



Beitrag zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens.

Der medicinischen Facultät der Hochschule zu Bern
zur Erlangung der Doctorwürde vorgelegt

von

Eduard Petri
aus Riga.

Auf Antrag des Hrn. Prof. Dr. Valentin zum Druck genehmigt.

Bern, den 17. November 1880.

DER DEKAN:
Prof. Dr. P. Müller.



BERN.
Buchdruckerei B. F. HALLER.
1880.



Beitrag zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens

Der medicinischen Facultät der Hochschule zu Bern
zur Erlangung der Doctorwürde vorgelegt

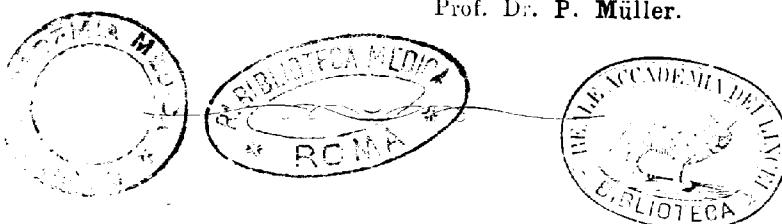
von

Eduard Petri
aus Riga.

Auf Antrag des Hrn. Prof. Dr. *Valentin* zum Druck genehmigt.

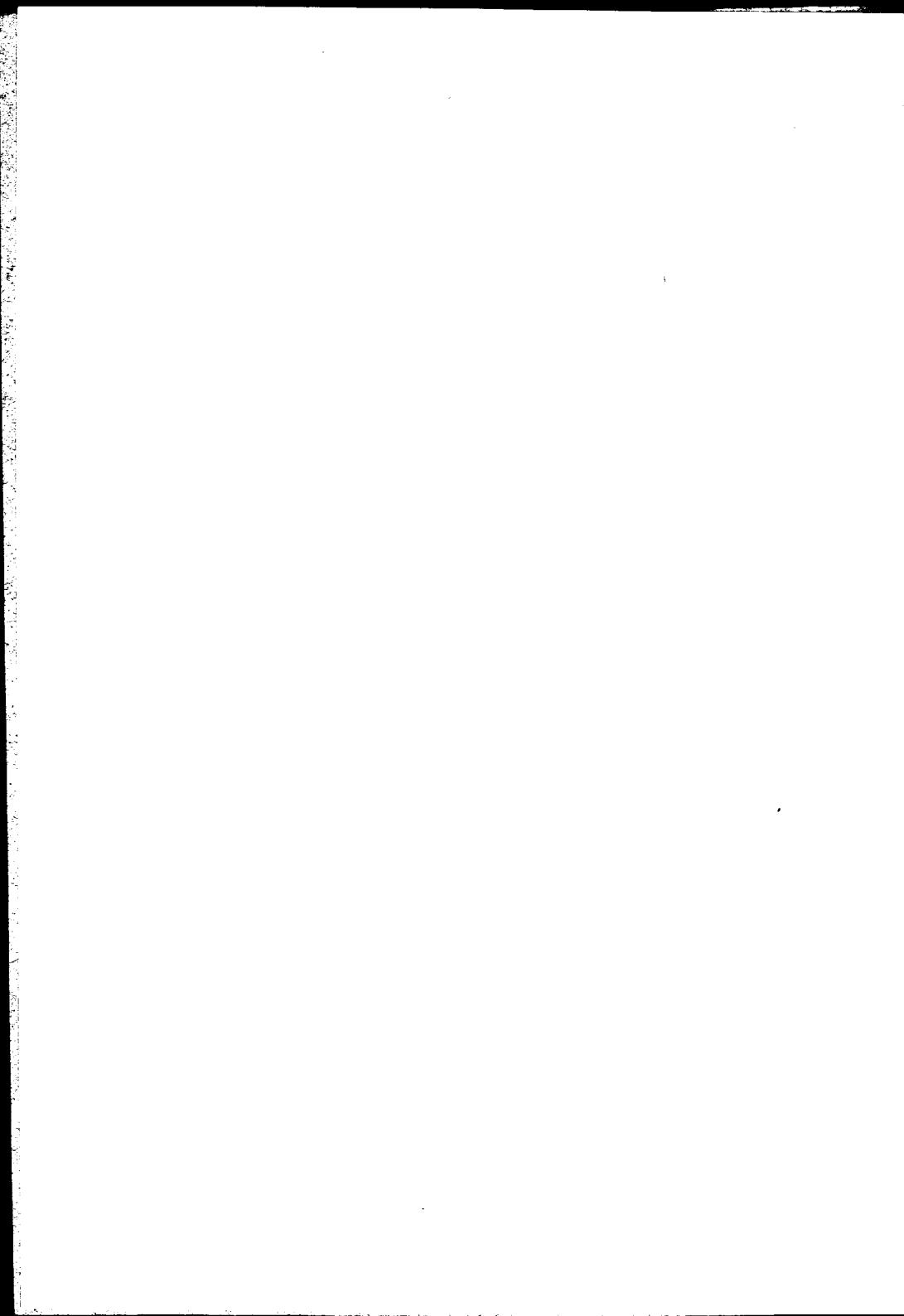
Bern, den 17. November 1880.

DER DEKAN:
Prof. Dr. P. Müller.



BERN,
Buchdruckerei B. F. HALLER.

1880.



Einleitung.

Es liegt in der Absicht dieser Schrift, die über das Zustandekommen der Vagus-Einwirkung auf das Herz vorherrschende Ansicht einer auf experimentellen Untersuchungen basirenden Kritik zu unterwerfen.

Ein fernerer Zweck der Schrift ist es, eine Sichtung der Angaben über das bei den Untersuchungen zu benutzende Material, die Herzgifte, zu unternehmen, sowie auf die Analogie, welche die verschiedenen Herzgifte in ihren Wirkungen vereinigen könnte, hinzuweisen.

Im Gegensatz zu der früheren Ansicht, nach welcher die Vagi in direkter Verbindung mit den Herzganglien zu stehen hatten, begründeten *Schmiedeberg* (1870) und daraufhin auch *Böhm* (1871) eine Lehre, nach welcher die Verbindung zwischen den Vagi und den Ganglien nicht eine directe, sondern eine unterbrochene und durch gewisse Zwischenapparate vermittelte sein sollte. In letzter Zeit endlich wurde noch eine Meinung hervorgehoben und sogar besonders von *Aubert*, in dem Handbuch von Hermann betont,¹⁾ eine Meinung, die die Möglichkeit einer

¹⁾ *Aubert*, « Innervation der Kreislauforgane », Hermann. Handbuch der Physiologie. 1880. Band IV. S. 387, 388.

directen Einwirung der Vagusfasern auf die Muskelelemente voraussetzt und von der Bedeutung der Ganglien in diesem Falle gänzlich absieht.

