

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses am Urban, Berlin.)

Beiträge zur Physiologie des isolierten Säugetierherzens.

Von

P. Neukirch und **P. Rona.**

(Mit 5 Textfiguren.)

In unseren früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir über die stark fördernde Wirkung des Traubenzuckers sowie der ihm nahe verwandten Mannose auf die Bewegungen des in Tyrode'scher Lösung suspendierten isolierten Darms berichtet. Wir haben ferner gezeigt, dass isolierte Darmschlingen diese beiden Zuckerarten in weitgehendem Maasse zu zerstören imstande sind, während Lävulose, Pentosen, Di- und Polysaccharide weder die Bewegungen des isolierten Darmes fördern noch auch in nachweisbarem Grade durch die Darmzellen zerstört werden.

Von grösstem Interesse schien nun die Frage, ob sich die ausgeprägten Unterschiede im Verhalten der Körperzelle gegenüber so nahe verwandten Körpern auch an anderen Organen nachweisen liessen. Wir wählten als zweites Objekt unserer Untersuchungen das isoliert schlagende Kaninchenherz.

Locke²⁾ zeigte bereits vor Jahren, dass die Kaninchenherzen nur nach Zusatz von Traubenzucker zur Nährlösung längere Zeit schlagend erhalten werden könnten. 1907 wies er nochmals auf den stark fördernden Einfluss des Traubenzuckers auf die Tätigkeit des isolierten Herzens hin³⁾, stellte den Zuckerverbrauch während

1) Pflüger's Arch. Bd. 144 S. 555. 1912, und Bd. 146 S. 371. 1912.

2) Vgl. F. S. Locke, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 14 S. 670. 1901. Proceedings of the Physiol. Soc. March. vol. 19. 1904. — Locke and Rosenheim, Journ. of Physiol. vol. 21 p. 13.

3) F. S. Locke and O. Rosenheim, Journ. of Physiol. vol. 36 p. 205. 1907.

der Arbeitsperiode in Übereinstimmung mit den Angaben von J. Müller¹⁾ fest und charakterisierte ihn näher. Bei den übrigen von ihm untersuchten Zuckerarten fand er keinen fördernden Einfluss, ausgenommen bei der Lävulose, der er eine fördernde Wirkung zuschrieb. Kurven, die die Herztätigkeit beeinflussende Eigenschaft des Zuckers darstellten, gab Locke nicht.

Über Zuckerverbrauch des Katzenherzens berichtet eingehender Camis²⁾, und in vorzüglicher Weise hat in letzter Zeit Rohde³⁾ den gesamten Stoffwechsel, den respiratorischen eingeschlossen, des isolierten Herzens untersucht.

Unsere Fragestellung war folgende: Wie verhalten sich die so nahe verwandten Mono- und Disaccharide zum isolierten Kaninchenherzen? Bestehen hier dieselben Unterschiede in ihrem Verhalten wie beim isolierten Darm?

Bei diesen Untersuchungen hielten wir uns zunächst an die Locke'sche Methodik und benutzten die von ihm angegebene Nährlösung.

Der von uns benutzte Apparat ist die von Locke im Journal of physiol. 1907 genau beschriebene und abgebildete Vorrichtung zur kontinuierlichen Durchströmung eines Warmblüterherzens mit einer konstant bleibenden, je nach Wahl grösseren oder geringeren Flüssigkeitsmenge. Wir modifizierten den Apparat nur insofern, als wir das zur Aufnahme des Herzens bestimmte Glasgefäss mit zwei in Höhe des Herzens einander gegenüberliegenden Bohrungen versehen liessen. Ein am linken Ventrikel festgenähter und durch die eine kleinere Bohrung herausgeleiteter Faden fixierte das Herz. Ein zweiter Faden wurde am rechten Ventrikel befestigt und durch die zweite grössere Bohrung über eine kleine Rolle hin nach dem Schreibhebel geleitet. Die zu hebende Last wurde auf etwa 2—3 g festgesetzt.

