparates zuschreiben könnten.

Von 5 Tropfen ab zeigte das Pituitrin eine schädliche Beeinflussung der Herztätigkeit, da nach wiederholten Einführungen der genannten Dosen die Contractionen immer kleiner und kleiner wurden: es traten immer längere Pausen auf, und schließlich blieb das Herz diastolisch stillstehen.

Es ist noch zu bemerken, daß an einem schlecht schlagenden und geschädigten Herzen eine positive Beeinflussung der Contractionen im Sinne der Vergrößerung derselben und eine Verstärkung der Herztätigkeit, sowie eine Ausgleichung der durch die Schädigung hervorgerufenen Arrhythmien deutlicher zutage trat. Das hat uns veranlaßt, die Wirkung des Präparates am absichtlich geschädigten Herzen zu prüfen. Es wurde versucht, ein stillstehendes Froschherz durch Pituitrin wieder in Gang zu bringen. Der Stillstand wurde in der Weise hervorgerufen, daß wir ein isoliertes Froschherz eine Zeitlang in einer feuchten Kammer mit eingebundener Kanüle, ohne Sauerstoffzufuhr, schlagen ließen. Nach 1 Stunde trat vollständiger Stillstand ein; Sauerstoffzufuhr brachte das Herz nicht mehr zum Schlagen. Auch mechanische Reize waren nur noch von sehr schwacher Wirkung. Nur sehr intensive Reize konnten höchstens eine schwache Contraction hervorbringen. Nun versuchten wir, die Herzaktion mit Pituitrin wieder auszulösen. Auf die zweimalige Einführung von je 1 Tropfen verdünnter Pituitrinlösung antwortete das Herz mit einer Gruppe von rasch aufeinander folgenden Contractionen (Kurve Nr. 2). Dann trat wieder ein länger dauernder Stillstand ein, in dem die Einführung von Pituitrin wiederholt wurde. Auf die zweite Einführung des Präparates reagierte das Herz genau so wie auf die erste. E konnte diese Wirkung noch in einer Reihe von Versuchen beobachtet werden.

Auf Grund dieser Versuche können wir folgendes sagen:

Das Pituitrin besitzt schon in kleinen Konzentrationen eine charakteristische Wirkung auf das isolierte Froschherz, die sich besonders markant und deutlich am geschädigten Herzen nachweisen läßt. Diese Beobachtungen bestätigen die Versuche von V. de Boni¹⁾.

¹⁾ l. c.

Wir fassen die Versuchsergebnisse zusammen:
Eine einmalige Einführung eines Tropfens einer zehnfach verdünnten Lösung des Pituitrins Parke Davis

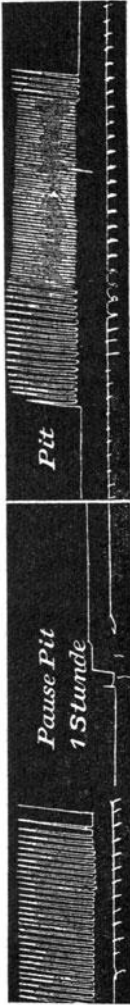


Fig. 2 (Kurve Nr. 2, Frosch). Wiedereinsetzen der Herzaktion nach Stillstand durch Sauerstoffmangel mit einer Frequenz von 27; plötzlicher Sprung auf 54, dann sprunghaft wieder 27. Hierauf Stillstand. Pituitrin 0,1 + Ringer 0,9 2mal 1 Tropfen.

& Co. beeinflusst die Herztätigkeit nur wenig. Dagegen wurde bei wiederholten Einführungen oder bei größeren Dosen eine beträchtliche Herabsetzung der Frequenz und eine Vergrößerung der Ausschläge um 10% konstatiert. Dabei ist noch zu bemerken, daß öfters sofort nach der Injektion ein mehr oder weniger langdauernder Stillstand eintrat. Eine Angewöhnung des Froschherzens an das Pituitrin wird nur ab und zu beobachtet.

Das stillstehende Froschherz kann durch Pituitrin vorübergehend wieder zum Schlagen gebracht werden, auch wenn Sauerstoffzufuhr und mechanische Reize es nicht mehr vermögen.

3. Die Wirkung des β -Imidazoläthylamin auf das isolierte Froschherz.

Die Technik bei diesen Experimenten war dieselbe wie in der vorhergehenden Reihe. Wir benutzten ein Präparat, das wir der Liebenswürdigkeit von Prof. Windaus verdanken. Um die wirksame Konzentration des β -Imidazoläthylamins zu bestimmen, wurden verschiedene Verdünnungen hergestellt, und zwar 1. 1:1000; 2. 1:10000; 3. 1:100000. Wir benutzten diese Lösungen stets tropfenweise. Schon nach Einführung von β -Imidazoläthylamin in einer Konzentration von 1:100000 konnte eine geringe Herabsetzung der Frequenz beobachtet werden. Bei größeren Dosen wurde eine etwas stärker ausgeprägte Ver-

langsamung der Frequenz festgestellt. Die Größe der Contractionen blieb dabei unverändert. Die Wirkung trat ungefähr in 40 bis 50 Sekunden nach Einführung des β -Imidazoläthylamins ein und hielt manchmal sehr lange an. Nach wiederholten Einführungen von β -Imidazoläthylamin in einer Konzentration von 1:10000 und 1:1000 kam es stets zu periodischen Stillständen des Herzens und Gruppenbildungen. Diese Gruppen zeigen bisweilen die Eigentümlichkeit, daß die Systolen allmählich an Größe zunehmen, und daß mit der Vergrößerung der Contractionen die Frequenz des Herzens bisweilen rasch zunimmt.