Von den genannten Ansichten wird mich in der vorliegenden Schrift nur die Schmiedeberg-Böhm'sche, als die jetzt vorherrschende und allgemein in den Lehrbüchern aufgenommene, interessiren. Bevor ich jedoch in die nähere Prüfung derselben eingehé, die dieselbe begründenden Untersuchungen mit den meinigen vergleiche und aus dieser Vergleichung meine Schlüsse ziehe, ergreife ich die sich mir bietetende Gelegenheit, dem Hrn. Dr. *B. Luchsinger*, Professor an der Thierarzneischule zu Bern, auf dessen Vorschlag und unter dessen gütiger Leitung ich diese Arbeit ausführte, meinen tiefsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Beim Studium der besprochenen Vagus-Wirkung wurde die bekannte Methode der Steigerung und Niederdrückung der Herzaction vermittelst gewisser chemischer oder physikalischer Eingriffe, in diesem Falle, wie bemerkt, speciell die grosse Reihe der reizenden und lähmenden Herzgifte angewandt. Es ist hier nicht der Ort eine nähere Classificirung dieser Herzgifte anzubringen; zumal da, wie ich mir hervorzuheben erlaube, eine natürliche Classificirung zur Zeit noch ihre grossen Schwierigkeiten besitzt.¹⁾

Zur Begründung der Lehre von den Zwischenapparaten dienten hauptsächlich die Versuche mit dem Muscarin einerseits und dem Nicotin und Atropin anderseits. Ich schildere hier kurz die vorhandenen Ansichten über die Wirkungen der genannten Herzgifte.

¹⁾ Als auf einen Versuch der Classificirung ist auf die Böhm'sche Schrift, « Studien über die Herzgifte », Würzburg 1871, in ihrem Schlusse hinzuweisen.

Das Muscarin wurde 1869 von Schmiedeberg¹⁾ eingeführt und hat seitdem eine grosse Bedeutung in der Lehre von den Herzgiften gewonnen.²⁾ Die Wirkung des Muscarin's ist die, dass es in einer Dose « von $\frac{1}{2}$ Milligramm und darüber », nach Schmiedeberg, einen Herzstillstand in Diastole « fast unmittelbar nach der Injection » hervorbringt. Eine Reizung der Grenze zwischen Atrium und Ventricel, während des diastolischen Stillstandes, ergibt eine einmalige Contraction, zum Zeichen, dass das Herz durchaus nicht abgestorben sei.

Dieser Stillstand kann stundenlang andauern, ohne die weitere Herzthätigkeit zu beeinträchtigen, und findet seine Erklärung in der Reizung der Hemmungsapparate.

Ueber die Wirkung des Atropins ist kurz zu bemerken, dass Bezold und Bloebaum (1867), bei subcutaner Anwendung des Atropins, eine Beschleunigung der Herzthätigkeit constatirten; diese Beschleunigung blieb übrigens bei Fröschen aus. Die electrische Reizung des Vagus bei Atropinanwendung ergab keinen Herzstillstand. Das Atropin hebt nach Schmiedeberg³⁾ und Anderen den diastolischen Muscarinstillstand sofort auf und macht, bei vorhergehender Application, eine Wirkung des Muscarins unmöglich.⁴⁾

Das Atropin lähmt die Hemmungsapparate.

¹⁾ Schmiedeberg und Koppe, « Das Muscarin ect. ». Leipzig 1869.

²⁾ Ueber den chemischen Character des Muscarins, sowie über die ihm gleichwirkenden Gruppen, siehe: Schmiedeberg und Harnack, « Ueber die Synthese des Muscarins und über muscarinartig wirkende Ammoniumbasen ». Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. VI. S. 101. 1877.

Seth N. Jordan, « Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des Muscarins ». Arch. f. exp. Path. und Pharm. VIII. S. 15. 1878.

³⁾ Schmiedeberg 1869, a. a. O.

⁴⁾ Vergleiche aber auch Jordan, a. a. O. S. 17.

Was das Nicotin anbetrifft, so beobachteten, in voller Uebereinstimmung, *Traube* (1862) und *Rosenthal* (1863) bei geringen Dosen desselben, am Froschherzen, eine Abnahme der Pulsfrequenz; diese Abnahme ging in einen mehr oder weniger lang andauernden Stillstand über, nach welchem die Pulsfrequenz wieder zur früheren Norm zurückkehren konnte. Sie beobachteten ferner, dass die Erregung der Vagi bald in eine Lähmung derselben überging und konnten nun selbst mit den stärksten electrischen Reizen die Vagi nicht mehr erregen. Als darauffolgende Arbeiten sind diejenigen von *Truhart*¹⁾ und von *Schmiedeberg*²⁾ zu bezeichnen. Diese Arbeiten gaben einen Vergleich der Wirkungen des Muscarins und des Nicotins und stellten die Beziehungen beider Gifte zum Atropin fest. Es genügte, nach den genannten Autoren, die Injection von $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{3}$ Millgr. Nicotin, um das Herz (Froschherz) nach allmälicher Pulsabnahme zu einem Stillstände, von der Dauer 1— $1\frac{1}{2}$ Min., zu bringen. Atropin, vorher applicirt, verhindert diesen Stillstand. Bei grossen Dosen von Nicotin tritt eine Lähmung der Vagi sofort ein. Das Atropin hat also hier keine Bedeutung. In einzelnen Fällen trat eine Lähmung sofort nach der Application auch bei geringen Dosen ein. Bei grossen Dosen konnte eine Abnahme der Pulsfrequenz « erst lange nachdem auf die ursprüngliche Erregung die Lähmung des Vagus gefolgt » bemerkt werden. Das Verhalten des Nicotins in kleinen Dosen ist also demjenigen des Muscarins gleich. Das Muscarin jedoch hebt die Wirkung des Nicotins auf. Das nicotinisirte Herz verhält sich dem Muscarin gegen-

¹⁾ *H. Truhart*, « Beitrag zur Nicotin-Wirkung ». Diss. Dorpat 1869.

²⁾ *Schmiedeberg*, « Berichte der k. sächs. Gesellschaft der Wissenschaft. », Leipzig 1870. S. 130.

über wie ein normales¹⁾; die Muscarinwirkung ihrerseits wird durch die geringsten Dosen von Atropin aufgehoben.²⁾ Ob ein Zusatz von Atropin bei einem durch Nicotin in Stillstand versetzten Herzen diesen Stillstand auflösen könnte, ist nicht zu bestimmen, weil ja das Herz, in Folge der bald eintretenden Vaguslähmung, nach kurzer Pause selbst zu schlagen beginnt. Aus den Beziehungen des Nicotins zum Muscarin und Atropin, sowie aus der Bemerkung von *A. B. Meyer*,³⁾ dass bei durch Nicotin (auch durch Curare) unwirksamen Vagi, immerhin ein Stillstand durch Erregung des Sinus Venosus zu erreichen ist, schliesst *Schmiedeberg*,⁴⁾ dass das Atropin und Nicotin nicht auf gleiche Theile wirken, dass das Letztere, die eigentlichen Hemmungsvorrichtungen im Herzen unberührt lassend, nur die Zuleitung der Erregung vom Stämme her unterbricht, indem «die vor jenen Vorrichtungen liegenden Theile unerregbar werden». Diese Theile benennt er «Zwischenapparate». Die Vagi selbst sind dabei nicht gelähmt, weil das Nicotin mit deren Fasern in keine Berührung kommt und weil anderseits, eine directe Application von nicotinhaltigem Serum auf die Vagi die Wirkung derselben nicht beeinträchtigt. Electrische Reizung des Vagus, dessen Zwischenapparate durch Nicotin gelähmt sind, führt zur Steigerung der Pulsfrequenz (Beschleunigungsfasern), namentlich, wenn eine Verlangsamung der Herzschläge früher eingetreten war. *Schmiedeberg* constatirte ferner bei der Nicotinwirkung eine verlängerte Dauer der latenten Reizung, eine lange Nach-

1) *Schmiedeberg* a. a. O. S. 132. *Truhart* a. a. O. S. 55.