Die Versuche zerfallen in quantitative und registrierende.

Die quantitativen Versuche wurden folgendermaassen angestellt: Der Apparat wurde mit einer zwischen 200—500 ccm schwankenden Menge Locke'scher Lösung gefüllt, die meist 0,5‰ der zu prüfenden Zuckerart enthielt. Zu Beginn, während und am Ende

1) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 3 S. 282. 1904.

2) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 8 S. 371. 1908.

3) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 68 S. 401. 1912; vgl. auch Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 68 S. 181. 1910.

des Versuchs wurden Mengen von je 100 ccm entnommen und nach Enteiweissung mit Kaolin und Essigsäure nach Michaelis und Rona quantitativ auf ihren Zuckergehalt untersucht, polarimetrisch oder mittelst Reduktion nach Bertrand oder auf beide Arten, deren Resultate stets gut übereinstimmten.

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass weder das Kaninchenherz noch das an Glykogen und an Reservestoffen überhaupt reichere Katzenherz während 6stündiger Versuche eine Spur einer reduzierenden oder drehenden Substanz an die Nährlösung abgeben.

Mit Glukose wurden nur wenige Versuche angestellt, da über deren Verbrauch bereits vielfache Untersuchungen vorliegen. Wir können bestätigen, dass bei Durchströmung eines Kaninchenherzens mit glukosehaltiger Nährlösung eine beträchtliche Traubenzuckerabnahme eintritt. So zeigte z. B. ein 6¹/₂stündiger Versuch bei Anwendung einer 1‰ Glukoselösung, einem Herzgewicht von 6 g und einer Flüssigkeitsmenge von 300 ccm eine Zuckerabnahme von 0,98 auf 0,77 ‰ oder einen absoluten Verbrauch von 63 mg oder etwa 1,6 mg pro Gramm und Stunde.

Für das Katzenherz ist der Zuckerverbrauch von Camis bestritten worden; besonders Rohde¹⁾ hat aber nachgewiesen, dass das Katzenherz erst seine Reservestoffe verbraucht und dann erst den zugeführten Traubenzucker angreift²⁾.

Folgende zwei Versuche zeigen den geringen Verbrauch in den ersten Stunden.

Versuch 1.

Katze Herzgewicht 18 g. Versuchsdauer 9 Stunden.

350 ccm Nährlösung	enthält zu Beginn des Versuches	0,455 ‰	Traubenzucker
250 ccm	„	„	„
Die noch übrigen 150 ccm	enthalten nach weiteren 5 Stunden	0,19 ‰	„

Der Verbrauch in der ersten Periode ist nicht nachweisbar; in der zweiten fünfständigen Periode beträgt er 42 mg.

1) l. c.

2) Auf die neueren Arbeiten, die gewisse Beziehungen zwischen Zuckerverbrauch des isolierten Katzenherzens und des Pankreas aufgedeckt haben (vgl. E. Hamburger, Magyar orvosi Archivum N. F. vol. 12 p. 279. 1912, und F. P. Knowlton und E. H. Starling, Proc. Roy. Soc. B. t. 85 p. 218 und Zentralblatt für Physiol. Bd. 26 S. 169. 1912), können wir hier nicht eingehen.

Versuch 2.

Katze Herzgewicht 16 g. Versuchsdauer 6 Stunden. Menge der Nährlösung 350 ccm

10 ^h 30'.	Glukosegehalt beim Versuchsbeginn	0,487 ‰
1 ^h 45'.	„ in den verbleibenden 250 ccm	0,405 ‰
4 ^h 30'.	„ „ „ „ 150 „	0,175 ‰

Demnach war der Verbrauch während der ersten 3 Stunden gleich 20 mg, während der nächsten 3 Stunden gleich 34 mg.

Die übrigen quantitativen Zuckerversuche zeigt die folgende Tabelle.