Ähnliche Gruppenbildungen sind auch bei anderweitigen Herzschädigungen beschrieben worden (Lucianische Gruppen¹).

Jede Gruppe besteht aus 8 bis 10 Contractionen. Die sehr schnell erfolgende Diastole bedingt das Auftreten von Schleuderkurven. Es scheint, als ob die diastolische Erschlaffung der Herzmuskulatur vollständiger wäre und die Diastole etwas schneller erfolgte als im Anfange. Am deutlichsten treten diese Phänomene in der Kurve Nr. 3 zutage.

Von dem Vorhergesagten ausgehend, können wir die β -Imidazoläthylaminwirkung auf das isolierte Froschherz folgendermaßen definieren:

Die niedrigen Konzentrationen (1:100000) des genannten Präparates rufen eine Herabsetzung der Frequenz und eine sehr geringe Verstärkung der Contractionen hervor. Höhere Konzentrationen (von 1:10000 ab) bedingen periodische Herzstillstände und Gruppenbildung. Die Diastole wird in dem Sinne beeinflußt, daß sie rascher erfolgt.

4. Pituitrinwirkung am isolierten Säugetierherzen.

Es wurden zwei Serien von Versuchen angestellt. Für die erste Versuchsreihe diente ein Langendorffscher Apparat (Modifikation von W. Trendelenburg). Zur Speisung des Herzens wurde stets Ringer-Lösung benutzt.

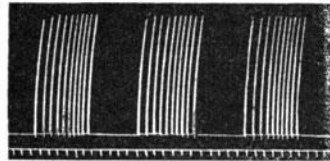


Fig. 3 (Kurve Nr. 3, Frosch).
 β -Imidazoläthylamin 1:10000
1 Tropfen.
Charakterist. Gruppenbildung.

¹) Frank, Zeitschr. f. Biol. 35, 978, 1897 oder 38, 300, 1900.

Für die zweite Versuchsreihe benutzten wir eine Vereinfachung des Langendorffschen Apparates, der in der hiesigen Poliklinik gebraucht wird. Im Prinzip sind beide Apparate gleich. Nur ist die Handhabung des letzteren einfacher und bequemer. Auch ist man von Druckschwankungen weniger abhängig und kann mit viel geringeren Mengen Durchströmungsflüssigkeit arbeiten.

Bei den Versuchen der zweiten Serie haben wir zur Speisung des Herzens mit Hirudin ungerinnbar gemachtes Blut verwendet, indem wir dem Versuchstiere vor der Entnahme des Blutes in die V. jugularis 0,1 g Hirudin injizierten.

Im übrigen ist die Technik der beiden Versuchsreihen vollständig gleich. In der ersten Serie benutzten wir Katzen- und Kaninchenherzen, in der zweiten ausschließlich Kaninchenherzen.

a) Serie I. Speisung des Herzens mit Ringer-Lösung.

Das Herz wurde mit Ringer-Lösung ohne Zusatz von defibriniertem Blut gespeiet. In einigen Versuchen haben wir nach dem Zusatz des Blutes stets eine mehr oder weniger erhebliche Beeinträchtigung der Herzaktion konstatiert. Für Temperaturkonstanz und Druckausgleich während des Versuches wurde gesorgt.

Wir fingen wiederum mit Pituitrin an und benutzten das gleiche Präparat von Parke Davis & Co. in Ampullen zu 0,5 und 1,0 ccm.

Nachdem eine gewisse konstante Temperatur von 37° bis 40° erreicht war, injizierten wir in den Verbindungsschlauch zwischen dem Herzen und dem zur künstlichen Speisung dienenden System eine bestimmte Quantität von unverdünntem Pituitrin. Zuerst spritzten wir auf einmal eine ganze Ampulle, d. h. 0,5 ccm, ein. Unmittelbar nach der Injektion nahm die Höhe der Contractionen sehr schnell ab, um sich dann wieder allmählich der Ausgangsgröße zu nähern und diese sogar zu überschreiten.

Kaninchen- und Katzenherzen verhalten sich in dieser Beziehung etwas verschieden. Die Wirkung des Pituitrins auf das überlebende Katzenherz ist am besten aus der Tabelle I zu ersehen.

Tabelle I.

Katze.

Pituitrin 0,5 ccm. Druck 110 bis 100 mm Hg. Temp. 35 bis 34°.

Nach Sekunden	Frequenz in 1 Minute		Contractionshöhe		Bemerkungen
	Vorhof	Kammer	Vorhof mm	Kammer mm	
	78	78	0,8	0,2	
Injektion					
42	60	60	0,3	?	} Viel kleiner, schwer meßbar
65	78	78	0,5	0,1?	
119	90	90	1,0	0,7	
185	96	96	0,8	1,0	

Erst tritt eine Herabsetzung der Frequenz ein mit parallelgewandter Verkleinerung der Ausschläge, dann steigt die Zahl der Contraktionen in der Minute beträchtlich; ebenso nehmen die Ausschläge an Größe zu. In 3 oder 4 Versuchen wird die Anfangsgröße überschritten. Zum Schluß bleibt eine beträchtliche Frequenzsteigerung und geringe Erhöhung der Ausschläge bestehen.

Im ganzen ist die Wirkung des Pituitrins auf das Katzenherz etwas intensiver als auf das Kaninchenherz (Ringer-speisung). So beträgt die Zunahme der Contraktionen in der Minute bei der Katze ca. 16 bis 18; beim Kaninchen dagegen beträgt die Zunahme selten mehr als 10 in der Minute.