2) *Schmiedeberg* a. a. O. S. 130.

3) *A. B. Meyer*, «Das Hemmungsnervensystem des Herzens». Berlin 1869. S. 36.

4) *Schmiedeberg* a. a. O. S. 133.

wirkung, sowie eine verminderte Grösse der Herzexcursionen, doch ist hierauf in dieser Schrift nicht einzugehen.

Den Ansichten von *Schmiedeberg* stimmt im Wesentlichen *Böhm*¹⁾ bei. Er betont es, dass der Muscarinstillstand durch Nicotin nicht aufzuheben sei,²⁾ ebenso wie, dass nach vorhergehender Atropin-Einwirkung kein Muscarinstillstand möglich ist.³⁾

Das Nicotin hat also in geringeren Dosen eine, die Hemmungsapparate des Herzens erregende, in grösseren Dosen, oder nach einem Zeitraum, eine dieselben lähmende Wirkung; diese Wirkung erstreckt sich jedoch, nach den genannten Autoren, nicht auf den ganzen Hemmungsapparat, sondern nur auf einen Theil desselben, die Zwischenapparate: das Nicotin soll sich demnach in seiner Wirkung wesentlich von dem Atropin unterscheiden und dem Muscarin keineswegs entgegenwirken können.

¹⁾ *R. Böhm, « Studien über die Herzgifte ».* Würzburg 1871.

²⁾ Ibid. S. 16.

³⁾ Ibid. S. 12.



Eigene Untersuchungen.

Dieses sind in Kürze die in den genannten Arbeiten vertretenen Ansichten.

Leicht verständlich ist immerhin, dass diese rein speculative und auf keinerlei anatomische Belege gestützte Voraussetzung gewisser « Zwischenapparate », die für ein Gift, das Nicotin, eine besondere Empfänglichkeit haben, währenddem die anderen nervösen Elemente, insbesondere jene des Sinus Venosus, diesem Gifte gegenüber vollkommen resistent bleiben, einige Zweifel wach rufen durfte. Die Zweifel an dieser Lehre wurden dadurch bekräftigt, dass es sonderbar erschien, ein Verhältniss der genannten Gifte annehmen zu müssen, in welchem das Nicotin, abgesehen von anzuwendenden Quantitäten, so machtlos wäre, dass nach seinem Gebrauch das Herz dem Muscarin gegenüber sich « wie ein normales » verhalten sollte, währenddem die « geringste Menge » des Atropins, also ebenfalls eines die Hemmungsvorrichtungen lähmenden Gifte, genügen musste, um die nachfolgende Muscarin-Einwirkung ungültig zu machen. Diese Behauptungen, an und für sich schon gewissermassen unsicher, erschienen noch zweifelhafter, wenn man die Unbestimmtheit und Unvollkommenheit der Lehre von den Herzgiften in Betracht zog.

Erwägungen solcher Art begründeten das Entstehen der nachfolgenden Untersuchungen, über deren Methode ich vorläufig und im Allgemeinen Folgendes zu bemerken habe :

Zur Methode.

Die Versuche mit den Herzgiften machte ich ausschliesslich an Rana esculenta; die betreffenden Gifte wurden denselben entweder durch eine in die Vena Cava inferior eingebundene Canüle, oder auch subcutan beigebracht. In allen Fällen, wo dieses zulässig erschien, zerstörte ich vor dem Beginne des Versuches das Centralnervensystem der Frösche, um den Thieren die zwecklosen Qualen zu ersparen.

Bei Anwendung der Canüle war das Verfahren folgendes: Es wurden die beiden Vagi präparirt, möglichst hoch unterbunden und durchschnitten; hierauf wurde das Herz, sowie ein Theil der Vena Cava inferior blosgelegt, eine feine Canüle in die letztere, möglichst weit von dem Herzen, um die nervösen Elemente des Sinus Venosus nicht zu beschädigen, eingebunden; durch diese Canüle wurde eine geringe Menge Salzwasser (0.7 %), zur Verhütung eines Gerinnsels in der Canüle, sowie zur Vertreibung der Luft aus derselben, geleitet und nun das Minimum der Stromreize bestimmt, unter welchem die Vagi und der Sinus Venosus ihre hemmende Wirkung aussprachen. Bei subcutaner Bebringung des Giftes wurde dem auf einem Brettchen ausgespannten Frosche das Herz, mit sorgfältiger Vermeidung jeder Blutung, blosgelegt und das Gift vermittelst einer Pravaz'schen Spritze durch Einstich in die Oberschenkel applicirt.

Von den Pulszahl-Tabellen, die bei den Versuchen aufgenommen wurden, habe ich in den hier vorliegenden Versuchsprotocollen blos einzelne und zwar nur dort, wo sie als durchaus wünschenswerth erschienen, angeführt. Ich hoffe, dass ich auf diese Weise meine Arbeit von unnützem Ballaste befreit habe und dass dieselbe dadurch keineswegs etwas an ihrer Glaubwürdigkeit eingebüsst haben wird.

Nach diesen Bemerkungen gehe ich zur Beschreibung meiner Versuche über.

I.

Das Muscarin.

Den Versuchen mit Nicotin und Atropin, welche direct gegen die Lehre von den Zwischenapparaten gerichtet sind, möchte ich einige Angaben über das Muscarin voraussenden und zwar darum, weil ich dasselbe als ständiges Hilfs- und Controllmittel bei allen nachfolgenden Versuchen benutzt habe und weil anderseits gerade bei den Muscarin-Versuchen sich mir eine von den früheren Angaben sehr differirende und meine darauffolgenden Versuche wesentlich beeinflussende Beobachtung darbot.

Bei näherer Dosirung des Muscarins (ich benutzte das Muse. sulf. von Gehe & Cie, Dresden), stiess ich nämlich auf die Bemerkung, dass zur Erzeugung eines sicheren Herzstillstandes eine sehr bestimmte Grenze in den Dosen stets zu beachten sei. Ein Ueberschreiten der erforderlichen Dosen ergibt, statt eines Stillstandes, eine beschleunigte Herzthätigkeit; eine ungenügende Dose — einen verlangsamten Herzschlag, oder, wie in einigen Fällen, einen spät eintretenden Stillstand.

Das Schmiedeberg'sche « $\frac{1}{2}$ Millgr. und darüber»¹⁾ war, wenigstens bei dem von mir angewandten Präparate, nicht am Platze. Ich bemerkte, dass die mittlere, gewöhnlich wirkende Dosis gerade $\frac{1}{2}$ Millgr. war, und, dass das «darüber», sogar bei grossen und frisch eingefangenen Fröschen, ein nur höchst geringes sein konnte; ja es erschien besser nicht mehr als $\frac{1}{2}$ Millgr., bei kleinen Fröschen noch weniger, zu gebrauchen, indem die grössere Dosis nur einen sehr bald vorübergehenden Stillstand, dem beschleunigte Herzthätigkeit folgte, ergab. Ich constatirte ferner, dass zur correcten Wirkung des Muscarins eine durchaus frische

¹⁾ Schmiedeberg und Koppe, «Das Muscarin etc.» Leipzig 1869.