Nr.	Herzgewicht g	Zuckerart	Versuchsdauer Std.	Flüssigkeitsmenge ccm	Zuckergehalt der Flüssigkeit in ‰		Bemerkungen
					vorher	nachher	
1	5	Glukose	6 ¹ / ₂	300	0,98	0,77	Herzaktion gut
2	9	Mannose	4	250	1,00	0,85	„ „
3	10	„	5	350	0,597	0,40	„ „
4	12	Galaktose	5	250	0,89	0,635	„ „
5	14	„	5	250	0,84	0,54	„ „
6	8	„	6 ¹ / ₂	350	0,49	0,36	„ „
7	9	„	6 ¹ / ₄	350	0,49	0,37	„ „
8	5	Lävulose	6 ¹ / ₄	300	0,92	0,82	„ „
9	5	„	5 ¹ / ₂	300	0,87	0,88	„ „
10	8	„	5	190	1,02	1,09	„ „
11	11	„	2 ³ / ₄	200	0,447	0,455	„ „
12	9	„	4	200	0,50	0,46	„ „
13	12	„	6 ¹ / ₄	250	0,50	0,48	„ „
14	8	Saccharose	6	250	0,307	0,33	„ schlecht
15	10	„	2 ¹ / ₄	250	0,50	0,51	„ „
16	8	„	5	150	0,62	0,60	„ mässig gut
17	9	Maltose	8	350	0,52	0,46	„ „ „
18	7	„	3	350	0,48	0,45	„ „ „
19	9	„	5	350	0,54	0,54	„ gut
20	10	Laktose	5	350	0,48	0,47	„ mässig gut

Alle Versuche sind mit Kaninchenherzen und Locke'scher Lösung angestellt, bei einer Temperatur von 35—37° und Sauerstoffsättigung.

Sämtliche Versuche ergeben kurz folgendes:

Das in Locke'scher Lösung arbeitende Kaninchenherz zerstört Glukose, Galaktose und Mannose.

Lävulose und die bisher geprüften Disaccharide Saccharose, Maltose und Laktose sind unangreifbar.

Das isolierte Katzenherz verhält sich demnach dem Traubenzucker gegenüber ebenso wie der isolierte Kaninchendarm. Die Fähigkeit, Saccharose und Maltose zu spalten, die dem Darm zukommt, geht dem Herzen ab.

Während die quantitativen Versuche kaum nennenswerte technische Schwierigkeiten bereiteten, stiess die Aufgabe, kurvenmässig die fördernde Wirkung eines Zuckers auf die Herztätigkeit zu demonstrieren, auf gewisse Schwierigkeiten. Viele Versuche scheiterten daran, dass das mit Locke'scher Lösung durchspülte Herz nach einem kurzen Stadium sehr lebhafter Schläge in eine stundenlang währende Periode einer mittelguten Aktion geriet, in der wohl durch Strophantin usw. eine weitgehende Besserung zu erzielen war, nie aber eine bestimmt zu konstatierende Wirkung eines Zuckers; auch Glukose blieb immer ohne deutliche Wirkung.

Wir hatten zeigen können (s. S. 279), dass auch der isolierte Darm in Locke'scher Lösung auf Zusatz von Zucker kaum seine Tätigkeit verbessert, jedenfalls nie in dem Maasse, wie es an dem in Tyrode'scher Lösung arbeitenden Darm beobachtet werden kann.

Wie wir darlegen konnten, beruhen die vorzüglichen regelmässigen Kontraktionen des Darmes wie auch seine Sensibilität dem Traubenzucker gegenüber auf der Anwesenheit der grossen Karbonatmenge in der Tyrode'schen Flüssigkeit (vgl. S. 274). Auf Grund dieser Erfahrung durchströmten wir nun auch die Kaninchenherzen mit Tyrode'scher Lösung, und zwar mit dem besten Erfolg. Dies spricht dafür, dass die günstige Wirkung des Karbonations nicht nur beim Atemzentrum und bei den automatischen Zentren des Darmes, sondern auch beim Herzen vorhanden ist. Diese Befunde stimmen mit früheren von H. Rusch¹⁾ und von E. Gross²⁾ überein. Auch diese Autoren konnten die günstige Wirkung der Karbonate auf die Herzbewegung beobachten³⁾.