Je kleiner die Dosen waren, desto geringer wurde die Abflachung der Kurve unmittelbar nach der Injektion, und umgekehrt. Je größer die Dosen waren, desto stärker war auch die Abflachung der Kurve. Die Contraktionen waren nicht mehr meßbar. Die Wirkung von größeren Dosen als 0,1 ccm unterscheidet sich nicht von der oben beschriebenen. Nur von 0,5 ccm ab wird eine schädliche Beeinflussung der Herztätigkeit bemerkbar, und auch dann nur bei mehrfach wiederholten Injektionen. Dabei ist das Kaninchenherz empfindlicher als das der Katze.

Bei einmaliger Injektion wird sogar die Menge von 1 ccm gut vertragen. Die Beeinträchtigung der Herzaktion besteht im Auftreten von mehr oder weniger langdauernden Stillständen und in Verkleinerung der Contractionshöhe. Die dabei beobachtete Herabsetzung der Frequenz ist als Schädigung der

Herzaktion zu betrachten; die Contractionen werden dabei schwächer und schwächer. Das Herz erholt sich selten wieder.

Pituitrin wirkt also auf das isolierte Säugetierherz (Kaninchen, Katze) in dem Sinne, daß es eine Frequenzsteigerung herbeiführt — am ausgesprochensten bei der Katze — und die Herztätigkeit verstärkt. Die Systolen werden kräftiger.

Wir möchten noch hervorheben, daß die stimulierende Wirkung des Präparates am geschädigten Herzen deutlicher zutage tritt. So konnten wir ein sehr schlecht schlagendes Kaninchenherz mit 0,5 ccm wieder, wenn auch nur vorübergehend, zu einer besseren Aktion bringen.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß die Chloretonbeimengung zu dem Pituitrin von Parke Davis & Co. uns veranlaßte, einige Kontrollversuche anzustellen, um die Wirkung einer $\frac{1}{2}\%$ igen Lösung von Chloreton (Trichlorbutylalkohol) auf die Herzaktion genauer zu prüfen. Es stellte sich dabei folgendes heraus:

Wiederholte Injektionen von 0,5 ccm einer $\frac{1}{2}\%$ igen Lösung von Chloreton beeinflussen nur die Größe der Contractionen im negativen Sinne, dabei lassen sie die ursprüngliche Herzfrequenz, abgesehen von der im Anfang der Kurve während der Verkleinerung der Ausschläge vorkommenden minimalen Steigerung der Frequenz, vollständig unverändert. Nur nach wiederholter Einspritzung von sehr großen Dosen, die in den mit Pituitrin ausgeführten Versuchen nicht in Betracht kommen, wurde eine Verlangsamung der Herztätigkeit mit Stillständen konstatiert. Die für Pituitrin typische Frequenzsteigerung konnte in den Chloretonversuchen nie in der gleichen Form beobachtet werden. Ebenso fehlte bei Chloreton jede Vergrößerung der Ausschläge.

b) Serie II. Speisung des Herzens mit Hirudinblut.

In den Versuchen dieser Serie, bei denen das Herz im allgemeinen viel kräftiger schlug als bei den Versuchen mit Ringer-Lösung, treten die schon oben angedeuteten Hauptmomente der Pituitrinwirkung noch deutlicher zutage. Die Frequenzschwankungen werden etwas größer, aber die Art der Wirkung bleibt prinzipiell unverändert. Ebenso wie vorher kommt es ungefähr 3 bis 4 Sekunden nach der Injektion zu

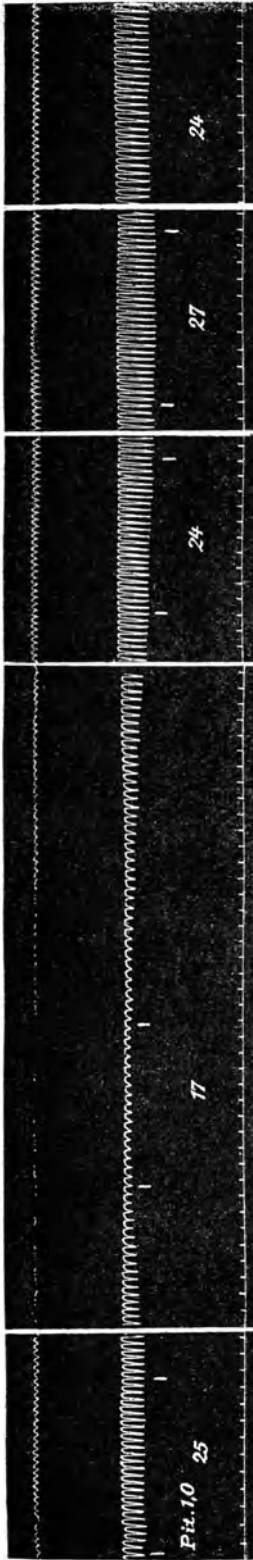


Fig. 4 (Kurve Nr. 4, Serie II, Kaninchen). Pit. 1,0 cem.