Lösung desselben erforderlich sei, indem eine Lösung, die ein paar Tage gestanden, unsicher und ungleich wirkte. Die Frösche zu diesen Versuchen mussten frisch eingefangen und nicht zu warm sein; an Fröschen, die ich vor dem Versuche einem kalten Bade unterwarf, (ich arbeitete während der heissen Sommernmonate), gelang der erwünschte Effekt immer sehr gut. Während der Präparirung des Frosches ist Blutverlust, nach Möglichkeit, zu vermeiden. Der Blutverlust erschwert das Eintreten der Muscarinwirkung; ein Umstand, auf den auch *Seth N. Jordan*¹⁾ hinweist. Letzterer legt unter Anderem auch sehr viel Gewicht auf die Individualität der Frösche, indem manche derselben, nach seinen Angaben, wie für die Muscarinwirkung, so auch für elektrische Reizung der Vagi sehr unempfänglich sein sollen. Doch ist dieses wohl, bei aller Richtigkeit, speciell für die Muscarinwirkung zum grossen Theil auf die oben angegebene Differenz in den Muscarin-Dosen zurückzuführen.

Versuch I (Muscarin allein).

Ich führe hier einen Versuch an, der den Unterschied in der Dosirung klar genug erläutert:

Es wurde ein Parallel-Versuch an zwei gleichen kleinen muscarinierten Fröschen gemacht. Die Frösche, nach angegebener Weise zur subcutanen Einspritzung präparirt, hatten je $1\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin in Lösung erhalten und zeigten nach etwa 2 Minuten den Muscarin-Herzstillstand. Die Wirkung des Muscarins wurde 3 Minuten lang beobachtet, der Stillstand erwies sich als ein vollkommener. Nun wurden demjenigen Frosch, dessen Herz zuletzt zum Stillstand kam, noch $1\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin beigebracht. Das Herz zeigte sofort sehr rege Contractionen, währenddem das andere im Stillstand verblieb.

¹⁾ *Seth N. Jordan*. Arch. f. exp. Path. und Pharm. VIII, a. a. O.

Von der Richtigkeit dieses Versuches mich zu überzeugen, hatte ich, wie bei den in der Muscarin-Gruppe angegebenen, so auch bei manchen in den andern Gift-Gruppen zu nennenden Versuchen, Gelegenheit genug, und es ist darum mit Gewissheit zu behaupten, dass eine allzu grosse Dosis des Muscarins die hemmenden Apparate des Herzens nicht nur reizt, sondern überreizt, also lähmt.

Versuch II (Muscarin allein).

Hier die Tabelle zu einem Versuche, in welchem sich bei ungünstiger Dosis des Muscarins eine Verlangsamung der Herzthätigkeit und bei allzu grosser eine Beschleunigung derselben einstellte:

Frosch mittelgross. Herzschlag 52.

Zeit	Dosis	Herzschlag
—	Muscarin $\frac{1}{4}$ Milligr.	52
nach 2 Min.	" " "	48
" 3 "	" $\frac{1}{2}$ "	32
" 1 "	" " "	36
" 3 "	" $\frac{1}{4}$ "	38
sofort	" " "	46
nach 3 Min.	" " "	54
" 3 "	" " "	58—60

Versuch III (Muscarin allein).

Präparierte ich nach aufgehörtem Muscarinstillstande die Vagi und legte das Herz frei, so erwies es sich, dass der Sinus Venosus und die Vagi ihre hemmende Wirkung verloren hatten, was natürlich auf ihre gänzliche Erschöpfung zurückzuführen war.

Versuch I und II (Muscarin und die Temperatur-Veränderung).

Noch einen Versuch von Interesse, das Muscarin betreffend, möchte ich hier anführen; es bezieht sich dieser

Versuch auf die Wirkung der Temperaturveränderung auf muscarinisirte Froschherzen.

Ich brachte zwei Frösche, einen kleinern und einen mittelgrossen, die je $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin erhalten hatten und einen Herzstillstand zeigten, in ein mit Wasser von 42° C. gefülltes Gefäss. Nach Eintritt der Wärmelähmung der Frösche¹⁾ begannen die Herzen rasch zu schlagen; nun wurden die Frösche in ein anderes Gefäss gebracht, welches mit Wasser von 17° C. gefüllt war. Nach einiger Zeit, in welcher die Abkühlung, wie man sich an den über die Wasserfläche hervorragenden Oberkörper der Frösche überzeugen konnte, eine vollständige wurde, hörte der Herzschlag wieder auf.

Der also von Neuem eingetretene Herzstillstand war ein Muscarinstillstand; davon überzeugte ich mich, indem ich dem einen Frosche Atropin (Siehe S. 5) auf das Herz träufelte, worauf der Herzschlag sofort wieder begann; währenddem ich den andern Frosch nach einiger Zeit wieder in das Gefäss mit 42° C. that, wo das Herz wiederum zum Schlagen kam; in das zweite Gefäss zurückgebracht, zeigte es wieder einen Stillstand.

Auf diese Weise konnte man den Einfluss der verschiedenen Temperaturen auf den Muscarin-Frosch, bis zu völliger Erschöpfung des Herzens, beobachten.

Das Ergebniss dieser Muscarin-Versuche ist also folgendes:

Das Muscarin erzeugt einen Herzstillstand in einer Dose von $\frac{1}{2}$ Milligr.; das « darüber » ergibt eine Beschleunigung der Herzthätigkeit.

Die Hemmungsapparate des Herzens, die Vagi und die Ganglien des Sinus Venosus, sind nach spontan aufgehörtem Muscarin-Stillstande unwirksam.

¹⁾ B. Luchsinger, « Zur allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen ». Bonn 1879. S. 12.

Das Muscarin reizt also in gewissen Dosen die hemmenden Apparate, in grösseren Dosen oder bei andauernder Wirkung lähmt es dieselben. Das Muscarin zeigt eine Reihenfolge der Reizung und Lähmung gleich vielen andern Giften.

Temperaturerhöhung hebt den Muscarin-Stillstand auf. Abkühlung des Herzens bringt den Muscarin-Stillstand wieder zurück.

II.

Das Nicotin.

Von dem Gedanken ausgehend, dass die dem Nicotin gegenüber angegebene Unempfänglichkeit des Sinus Venosus vielleicht nur durch eine ungenügende Dosis des Nicotins bedingt sei, und dass, falls diese Voraussetzung eine richtige, hier von einer Schwäche des Reizes und nicht von einer Immunität gegen den Reiz die Rede sein konnte, machte ich folgenden Doppelversuch, den ich späterhin, bei Gelegenheit, vielmals und immer mit grösstem Erfolge wiederholte:

Versuch I und II (Nicotin allein).

Es wurden zwei gleiche mittelgrosse Frösche genommen, in angegebener Weise ihnen Canülen in die Vena Cava eingebunden, die Wirksamkeit ihrer Vagi und Sinus auf electrischen Reiz geprüft und nun durch die Canülen den Herzen je ein Tropfen einer Nicotin-Lösung (2 gtt.: 20 Cem. + 1 gtt. HCl.) beigebracht. Nach einer Minute erwies es sich bei electrischer Reizung, dass die Vagi ihre hemmende Wirkung verloren hatten; der Sinus wirkte wie früher. Eine Vergiftung des einen Froschherzens mit weiteren 2 Tropfen machte auch den Sinus Venosus unwirksam, ja es ergab seine Reizung sogar eine Beschleunigung der Pulsfrequenz. Der Sinus Venosus des andern Frosches

hemmte indessen wie früher; wurden auch diesem Herzen die nöthigen zwei Tropfen beigebracht, so verlor der Sinus Venosus sofort die hemmende Wirkung. Auch hier war eine Beschleunigung der Pulsfrequenz zu bemerken.