Wir durchströmten in mehreren Versuchen Kaninchenherzen längere Zeit (1 Stunde) mit Locke'scher Lösung, bis die oben beschriebene Periode mittelguter Kontraktionen eingetreten war. Aus einer zweiten jetzt eingeschalteten Reserveflasche liessen wir nun Tyrode'sche Lösung⁴⁾ an Stelle der Locke'schen treten, worauf eine ausserordentlich weitgehende Verbesserung der Kontraktionen in bezug auf Frequenz und Vollkommenheit der Systole eintrat (vgl. Fig. 1).

1) Diese Zeitschrift Bd. 73 S. 535. 1898.

2) Diese Zeitschrift Bd. 99 S. 264. 1903.

3) Ob hier auch die Änderung der H-Ionenkonzentration eine Rolle spielt oder nur das Karbonation als solches wirkt, müssen weitere Versuche lehren.

4) In allen unseren Versuchen, wenn nicht besonders angegeben, verwandten wir die Tyrode-Lösung stets ohne Traubenzucker.

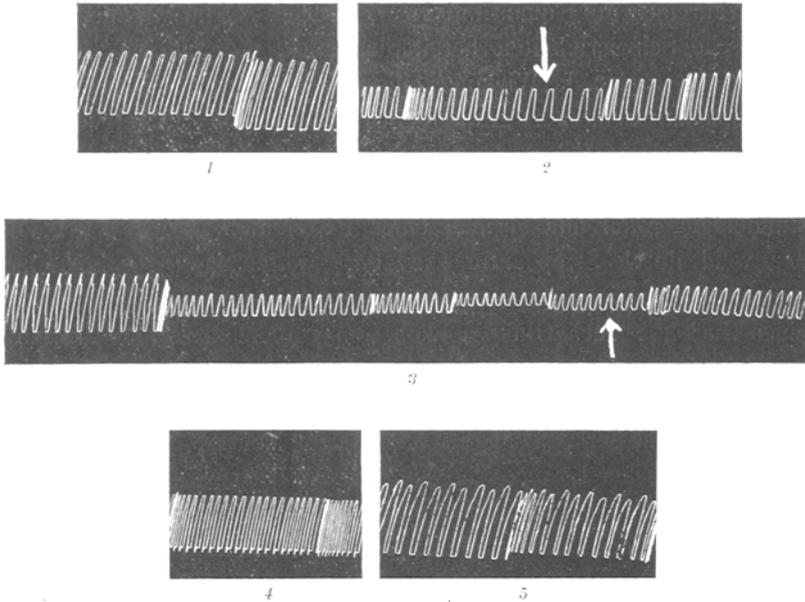


Fig. 1. 1) 10^h 00'. Kaninchenherz mit Locke'scher Lösung (ohne Zucker) durchspült. 2) 12^h 30'. Die Bewegungen werden kleiner. Bei ↓ wird auf die Tyrode'sche Lösung umgeschaltet. Nach etwa 5 Minuten werden die Bewegungen ausgiebiger. 3) 1^h 50'. Die kräftigen Bewegungen bei Durchspülung mit der Tyrode-Lösung lassen nach. Um 1^h 55' (↑) wird der Tyrode-Lösung Glukose zu 1^{0/00} zugefügt. Nach wenigen Minuten deutliche Besserung. 4) Ausschläge um 2^h 30'. 5) Ausschläge um 5^h 00'.