Frequenz
150

← Pituitrin

102

144

162

144

2,0 "

9,0 "

10,0 "

9,0 "

Contractionshöhe
6 mm

Ergebnis: Erst eine Verlangsamung der Herzaktion mit beträchtlicher Verkleinerung der Contractionshöhe, dann Vermehrung der Frequenz um ca. 12% und Vergrößerung der Contractionshöhe fast auf 50%—60%.

einer fortschreitenden Verkleinerung der Systolen. Nur die Abnahme der Frequenz wird viel ausgeprägter. Dann, wenn eine gewisse Herabsetzung der Frequenz erreicht ist, steigt diese wieder. Ihr parallel vergrößern sich allmählich auch die Contractionen. Dabei aber ist die Vergrößerung der Contractionen in den Kurven dieser Serie viel stärker ausgeprägt; so z. B. in der Kurve Nr. 4, Serie II. Die Zunahme der Frequenz beträgt hier 12,5⁰/₀, die Zunahme der Contractionshöhe 50⁰/₀, was eine recht intensive Wirkung bedeutet. Somit tritt bei den Versuchen der zweiten Serie die stimulierende Wirkung des Präparates noch deutlicher zutage. Die Dosen blieben dieselben wie in Serie I (0,5 bis 1,0 ccm). Auch in dieser Versuchsreihe bemühten wir uns festzustellen, wie weit eine Chloretonwirkung in Betracht kommt, indem wir noch einige Chloretonkurven aufnahmen und sie mit Pituitrin Parke Davis & Co., d. h. mit Pituitrin selbst + Chloretonkurven, verglichen.

Es stellte sich dabei folgendes heraus: Die anfängliche Herabsetzung der Frequenz und Verkleinerung der Contractionshöhen sind beiden Kurven gemeinsam. Dann aber tritt sofort fast in allen Chloretonkurven eine Rückkehr zur Norm ein. In allen Pituitrinkurven dagegen beginnt erst jetzt die wichtigste Veränderung, die in beträchtlicher Steigerung der Frequenz und Vergrößerung der Contractionen besteht. Vielleicht wird es klarer, wenn wir das in folgendes Schema unterbringen:

Pituitrin + Chloreton 0,5⁰/₀.

1. Herabsetzung der Frequenz.
2. Verkleinerung der Contractionshöhen.
- 3.* Steigerung der Frequenz über die Norm.
- 4.* Vergrößerung der Contractionshöhen über die Norm.
5. Rückkehr zur Norm.

Chloreton 0,5⁰/₀.

1. Herabsetzung der Frequenz.
2. Verkleinerung der Contractionshöhen.
3. Rückkehr zur Norm.

Für das Pituitrin selbst ohne Chloreton scheint also charakteristisch zu sein:

3.* Steigerung der Frequenz über die Norm.

4.* Vergrößerung der Contractionshöhen über die Norm.

Somit können wir die anfängliche Abflachung der Kurve in den Pituitrinversuchen resp. die Herabsetzung der Frequenz und Verkleinerung der Contractionshöhen vielleicht als Folge der Chloretonwirkung ansehen, mit anderen Worten, wir können annehmen, daß die erste Hälfte der Kurve die Chloretonwirkung, die zweite die Pituitrinwirkung ist; dann müssen wir aber auch annehmen, daß der eigentlichen Pituitrinwirkung ein Latenzstadium vorausgeht, oder wir können uns vorstellen, daß der erste Teil der Kurve Ausdruck einer kombinierten Wirkung ist, und daß das Pituitrin allein außerdem Frequenzsteigerung und Vergrößerung der Ausschläge hervorruft.

Die Frequenzverlangsamung tritt in beiden Fällen durch Hemmung der Reizbildung auf. Überleitungsstörungen, die wir der Wirkung des Pituitrins zuschreiben könnten, haben wir nicht konstatiert.

Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen mit Pituitrin am isolierten Säugetierherzen können wir demnach so formulieren:

Nach einer vorübergehenden Herabsetzung der Frequenz und Verkleinerung der Contractionshöhen tritt eine sehr erhebliche Steigerung der Frequenz und Vergrößerung der Contractionshöhen auf. Dann Rückkehr zur Norm (s. Serie II, Nr. 4). Charakteristisch für Pituitrin selbst bleibt nur eine Steigerung der Frequenz und Vergrößerung resp. Verstärkung der Contractions; denn eine anfängliche Herabsetzung und Verkleinerung (der Ausschläge) kann auch durch das dem Pituitrin beigegebene 0,5^o/_o Chloreton hervorgerufen werden.

5. β -Imidazoläthylaminwirkung am isolierten Kaninchenherzen.

a) Serie I. Versuche mit Ringer-Lösung.

Injektion von β -Imidazoläthylamin wird stets mit einer sehr starken Reaktion von seiten des Herzens beantwortet. Die Wirkung tritt sofort ein, und schon in wenigen Sekunden wird