Beifolgende kleine Tabelle veranschaulicht den Gang des Versuches Nr. 4:

Frosch mittelgross. Vagi, Sinus reagiren gut. Puls-schlag in der Minute 50.

Zeit	Dosis	Herzschlag
nach 1 M.	1 gtt. der Lösung	50
"	(Vagi unwirksam)	"
nach 3 M.	"	43
nach 2 M.	2 gtt. der Lösung	43
nach 3 M.	" (Sinus unwirksam)	40

Nach längerem electrischen Reize: Herzschlag 15 in 10 Sekunden; der Herzschlag im Ganzen sehr unregelmässig und allmälig, aus später zu erörternden Gründen, in der Frequenz nachlassend.

Noch instructiver in dieser Hinsicht ist folgende Reihe von fünf übereinstimmenden Versuchen, in welchen grössere Dosen des Nicotins angewandt und die Wirkung des Nicotins mit derjenigen des Atropins combinirt wurde.

Versuch I, II und III (Nicotin-Atropin).

Vier Tropfen der bezeichneten Lösung Nicotin heben die hemmende Wirkung der Vagi und die des Sinus Venosus auf. Eine Reizung des Sinus Venosus ergibt eine Beschleunigung der Pulsfrequenz; nach der electrischen Reizung treten kurze Pausen ein. Eine Zugabe von ferner 4 Tr. steigert die beschleunigende Wirkung des Sinus Venosus; die nachfolgenden Pausen verlängern sich. Bei neuer Zugabe von Nicotin, sowie bei andauerndem Reize verliert der Sinus Venosus seine beschleunigende Wirkung. Atropin-Application (subcut. 4 Tr. einer 1° Lösung Atrop. sulf.) verändert Nichts an der Sache: ein Umstand, der nur für

Erschöpfung nach dem Reize und durchaus gegen irgendeinen Hemmungsursprung dieser Pausen spricht.

Diese drei Versuche wurden an grösseren Fröschen gemacht.

Versuch IV und V (Atropin-Nicotin).

Nun brachte ich, um die Natur der bemerkten Pausen mit voller Sicherheit zu ergründen, das Atropin früher an und zwar ebenfalls subcutan, 4 Tr. der 1° Lösung, welche die Vagi und den Sinus unwirksam machten. Die Versuchsfrosche gehörten zu den grösseren, der Herzschlag des einen war 60 in der Minute, des andern 56 vor der Atropin-Application. Nach 4 Tr. der Nicotin-Lösung, die ich, nachdem ich mich von der Wirkung des Atropins überzeugt hatte, durch die Canüle applicirte, ergab der Sinus Venosus auf electrischen Reiz eine Beschleunigung mit dem Reize nachfolgenden kleinen Pausen. Grössere Dosen erhöhten die Beschleunigung und verlängerten die Pausen (4 Tr.; nach 5 M. noch 4 Tr.). Bei längerem Stromeinwirken liess die Beschleunigung nach.

Das Bild dieser Versuche entspricht also vollkommen dem der vorigen und ermöglicht die Bemerkung, dass die Pausen, sowie das Nachlassen der Beschleunigung, durch Erschöpfung zu erklären sind, weil sie stets nach längerem Einwirken des Stromes, oder nach mehrfacher Application desselben eintreten. Von etwaiger Erregung der hemmenden Elemente ist hier, wie angegeben, nicht zu reden, weil die vorhergehende oder nachfolgende Einwirkung des Atropins, eines die Hemmungsapparate unbestreitbar lähmenden Giftes das Erscheinen der Pausen nicht stört.

So kam ich denn auf diese Weise, im Gegensatz zu den Angaben von *Schmiedeberg* und *Böhm*, zu dem Resultate, dass das Nicotin nicht nur auf die Vagi, sondern in grösserer Dosis auch auf den Sinus Venosus lähmend wirkte.

Wie sehr aber die Ergebnisse dieser Versuche für eine Einheit der Hemmungsapparate des Herzens, sowie gegen

die Realität der Zwischenapparate sprachen, so blieb es mir immerhin noch übrig, die Richtigkeit meiner Versuche an dem Muscarin zu erproben.

Ich musste die mit dem Nicotin und Muscarin angegebenen Versuche wiederholen und in einer Weise modifizieren, die die von mir ausgesprochenen Zweifel (S. 9) rechtfertigen konnte. Ich musste also zeigen, dass das Nicotin sich dem Muscarin gegenüber in der Art des Atropins verhalte, dass es den Muscarin-Stillstand aufzuheben im Stande sei und dass es in entsprechender Dosis den nachzufolgenden Muscarin-Stillstand erschweren oder sogar unmöglich machen könnte.

Ich hoffe dieses durch folgende Versuche erlangt zu haben:

Versuch I, II und III (Muscarin-Nicotin).

Hier eine Reihe von drei Parallelversuchen, die sich auch später mehrfach wiederholten.

Es wurden je zwei gleiche, kleinere Frösche auf dem Brettchen ausgespannt und, nach Blösslegung des Herzens, ihnen je $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin beigebracht. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Minuten zeigten die Herzen den charakteristischen Muscarinstillstand in Diastole. Nun wurde dem Frosche, dessen Herzschlag später sistirte, $1\frac{1}{2}$ Ccm. der Nicotin-Lösung subcutan applicirt. Nach 2—3 Minuten begann der Herzschlag wieder, währenddem das zuerst stehengebliebene Froschherz auch fernerhin im Stillstande verharrte. Dieses Resultat erhielt ich, wie gesagt, in drei Parallel-Versuchen nach $1\frac{1}{2}$ Ccm., währenddem ich in andern Fällen, je nach der Individualität des Frosches, die Quantität vergrössern musste; niemals jedoch, wie ich dieses hier ausdrücklich bemerken muss, trat die erneuerte Herzbewegung so schnell wie nach einer Atropin-Application ein.

Zur Lösung der zweiten Frage übergehend, erlaube ich es mir, auf eine Schwierigkeit hinzuweisen, welche sich mir in den betreffenden Versuchen gegenüberstellte. Die

— 19 —

Schwierigkeit, von der ich rede, fand sich in dem von mir bereits oben erörterten und begründeten Umstände, dass das Muscarin nur in gewissen Dosen einen Stillstand erzeuge, und dass ein Uebergreifen in diesen Dosen zu einer Ueberreizung der Hemmungsapparate und, statt eines Stillstandes, zu einem oft recht frequenten Herzschlage führe. Diese Schwierigkeit berücksichtigend, richtete ich meine Versuche in folgender Weise ein:

Versuch I (Nicotin-Muscarin).

Für's Erste also modifizierte ich den soeben angeführten Versuch, insofern ich einem gleichen Frosche $1\frac{1}{2}$ Cem. der Nicotin-Lösung beibrachte. Nach 3 Minuten erhielt er die Muscarin-Dose $\frac{1}{2}$ Milligr. Es erfolgte kein Stillstand.

Versuch II (Nicotin-Muscarin).

In zweiter Linie modifizierte ich den Versuch folgendermassen: Ich präparierte die Vagi, prüfte ihre Wirksamkeit, sowie diejenige des Sinus Venosus und brachte dem Frosche, es war ein mittelgrosser, allmälig 4 Gutt. der Nicotin-Lösung bei; die Dosis genügte, um Vagi und Sinus unwirksam zu machen. Nun gab ich dem Frosche durch dieselbe Canüle 1 Gutt. 1° Muscarin-Lösung. Nach 5 Minuten zeigte sich ein Stillstand. Dass dieser Stillstand durch das Muscarin hervorgebracht war, konnte leicht durch eine Zugabe von Atropin, welches das Herz sofort in Bewegung setzte, bewiesen werden.