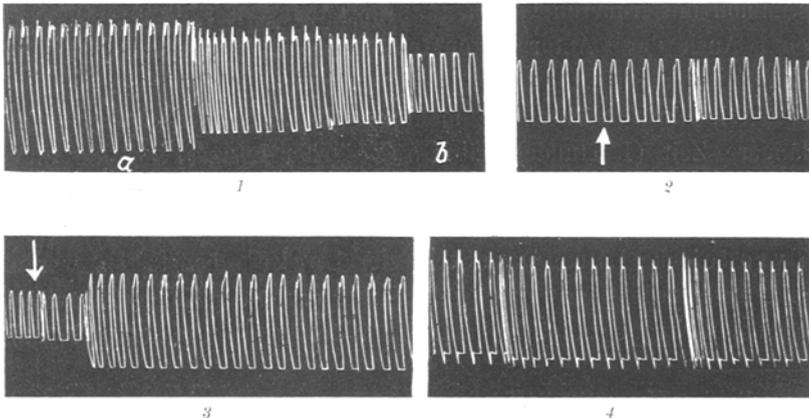


Fig. 2. 1) Kaninchenherz mit Tyrode-Lösung durchspült. a) Bewegung um 11^h 30'. b) Bewegung um 12^h 30'. 2) Um 1^h 20' (↑) wird der Lösung Lävulose (1^{0/00}) hinzugefügt. Ohne Wirkung. 3) Um 1^h 45' (↓) wird der Lösung 1^{0/00} Glukose zugefügt. Nach wenigen Minuten deutliche Besserung. 4) Bewegung um 4^h 00'.

Bei manchen Herzen blieb dieses Optimum der Herzarbeit bis zu 5 Stunden bestehen. Sie enthielten offenbar viel Reservestoffe und waren für unsere Versuche nicht gut brauchbar, da eine weitere Verbesserung über dieses Optimum hinaus wohl kaum durch ein Mittel zu erreichen war.

Bei den meisten Herzen hingegen wurden die Kontraktionen 2—3 Stunden nach Zuführung der Tyrode'schen Lösung schlechter, meist nur kleiner, zuweilen traten aber auch Unregelmäßigkeiten auf. Setzt man in diesem Stadium zu der Lösung 1‰ Traubenzucker, so tritt eine ganz eklatante Besserung auf, die das Optimum der Kontraktionen wieder erreichen lässt und die mindestens 5—6 Stunden anhält. Aus äusseren Gründen wurden die Versuche meist nach 6—8 Stunden Gesamtdauer bei optimal schlagendem Herzen abgebrochen. (Fig. 1.)

Führt man dem ermüdeten Herzen 1‰ Lävulose zu, so bleibt jede Wirkung aus, während Glukose, nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde hinzugefügt, sofort die Tätigkeit anfacht. (Fig. 2.)

Von den Disacchariden konnte nach dem Ergebnis der quantitativen Versuche und den am Darm gemachten Erfahrungen keine Besserung der Herz-tätigkeit erwartet werden. Wir beschränkten uns daher auf die Prüfung der Saccharose, die sich in der Tat als ganz wirkungslos erwies. Da das ermüdete Herz gegen Zusatz selbst an sich indifferenten Körper zur Nährflüssigkeit empfindlich zu sein scheint, wie

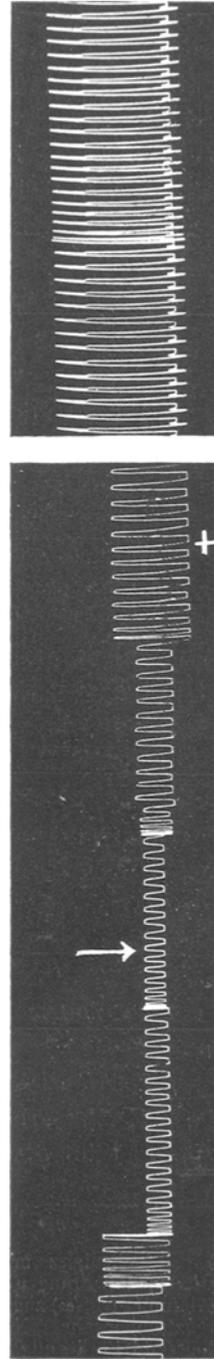


Fig. 3. 1) 11 h 00'. Kaninchenherz mit Tyrode-Lösung durchspült; um 12 h 30' sind die Ausschläge schon bedeutend kleiner. Bei 12 h 35') wird der Tyrode-Lösung Galaktose zu 1‰ zugefügt. Nach wenigen Minuten werden die Ausschläge besser. Bei + Bewegung um 12 h 40'. 2) Bewegung um 1 h 30'.