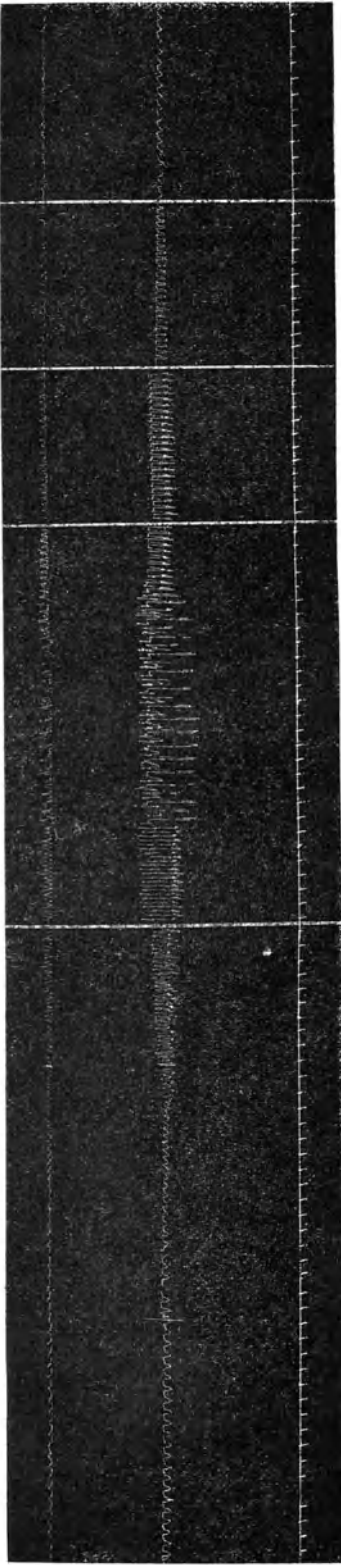


Fig. 5 (Kurve Nr. 5, Serie I, Kaninchen).

Imidazoläthylamin 1:1000 0,5 ccm. Druck 70 in mm Hg; ϑ 38.

Frequenz	Contractionshöhe
80	2,0 mm
←← Injektion	
120	1,4 "
210	6,3 "
190	8,0 "
dann Block 1:2 und 1:3	
125	6,5 "
120	2,5 "
88	1,5 "

Frequenz: Vermehrung der Frequenz auf das Dreifache.

Contractionshöhe: Steigerung der Contractionshöhe ca. 4fach. Block. Rückkehr zu Werten, die nach der Norm liegen.

das Maximum erreicht. Sie ist so mannigfaltig und interessant, daß wir die Versuchsergebnisse etwas genauer wiedergeben wollen.

Die Versuchsanordnung bleibt dieselbe wie in der vorigen Reihe. Um eine wirksame Dosis zu finden, fingen wir mit der geringsten Konzentration an (1 : 100 000). Irgendeine Veränderung der Herztätigkeit konnten wir dabei nicht konstatieren. Darauf wurden die Dosen erhöht. Es wurde die nächst größere Konzentration angewendet. Aber auch dabei trat die Wirkung nicht deutlich zutage. Wir versuchten dann mit der stärksten von uns angewandten Konzentration, nämlich 1 : 1000, eine Reaktion von seiten des Herzens auszulösen, und es gelang uns wiederholt, eine deutliche Veränderung zu beobachten. Die Lösungen waren stets frisch bereitet, so daß von irgendwelchen Nebenwirkungen keine Rede sein konnte. In jedem Versuche wurden stets erst die schwächeren Verdünnungen verwendet, aber nie war eine Wirkung festzustellen. Erst wenn wir 0,5 ccm einer 1^o/₁₀₀igen Lösung von β -Imidazoläthylamin injizierten, konnten wir sofort eine sehr erhebliche Steigerung der Frequenz von 84 auf 102 und schließlich auf 204 Contractionen in der Minute konstatieren; also fast die dreifache Zahl der Norm (siehe Kurve Nr. 5). Entsprechend der Frequenzerhöhung sind auch die Contractionen bedeutend größer und stärker geworden. Aber diese Frequenzsteigerung war nur vorübergehend, nahm allmählich ab, um am Schlusse des Versuchs die ursprüngliche Zahl wieder zu erreichen. Bemerkenswert ist, daß auf der Höhe der Wirkung öfters Extrasystolen auftraten. Jede Extrasystole war dabei halb so groß wie die vorhergehende Systole. Zweimal konnten wir Ventrikelstillstand feststellen, während der Vorhof noch weiterschlug; allerdings ist diese Beobachtung nicht mit Sicherheit auf das β -Imidazoläthylamin zurückzuführen, denn es war schon am Ende des Versuchs, und es ist bekannt, daß in solchen Fällen eine Dissoziation auch spontan vorkommen kann. Immerhin denken wir, daß die obenerwähnte Störung durch größere Dosen des Präparats zustande gekommen ist. Im Verlaufe eines Versuchs konnten wir feststellen, daß eine Überleitungsstörung entstand, auf zwei Vorhofcontractionen folgte je eine Ventrikelcontraction. Schließlich versagte die Kammer vollständig, während der Vorhof weiterschlug.

Wir versuchten mit 0,2 ccm Adrenalin die Kammer wieder

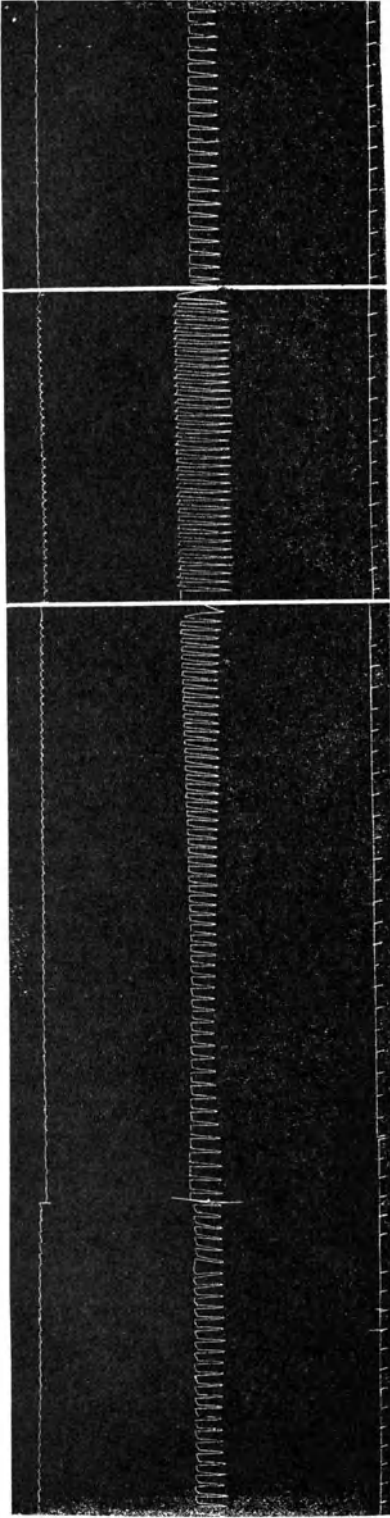


Fig. 6 (Kurve Nr. 6, Serie I, Kaninchen).