Versuch III (Nicotin-Muscarin).

In einem nächsten Versuche brachte ich einem kleineren Frosche, wiederum subcutan, $1\frac{1}{2}$ Cem. der Nicotin-Lösung bei und nach 3 Min. $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin; es zeigte sich keine Veränderung. Nach 10 Minuten gab ich noch $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin zu; der Herzschlag wurde langsamer, das Herz contrahirte sich schwach, blieb diastolisch erweitert und zeigte die für die Muscarinwirkung charakteristische

dunkle Färbung. Nach 5 Min. gab ich noch $\frac{1}{2}$ Milligr.: der Herzschlag wurde noch langsamer. Nach fernern 10 Minuten, während der Herzschlag sich nicht veränderte, träufelte ich, im Gegensatz zu dem vorigen Versuche, nicht Atropin, sondern einige Gutt. der Nicotin-Lösung auf das Herz und erhielt sofort einen ergiebigen Herzschlag.

Hier die Tabelle zu diesem Versuche:

Frosch klein. Herzschlag 58 in der Minute.

Z e i t	D o s e	H e r z s c h l a g
—	Nicotin $1\frac{1}{2}$ Cem.	58
nach 3 Min.	Muscarin $\frac{1}{2}$ Milligr.	54
" 10 "	" $\frac{1}{2}$ "	54
" 2 "	—	46
" 3 "	Muscarin $\frac{1}{2}$ Milligr.	36
" 5 "	—	30
" 5 "	—	30
Einige Gutt. Nicotin-Lösung werden auf das Herz geträufelt		42

Der Schluss aus den angegebenen Versuchen¹⁾ wäre also der, dass das Nicotin sich dem Muscarin gegenüber

¹⁾ A n m e r k u n g. Ich begnüge mich vorläufig in Betreff der Reihe Nicotin-Muscarin mit der Angabe dieser Versuche, aus welchen die wechselseitigen Beziehungen des Nicotins und Muscarins übrigens recht klar zu ersehen sind, und erörtere hier keinen von denjenigen Versuchen näher, in welchen sich die Muscarin-Wirkung durchaus nicht bemerkbar machte; zumal, da ich hoffen darf, demnächst, bei Fortsetzung meiner Arbeit, zum Zwecke genauerer Detaillirung einiger Angaben und der Lösung gewisser, im Verlaufe der Arbeit entstandener Fragen, auch auf diesen wichtigen Umstand bestimmter eingehen zu können. Es sei darum hier nur bemerkt, dass ich bei Anwendung einer concentrirteren Nicotin-Lösung und bei bedeutend grösseren Dosen, als sie sonst zur Aufhebung eines primären Muscarin-Stillstandes nöthig waren, in mehreren Fällen durchaus keine Spur einer Einwirkung des nachfolgenden Muscarins constatiren konnte.

wirklich gleich wie das Atropin verhält, wenn es auch ihm in der Intensität seiner Wirkung, was recht zu betonen ist, untergeordnet steht. Das Nicotin kann also, gleich dem Atropin, den Muscarin-Stillstand aufheben und, wiederum gleich dem Atropin, die nachzufolgende Muscarinwirkung erschweren. Es steht diese Schlussfolgerung in starkem Widerspruch zu der Ansicht von *Böhm*¹⁾, welcher sich folgendermassen äussert: «Der primäre Muscarin-Stillstand kann, wie sich von vorneherein erwarten liess, durch Nicotin nicht aufgehoben werden», und anderseits mit dem schon citirten Ausspruch von *Schmiedeberg*²⁾, dass das nicotinisirte Herz sich dem Muscarin gegenüber wie ein normales verhalte.

Ich glaube jedoch, nach dem Angegebenen, unsern Satz aufrecht halten und behaupten zu können, dass der Unterschied der Wirkung des Atropins und Nicotins in Bezug auf Muscarin, nicht in einer besondern Wirkung des Nicotins liege, sondern in der verschiedenen Intensität der Gifte. Der Unterschied ist also ein quantitativer und nicht ein qualitativer.

III.

Das Atropin.

Um die Analogie der Wirkung des Nicotins und des Atropins noch weiter zu führen, mussten auch die von dem Atropin angegebenen Versuche einer Prüfung und Modification unterworfen werden. Dem entsprechend kann ich hier eine Reihenfolge von Atropin-Versuchen angeben.

¹⁾ *Böhm*, a. a. O. S. 16.

²⁾ *Schmiedeberg*, a. a. O. S. 132.

Mein erstes Bemühen ging darauf hin, eine Dosis für das Atropin zu finden, welche, gleich gewissen Nicotin-Dosen, nur die hemmende Vagus-Wirkung aufheben und die des Sinus Venosus unberührt lassen würde. Nach einer Reihe fruchtloser Versuche kam ich zu folgendem Resultate:

Versuch I (Atropin allein).

Ein Frosch, dessen Gewicht 26,9 Grm., mit einem Herzschlag von 60 in der Minute, mit gut wirkenden Vagi und Sinus, brauchte subcutan $1\frac{1}{2}$ Milligr. Atropin Sulf., um die Wirksamkeit der Vagi zu verlieren, wobei der Sinus noch bei früherem Minimum des Stromreizes wirkte. Ein Zusatz von 1 Milligr. Atropin machte auch den Sinus Venosus unwirksam.

Versuch II (Atropin allein).

Die Reihenfolge zeigte sich in grosser Klarheit auch in einem nächsten, an einem grösseren Frosche ausgeführten, Versuche. Der Herzschlag war 64 in der Minute. Ich wandte 5 Milligr. Atropin subcutan an und bemerkte, dass die Vagi fast sofort ihre Wirksamkeit verloren hatten, der Sinus Venosus aber noch wirkte. Nach einer Minute etwa verlor auch der Sinus seine Wirksamkeit.

Versuch I (Atropin-Muscarin-Atropin).

Ich benutzte denselben Frosch, um das gegenseitige Verhältniss des Muscarins und Atropins zu prüfen. Der Frosch also, dessen Vagi und Sinus nach 3 Milligr. Atropin unwirksam waren, erhielt 3 Milligr. Muscarin und zeigte nach 3 Minuten einen diastolischen Herzstillstand. Nun träufelte ich auf das Herz mehrere Gutt. Atropin: es lösten sich 3—6 Herzcontraktionen aus, nach welchen wieder ein Stillstand eintrat; der Stillstand wurde nach einigen Minuten wieder durch ein paar Contractionen unterbrochen, nach denen wieder eine Pause folgte. Dieser Wechsel von Pausen

und Contractionen dauerte einige Zeit an, bis das Herz schliesslich zu sehr schwachen, aber ununterbrochenen Pulsationen kam, anfänglich etwa 4 in 10 Sekunden, dann 6.

Im Widerspruch zu den Angaben von *Schmiedeberg*¹⁾, *Truhart*²⁾ und *Böhm*³⁾, welche einen Muscarin-Stillstand bei vorhergehender Atropin-Einwirkung nicht zulassen, stimmt dieser Versuch vollkommen mit den neuern Angaben von *Seth N. Jordan*⁴⁾ überein. Derselbe gibt folgende Zahlen an: nach $\frac{1}{100}$ —1 Milligr. Atropin übten 2 Milligr. Muscarin eine erkennbar hemmende Wirkung aus; 3—3 Milligr. gaben nach einer halben Stunde Stillstand, manchmal blieben auch 10 Milligr. ohne Einfluss. Letzteres wird wohl auf die beschleunigende Wirkung des Muscarins, in gewissen Dosen, zurückzuführen sein.