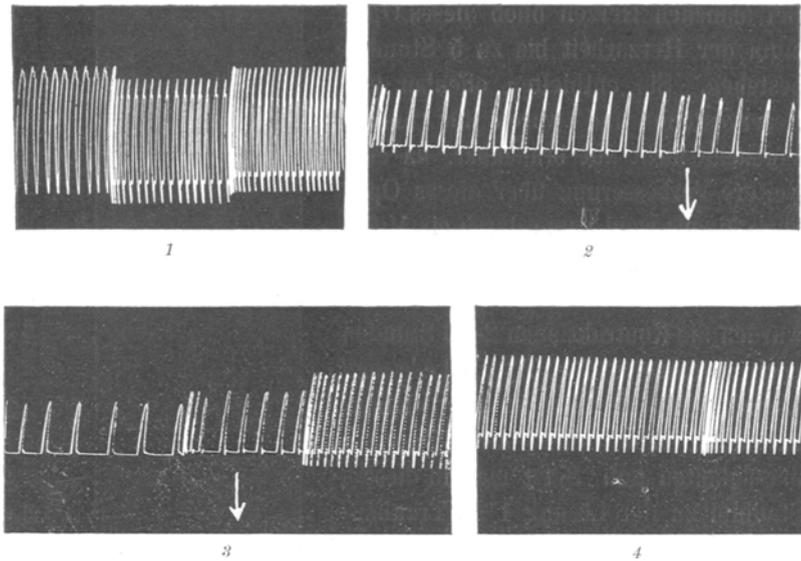


Fig. 4. 1) 10^h 00'. Kaninchenherz mit Tyrode-Lösung durchspült. 2) 1^h 00'. Die Bewegungen wurden kleiner, langsamer. Bei ↓ wird der Lösung Saccharose zu 1‰ hinzugefügt. Ohne Erfolg. 3) Um 1^h 30' (bei ↓) wird der Tyrode-Lösung Mannose zu 1‰ hinzugefügt. Nach wenigen Minuten werden die Ausschläge bedeutend besser. 4) Bewegung um 2^h 00'.

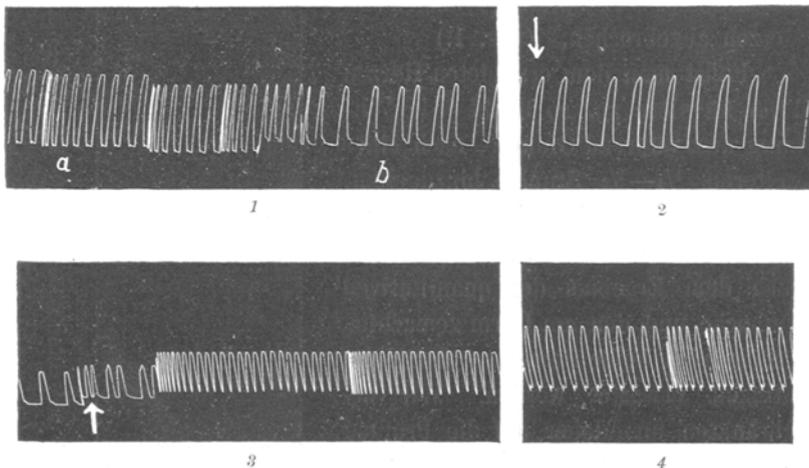


Fig. 5. 1) Kaninchenherz mit Tyrode-Lösung durchspült. a) Bewegungen um 11^h 30'. b) Bewegungen um 12^h 45'. 2) Der Tyrode-Lösung wird um 12^h 50' *i*-Alanin (zu 1‰) zugefügt bei ↓. Ohne Wirkung. 3) Um 1^h 20' wird der Lösung brenztraubensaures Natrium zugefügt (↑). Nach wenigen Minuten bedeutende Förderung der Bewegung. 4) Bewegung um 4^h 00'.

wir mehrfach beobachtet haben, trat manchmal eine Verschlechterung der Kontraktionen ein. Nachträglicher Zusatz von Traubenzucker fachte die Herztätigkeit sofort wieder an.