Imidazoläthylamin 0,25 1:1000. Druck 60 in mm Hg ρ 40.

Frequenz	Contractionshöhe
100	7,0 mm
←← Injektion	
150	8,0 "
160	11,5 "
100	5,0 "

Allmähliche Steigerung von Frequenz und Contractionshöhe.

Der Zunahme der Contractionshöhe geht eine geringe kurzdauernde Abnahme voran.

zum Schlagen zu bringen, aber vergebens. Auf die Injektion reagierte nur der Vorhof. Somit können wir annehmen, daß es sich um eine Schädigung der Reizleitung handelte.

Diese eben beschriebenen Wirkungen treten ein, wenn man 0,5 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung von β -Imidazöthylamin injiziert. Etwas kleinere Dosen, nämlich 0,25 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung, bewirken eine Steigerung der Zahl der Contractions in der Minute von 156 auf 282 mit der Schlußabnahme auf 114. Die Wirkung trat in 4 bis 5 Sekunden nach der Injektion ein.

β -Imidazoläthylamin bewirkt also am mit

Ringer-Lösung gespeisten Herzen eine sehr starke vorübergehende Erhöhung der Frequenz mit nachfolgender Abnahme der Contractions-

zahl und schließlich Herabsetzung der Frequenz (Kurve

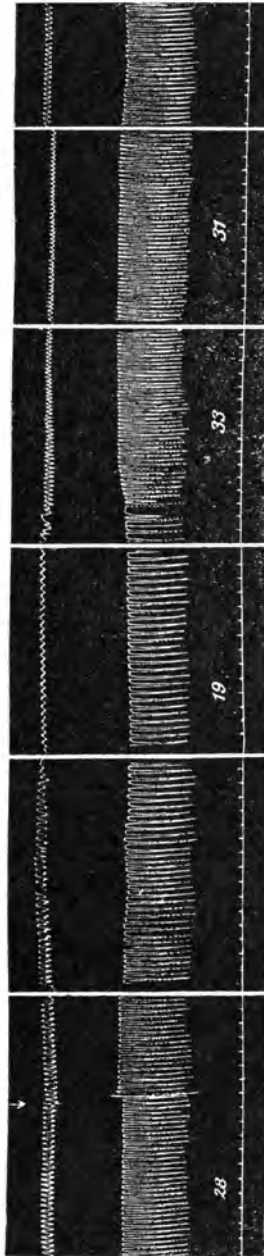


Fig. 7 (Kurve Nr. 7, Serie II, Kaninchen).

β -Imidazoläthylamin 1:1000 0,2 ccm.

Frequenz
168
114
198
168
170

Contractionshöhe
17 mm
15 " "
16 " "
18 " "
17 " "

Frequenz: Der Frequenzzunahme geht eine Herabsetzung derselben voran. Rückkehr zur Norm.
Contractionshöhe: Erst Abnahme, dann geringe Steigerung.

Nr. 6). Der Zunahme der Contractionshöhe geht eine geringe kurzdauernde Abnahme voraus.

b) Serie II. Durchblutung des Herzens mit
Hirudinblut.

Wie aus der Kurve Nr. 7 Serie II ersichtlich ist, geht der typischen Steigerung der Frequenz nach Injektion von 0,2 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung des β -Imidazoläthylamins eine bedeutende Herabsetzung voraus. Diese Abnahme der Frequenz beträgt ungefähr 32⁰/₁₀₀ (von 168 auf 114). Bald darauf geht die Zahl der Contraktionen in der Minute wieder in die Höhe und erreicht 198, was eine Zunahme von ca. 20⁰/₁₀₀ gegenüber der Norm bedeutet. Die Contractionshöhe nimmt zu, aber lange nicht so stark wie in Serie I.

Nachdem wir mit den Versuchsergebnissen am isolierten Frosch- und Säugetierherzen bekannt geworden sind, ist es interessant, die Wirkung der beiden Präparate zu vergleichen. Wir haben schon gesagt, daß die einmalige Einführung von Imidazoläthylamin (¹/₁₀ bis ¹/₁₀₀⁰/₁₀₀) bis zu 5 Tropfen auf einmal auf das Froschherz ähnlich wirkt wie kleine Dose Pituitrin in einer Konzentration von 1:10. Beide rufen stets eine Herabsetzung der Frequenz hervor.

Imidazoläthylamin ist noch dadurch charakterisiert, daß es nach wiederholten Einführungen höherer Dosen stets zu spezifischen Gruppenbildungen (Lucianische Gruppen) führt, die wir im Laufe der Pituitrinwirkung niemals gesehen haben. Eine gewisse Vergrößerung der Contractionshöhe ruft hauptsächlich Pituitrin hervor (Froschherz). Hieraus ergibt sich, daß nur die Herabsetzung der Frequenz eine für beide Präparate, soweit das Froschherz in Betracht kommt, gemeinsame Wirkungsform ist.