Wie die hemmenden, werden auch die motorischen Apparate des Herzens durch Atropin geschwächt, wie es aus folgendem Versuche, welchen ich hier gelegentlich anfühe, zu erschen ist. Es weist dieser Versuch hierzu noch auf den bemerkenswerthen Umstand hin, dass die Wirkung des Atropins, trotz ihrer Intensität, in gewissen Dosen doch nur eine vorübergehende sein kann.

Versuch I und II (Atropin allein).

Ich applicirte einem mittelgrossen Frosche, dessen Herzschlag vor dem Versuche 30 in der Minute betrug, direct durch eine Herzcanüle 2 Milligr. Atropin. Sofort nach der Application war der Herzschlag 24, nach 3 Minuten 36; eine zweite Dosis von 2 Milligr. setzte den Herzschlag wieder auf 30 zurück, eine dritte auf 24 u. s. w. Auf diese Weise konnte man das Herz durch einen immer wachsenden

¹⁾ *Schmiedeberg*, a. a. O.

²⁾ *Truhart*, a. a. O.

³⁾ *Böhm*, a. a. O.

⁴⁾ *Seth N. Jordan*, Arch. f. exp. Path. und Pharmak. B. VIII. S. 15.

Zusatz von Atropin-Lösung ganz allmälig zum Stillstande bringen; dieser Stillstand wurde mit Leichtigkeit durch Application einer geringen Quantität von Salzwasser aufgehoben. War die Atropin-Dosis nicht allzugross, so trat die Erholung, wie es sich in einem andern Versuche erwies, auch ohne Durchspülung mit Salzwasser von selbst ein.

Die Tabelle zu diesen Versuchen war folgende :

I. Frosch mittelgross. Herzschlag 50.

Zeit	Dosis	Herzschlag
sofort	Atropin 2 Milligr.	50
nach 5 Min.	—	24
" 5 "	Atropin 2 Milligr.	36
" 2 "	—	36
" 3 "	Atropin 2 Milligr.	30
sofort	—	28
nach 5 Min.	Atropin 2 Milligr.	24
" 5 "	" 2 "	16 bei vereinzelt. Schlägen
" 2 "	—	Stillstand

nach 3 Min. eine geringe Quantität Salzwasser (0,07): nach 1—2 Min. ein langsamer Herzschlag, allmälig zu 20 in der Minute steigend.

II. Frosch mittelgross. Herzschlag 58. Nach 3 Dosen Atropin zu 2 Milligr.: Stillstand, etwa 3 Minuten andauernd, dann in sehr langsamem Herzschlag übergehend.

Bevor ich jetzt zu den allgemeinen Schlussfolgerungen aus diesen Versuchen übergehe und dieselben mit den bereits erwähnten Ergebnissen der Nicotin-Versuche verknüpfe, möchte ich noch eines Giftes gedenken, des Curares, welches seiner Wirkung nach, in diesem Falle, zu den genannten Giften in sehr naher Beziehung steht.

IV.

Das Curare.

In Betreff der Wirkung des Curares auf die Hemmungsapparate wiederholt *Schmiedeberg*¹⁾ eine kurze Bemerkung von *A. B. Meyer*²⁾, welche als Stützpunkt für die Lehre von den Zwischenapparaten dienen könnte; indem das Curare, nach den genannten Autoren, der von ihnen angegebenen Nicotin-Wirkung analog — die Vagi lähmend, den Apparat des Sinus Venosus unberührt lassend, — wirkt. Die Vagus-Lähmung stand nach zahlreichen Bestätigungen in den Angaben von *Ct. Bernard* (1836), *Heidenhain* (1838), *v. Bezold* (1859), *Wundt* und *Schelske* (1859), ausser Zweifel; was jedoch die Immunität des Sinus Venosus anbetrifft, so sah ich mich zu einer Prüfung dieser Behauptung vermittelst vergrösserer Dosen, genöthigt, indem es in unsren Zwecken lag zu beweisen, dass die Curare-Wirkung gerade der von mir angegebenen Nicotin-Wirkung analog sei. Ich führe hier einige von unsren Versuchen an:

Versuch (Curare allein).

Zwei Tropfen einer concentrirten Curare-Lösung durch eine Canüle einem grösseren Frosche, dessen Vagi und Sinus sehr empfindlich waren, beigebracht, genügten, um Vagi und Sinus der hemmenden Wirkung verlustig zu machen; ja noch mehr, die electrische Reizung des Sinus Venosus erwies eine Beschleunigung der Herzcontractionen mit nachfolgenden Erschöpfungspausen, wie ich sie bereits bei der Nicotin-Wirkung geschildert habe.

¹⁾ *Schmiedeberg*, « Ber. d. k. s. Gesells. d. Wiss. ». Leipzig 1870. S. 130.

²⁾ *A. B. Meyer*, « Das Hemmungservensystem des Herzens ». Berlin 1869. S. 36.

Versuch (Curare-Muscarin).

Ich prüfte darauf die wechselseitigen Beziehungen von Curare und Muscarin. Ein mittelgrosser Frosch, dessen Herzschlag vor dem Versuche 61 war und dessen Hemmungsapparate gut wirkten, erhielt subcutan 1 Ccm. einer concentrirten Curare-Lösung; 5 Minuten hernach erwiesen sich die Hemmungsapparate als unwirksam, der Herzschlag war 52. Nun wurden dem Frosche allmälig $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin subcutan beigebracht, es zeigte sich kein Herzstillstand.

Versuch (Muscarin-Curare).

In darauf angestellten Parallel-Versuchen benutzte ich gleich kleine Frösche, deren Herzen durch je $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin zum Stillstand gebracht waren. Demjenigen Frosche in den Parallelversuchen, dessen Herz zuletzt den Stillstand zeigte, wurde subcutan 1 Ccm. der concentrirten Curare-Lösung gegeben. Das Herz gerieth sofort in heftige Contractionen, währenddem das zuerst stehen gebliebene noch eine lange Zeit in dem Stillstande verblieb.

Schlussfolgerungen.

Es wäre nunmehr möglich, auf Grund des vorliegenden Materials, einen Vergleich der Wirkungen der genannten Gifte anzustellen und diesem Vergleiche einige allgemeine Schlüsse beizufügen.

I. Das Nicotin wirkt nicht nur speciell auf einige Theile des Hemmungsapparates, die hypothetischer Zwischenapparate, sondern je nach der Dosis in bestimmter Reihenfolge auf den ganzen Hemmungsapparat.

Dieselbe Reihenfolge bietet das Atropin.

II. Das Nicotin verhindert nicht nur die hemmende Wirkung des Sinus Venosus, sondern ergibt bei electricher Reizung desselben eine Beschleunigung der Herzthätigkeit mit nachfolgenden Pausen.

III. Das Nicotin ist gleich dem Atropin, wenn auch in verhältnissmässig grösseren Dosen und nach verhältnissmässig längerer Zeitdauer, im Stande, den durch Muscarin hervorgebrachte Herzstillstand aufzuheben, ebenso wie bei vorhergehender Application den durch Muscarin hervorzubringenden Herzstillstand zu behindern.