An Stelle von Glukose kann ebensogut Mannose gegeben werden. Beide Körper verhalten sich in dieser Beziehung gleich. (Fig. 3.)

Auffallend war, dass auch Galaktose in einer Konzentration von 1 ‰ ebenso intensiv wirkte wie Glukose und Mannose, während dieser Zucker sich in dieser Konzentration beim Darm ganz oder fast ganz wirkungslos gezeigt hatte. In grösseren Konzentrationen (vgl. S. 284) ist allerdings die Galaktose beim Darm ebenfalls stark wirksam.

Von anderen Verbindungen konnten wir bis jetzt nur eine geringe Anzahl auf ihre Fähigkeit, die Herzbewegung zu fördern, prüfen. Glykokoll und Alanin (zu 1 ‰) blieben ohne Wirkung. Von nicht geringem Interesse ist es aber, dass Brenztraubensäure in Form ihres Natriumsalzes einen ungemein günstigen Einfluss auf die Herzbewegung ausübt. Bereits unregelmässig gewordene kleine Herzbewegungen konnten durch Zufügung von 0,5 ‰ brenztraubensaurem Natrium zu der Tyrode-Lösung auf ihre ursprüngliche Höhe gebracht werden, und in diesem Zustande kräftiger Herzaktion verblieb das Herz noch stundenlang nach der Zufuhr der Brenztraubensäure. (Fig. 5.) Wir haben also hier analoge Verhältnisse wie beim Darm¹⁾, wie überhaupt die Beeinflussung der automatischen Bewegungen bei beiden Organen viele Analogien aufweist.

Zur Technik der Versuche sei noch folgendes bemerkt:

Der Apparat muss vor quantitativen Versuchen möglichst jedesmal auseinandergenommen, mit konzentrierter H_2SO_4 , dann mit Natronlauge durchspült, dann gründlich gewässert werden. Auch die Schlauchstücke sind sorgfältig zu reinigen.

Vor dem Einschalten der Tyrode'schen Lösung ist es zweckmässig, etwas Locke'sche oder Ringer'sche Flüssigkeit durch das Herz strömen zu lassen, da sonst öfter Herzflimmern eintritt. Ist dieses doch eingetreten, so kann nach kurzem Durchströmen mit ca. 1 ‰ Chlorkaliumlösung meist ein regelmässiger Herzschlag erzielt werden.

1) Vgl. Pflüger's Arch. Bd. 146 S. 371. 1912.

Zusammenfassung.

1. Das isolierte Kaninchenherz ist ebenso wie der Kaninchen-
darm imstande, Glukose, Galaktose und Mannose zu zerstören.
Disaccharide sowie Lävulose werden nicht angegriffen.

2. Das isolierte Kaninchenherz schlägt beim Durchströmen mit
Tyrode'scher Lösung besser als bei Anwendung der anderen be-
kannten Nährlösungen.

3. Zusatz von Glukose, Mannose und Galaktose übt einen
mächtig anfachenden Einfluss auf die Tätigkeit des in Tyrode'scher
Lösung schlagenden Kaninchenherzens aus. Lävulose und Disaccharide,
in denselben Konzentrationen der Nährlösung zugefügt, sind, soweit
sich dies nach den bisherigen Versuchen sagen lässt, wirkungslos.
Die anfachende Wirkung ist in der Tyrode'schen Lösung besser
als in der Locke'schen zu beobachten.

4. Brenztraubensaures Natrium übt ebenfalls eine stark an-
regende Wirkung auf die Bewegung des isolierten Kaninchen-
herzens aus.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.