Die Versuche am Säugetierherzen zeigen folgendes: Bei Imidazoläthylamin in der Serie I (Ringer-Speisung) sind die Hauptzüge der Wirkung sehr bald nach der Injektion vollständig ausgeprägt. Die Wirkung tritt prompt ein und hält ziemlich lange an. Aus der ganzen Summe von Erscheinungen möchten wir zwei Punkte herausgreifen:

1. die sehr starke Erhöhung der Frequenz, viel stärker

wie bei Pituitrin, manchmal Steigerung bis auf das Dreifache, mit sehr beträchtlicher Vergrößerung der Contractionshöhen.

2. Die schließliche Verlangsamung der Herztätigkeit, so daß die Zahl der Contractions unter die Anfangsfrequenz sinkt. Man muß aber zugeben, daß diese Verlangsamung der Herztätigkeit auch als unmittelbare Folge der sehr intensiven Frequenzsteigerung angesehen werden kann, mit anderen Worten, man kann die erwähnte Verlangsamung der Herzaktion auch als Erschöpfungsphänomen betrachten. Um so mehr, als in der zweiten Serie (Hirudinblutspesung) jene die Frequenzsteigerung ablösende Herzverlangsamung fehlt, da die Frequenz viel weniger steigt. Daher bleibt die Erhöhung der Contractionszahl, die in den beiden Versuchsserien gemeinsam auftritt, als das wichtigste Moment der β -Imidazoläthylaminwirkung bestehen. Was die Vergrößerung der Ausschläge anbetrifft, so ist letztere, angesichts der sehr großen Frequenz und der dadurch hervorgerufenen Schleuderung, nur als Zeichen der Vergrößerung der Systolen und nicht als quantitatives Maß einer solchen anzusehen. Das wird auch durch die Versuche der zweiten Serie, wo die Frequenzsteigerung viel kleiner ist, bestätigt. Die stärkste Vergrößerung der Ausschläge ist auf der Höhe der Frequenzsteigerung zu beobachten, nachher nehmen jene allmählich ab, um schließlich die Anfangsgrößen der Contractions nur wenig zu überschreiten. Im Gegensatz zu den letzteren Kurven zeigen die des Pituitrins immer eine schwächere Wirkung (Kurve 8). Die Frequenzsteigerung überschreitet niemals 10 Contractions in der Minute, die Ausschläge werden erst viel kleiner (Abflachung der Kurve), um dann ganz allmählich sich wieder zu vergrößern. Im Verlaufe der Pituitrinversuche konnten wir niemals Überleitungsstörungen konstatieren, die wir beim β -Imidazoläthylamin gelegentlich sahen. Auf größere Dosen hin schlug das Herz immer schwächer und schwächer und versagte vollständig.

Van den Velden¹⁾ sieht im Pituitrin einen schwachen Adrenalinkörper in funktionellem Sinne. Wir können dieser Annahme, soweit das isolierte Herz in Betracht kommt, teilweise beistimmen. Beide Präparate beschleunigen die Frequenz

¹⁾ Therap. Monatsh. Januar 1912.

des Herzens. Beim Adrenalin tritt aber eine viel intensivere Beschleunigung der Herzaktion ein, die fast unmittelbar nach der Injektion beginnt und sehr bald ihre Höhe erreicht. Die Wirkung klingt rascher ab als bei Pituitrin. Im Gegensatz dazu zeigt das Pituitrin erst eine Herabsetzung der Frequenz und Abflachung der Kurve, dann erst erfolgt eine Steigerung der Frequenz, die aber niemals den hohen Grad erreicht, wie es beim Adrenalin der Fall ist. Die Wirkung hält länger an.

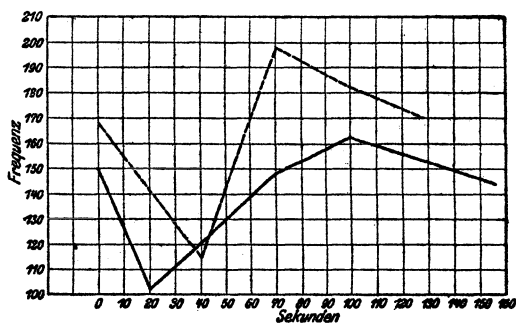


Fig. 8 (Kurve Nr. 8, Serie II, Kaninchen).

Schema der Wirkung des Pituitrins und β -Imidazoläthylamins.

— Pituitrin 1,0 ccm zu Kurve Nr. 4.

----- β -Imidazoläthylamin 0,1% 0,2 ccm zu Kurve Nr. 7.

Was die Beeinflussung des Blutdruckes durch Pituitrin anbetrifft, so stimmen die Angaben verschiedener Autoren meist überein. H. Dahle und Laidlauer¹⁾ haben bei der intravenösen Injektion am Kaninchen und Meerschweinchen eine Blutdrucksteigerung beobachtet. Ebenso konnte Pankow bei den gleichen Tieren (Kaninchen) dasselbe sehen. Weiter meint Pankow aus dem Charakter der Blutdruckkurve schließen zu können, daß die Beeinflussung des Blutdrucks durch das Pituitrin eine direkte Herzwirkung ist. Wenn das der Fall ist, und das glauben wir annehmen zu dürfen, denn dafür spricht die sehr exakte Technik der von Pankow²⁾ angestellten Versuche, so muß man von dem β -Imidazoläthylamin eine noch viel intensivere Wirkung erwarten; denn in den Versuchen am Säugtierherz ist immer eine ungemein intensive Beeinflussung der

¹⁾ Journ. of Physiol. 43, 182, 1911.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 1912.

Herztätigkeit zu sehen und, was wichtig ist, auch im Sinne der Frequenzsteigerung. Es fehlt nur die nach den Pituitrininjektionen regelmäßig beobachtete Abflachung der Kurve. In beiden Fällen sind Frequenzsteigerungen und Vergrößerung der Contractionshöhen als charakteristisch zu betrachten. Wichtig erscheint es uns auch, daß die Wirkungen vorübergehend sind, öfters ausgelöst werden können, und daß eine toxische Wirkung nur schwer zu erzielen ist; dies erst nach vielfach wiederholten Einführungen der Präparate. Mit anderen Worten: Beide Präparate verfügen über eine ziemlich große therapeutische Wirkungsbreite, obgleich β -Imidazoläthylamin das Herz stärker angreift. Es empfiehlt sich demnach, neben Pituitrin versuchsweise bei cardio-vasculären Störungen auch das β -Imidazoläthylamin zu verwenden und beide Präparate zu vergleichen. β -Imidazoläthylamin hat noch den Vorzug, ein chemisch reines und konstantes Präparat zu sein.

Hervorheben möchten wir noch, daß die Wirkung des β -Imidazoläthylamin zwar prinzipiell der Pituitrinwirkung entspricht, daß aber doch deutliche, quantitative und, soweit das Froschherz in Betracht kommt, auch qualitative Unterschiede vorhanden sind. Am Säugetierherzen wirkt β -Imidazoläthylamin intensiver als Pituitrin.

Woher es kommt, daß mit Ringer-Lösung durchspülte Herzen so viel intensiver auf die Injektion des β -Imidazoläthylamins reagieren, als die mit Blut gespeisten, läßt sich einstweilen nicht sicher entscheiden. Weitere Versuche müssen darüber Aufschluß geben.

Ergebnisse I.

Froschherz. Pituitrin.

1. Einmalige kleine Dosen (1 Tropfen 0,1 Pituitrin + 0,9 Ringer): geringe Frequenzerhöhung.

2. Größere Dosen (2 Tropfen): Frequenzabnahme.

3. Wiederholte Dosen (1 bis 2 Tropfen): Frequenzabnahme. In 2 Fällen trat wiederholt Überleitungsstörung auf, bis zu längeren Ventrikelstillständen führend; bei Rückkehr zur Norm allmähliche Besserung der Überleitungsstörung. In allen anderen

Versuchen erfolgte die Frequenzabnahme durch Hemmung der Reizbildung, auch die Vorhöfe standen still.

4. Bei stillstehendem Herzen (durch Sauerstoffmangel) vorübergehende Wiederherstellung der Herztätigkeit.

Froschherz. β -Imidoazoläthylamin.

1. Frequenzabnahme durch Hemmung der Reizbildung.
2. Gruppenbildung und Stillstände.

Ergebnisse II.

Säugetierherz. Pituitrin.

1. Frequenz: zunächst meist Abnahme, dann mehr oder weniger beträchtliche Steigerung. Besonders gut ausgeprägt ist diese Steigerung in den Kurven der zweiten Versuchsreihe (siehe Serie II).

2. Contractionshöhe: Serie I (Ringer-Speisung): Zunächst bedeutende Abnahme, dann Erhebung zur Norm, meist etwas darüber.

Serie II (Hirudinblutspeisung): Erst eine beträchtliche Abnahme der Contractionshöhe um ca. 30 bis 40⁰/₀, dann Steigerung um ca. 15 bis 20⁰/₀.

3. Das absterbende Herz wird vorübergehend zum Schlagen gebracht.

4. Die anfängliche Abnahme der Frequenz und besonders der Contractionshöhe nach der Einführung von Pituitrin Parke Davis & Co. möchten wir als Folge der Chloretonwirkung betrachten.

Säugetier. Chloreton.

1. Frequenz: Meist geringe Frequenzabnahme, dann Rückkehr zur Norm.
2. Contractionshöhe: Erst Abnahme, dann Norm.

Ergebnisse III.

Säugetierherz. β -Imidazoläthylamin.

1. Frequenz: Serie I (Ringer-Speisung): Steigerung auf fast das 2 bis 3fache, einmal Überleitungsstörung bei Dosis 0,5 ccm

1:1000. Endwerte unter der Norm. Der Frequenzsteigerung geht eine vorübergehende unbedeutende Abnahme voran.

Serie II (Hirudinblutspeisung): Vorübergehende Abnahme, dann beträchtliche Steigerung, die Endwerte unter der Norm.

2. Contractionshöhe: Serie I: Beträchtliche Steigerung (bis auf das 4 fache).

Serie II: Geringere, aber doch noch bedeutende Steigerung der Contractionshöhe.

Lebenslauf.

Ich, Wladimir Einis, bin am 14. November 1890 als Sohn des Arztes Leo Einis und seiner Ehefrau Anastasia in Ekaterinodar (Rußland) geboren. Nachdem ich bis zum 8. Jahre Privatunterricht genossen hatte, besuchte ich das klassische Gymnasium zu Ekaterinodar, das ich im Jahre 1908 mit dem Zeugnis der Reife absolvierte. Hierauf studierte ich Medizin, vier Semester in Berlin und sechs in Freiburg i. Br.