IV. Ist die dem Thiere vorher beigebrachte Dosis des Nicotins eine im Verhältniss zum Muscarin ungenügende, so bringt dieses eine Verlangsamung der Herzthätigkeit oder sogar einen Herzstillstand hervor.

V. Das Curare hebt die hemmende Wirkung der Vagi und die des Sinus Venosus auf, eine electriche Reizung des letzteren ergibt eine Beschleunigung der Herzthätigkeit mit nachfolgenden Pausen. Das Curare hebt den durch Muscarin erzeugten Stillstand mit grosser Schnelligkeit auf.

VI. Die Wirkungen des Nicotins, des Atropins und des Curares sind in Bezug auf die hemmenden Apparate des Herzens analog. Der Unterschied zwischen ihnen ist ein quantitativer und nicht qualitativer.

VII. Die Existenz der Zwischenapparate ist damit sehr unwahrscheinlich.

VIII. Der Hemmungsapparat ist, den vorliegenden Versuchen nach, ein einheitlicher. Seine nähre Beschaffenheit ist bis jetzt noch nicht mit Gewissheit zu bestimmen.

Die sich leicht aufwerfenden Fragen, warum die Vagi und erst nach ihnen die Apparate des Sinus Venosus ihre hemmende Wirksamkeit verlieren, und warum man denn nicht specifische Wirkungen der verschiedenen Gifte anzunehmen habe, finden ihre Beantwortung: die Erste in der

einfachen Ueberlegung, dass eine indirekte Reizung wohl eher versagt, als eine directe; die Zweite, die differenten Wirkungen betreffend, in dem Umstände, dass auch schon in anderen Gebieten, im Gegensatz zu der herrschenden Strömung die Giftwirkungen zu specialisiren, der Versuch gemacht worden ist, die Unzahl von Giften einem einheitlichen und einfachen Gesetz zu unterwerfen. Man vergleiche *B. Luchsinger*¹⁾, welcher die Einwirkung verschiedener Agentien auf den Organismus, unter anderen jene der Kali- und Barytsalze, der Blausäure, des Chinin, Morphium, Aether, Chloroform u. s. w., besprechend, sich folgendermaassen ausspricht: „Diese Agentien wirken also vielmehr alle direct als solche auf das Gewebe ein, in gleicher, keineswegs specifischer Weise; es gibt also danach eine gewisse, wohl nicht zu geringe Zahl von Agentien, welche (wie es scheint, eben ohne tiefere chemische Eingriffe) gleich wie die Wärme ganz allgemein und gleichmässig nur die Erregbarkeit d. h. die intramolekulare Bewegung der lebenden Massen zu ändern streben.“

V.

Meine nächste Aufgabe war es nun, den genannten Giften, um das Bild ihrer analogen Wirkung auf die Hemmungsapparate des Herzens zu vervollkommen, noch einige charakteristische Beispiele anzureihen.

Zu diesem Zwecke benutzte ich noch das Strychnin, die Kalisalze, die Barytsalze und das Apomorphin, wobei ich, abgesehen von der directen Einwirkung auf das Herz, bei all' diesen Giften deren Beziehung zum Muscarin, dem Probestein meiner Versuche, bestimmte.

¹⁾ *B. Luchsinger*, „Zur allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen“. Bonn 1879. S. 19.

Das Strychnin.

Die über die Wirkung des Strychuins auf das Froschherz bekannte Arbeit von Dr. C. Heinemann¹⁾ ergibt, dass das Strychnin, in einer Lösung von gr. 1 auf Dr. 1, subcutan zu 2 – 4 ½ Tropfen beigebracht, den Puls beträchtlich verlangsamt. Diese Verlangsamung tritt vor dem Tetanus ein, ist jedoch nicht constant. Später wird der Pulsschlag normal. Kleine Dosen, die nur zum Tetanus hinreichen, zeigen keine Verlangsamung, grössere einen vorübergehenden diastolischen Herzstillstand. Die Vagi bleiben nach 5 Tropfen der Lösung und nach dem Tetanus wirksam. Vorhergehende Curare-Vergiftung verhindert die Verlangsamung. Vagus-Durchschneidung verändert nichts. Der Schluss, den Heinemann aus seinen Versuchen zieht, lautet auf eine Affection der Muskelsubstanz und auf eine Erregung der Vagusendigungen im Herzen.

Ich wiederholte den Versuch von Heinemann, benutzte dabei jedoch eine grössere Dosis, in dem Gedanken, dass sich wohl auch hier eine Analogie mit den übrigen Giften, insofern als grössere Dosen die erregten Hemmungsapparate lähmen, einstellen würde.

Versuch I (Strychnin allein).

Der zu meinem Versuche benutzte mittelgrosse Frosch erhielt bei einem Herzschlag von 54 in der Minute subcutan 1 Cgr. Strychnin-Sulf. Ein paar Minuten nach der Strychnin-Application trat eine Verlangsamung der Pulszahl und gleich darauf der Tetanus ein. Nun wurden die Vagi präparirt und durchschnitten, es zeigte sich keine Veränderung in der Pulszahl. Um nun die Frage, ob die Vagi auch nach solch einer verhältnissmässig grossen Dose ihre hemmende Wirkung bewahrt hätten, beantworten zu können, prüfte

¹⁾ Heinemann, Virch. Archiv f. path. Anat. XXXIII. S. 394.

ich dieselben auf electrischen Reiz. Es hemmten jedoch weder sie noch der Sinus Venosus. Ebenso resultatlos blieb eine Zugabe von Atropin, auf das Herz geträufelt, was, falls es sich hier um eine Erregung der Hemmungsvorrichtungen handeln würde, sofort deren Lähmung und also eine Beschleunigung des jetzt verlangsamten Herzschlagess hervorrufen musste. Der Herzschlag blieb indessen unverändert. Es blieb mir also die Voraussetzung, dass das Strychnin in kleinen Dosen erregend, im gegebenen Falle aber, bei grösseren Dosen, jedenfalls lähmend, wie auf die Nervenvorrichtungen des Herzens, so auch auf die Substanz des Herzens, letzteres wohl in allen Fällen, wirkte.

Hier die Tabelle zu diesem Versuche:

Frosch mittelgross, Herzschlag 34 in der Minute.

Z e i t	D o s i s	H e r z s c h l a g
nach 3 Min.	Strychnin sulf. 1 Ctgr.	54
gleich darauf	—	36
nach dem Tetanus	—	Tetanus
Vagi durchgeschnitten	—	30
10 M. nach d. Tetanus	Atropin	30
nach 5 M.	—	26
	—	etwa 20

In noch höherem Grade bestätigte sich der Satz, dass das Strychnin in gewissen Dosen die hemmenden Apparate lähmt, bei directer Application des Strychnins in das Herz selbst vermittelst einer Canüle, bei einer Methode, die bekanntlich sehr intensive Wirkungen zulässt.

Versuch II, III, IV, V (Strychnin allein).

In einer Reihe von Versuchen, von denen ich hier vier hervorhebe, erhielt ich bei mittelgrossen Fröschen folgende Resultate: Die Vagi und der Sinus Venosus verloren ihre hemmende Wirkung schon nach 3 Milligr. Strychnin. Das Minimum der früher wirkenden Stromstärke, sowie eine

mässige Steigerung dieser Stromesstärke zeigten keinerlei Veränderungen in der Pulszahl. Bei Strömen grosser Stärke zeigte sich jedoch eine deutliche Vermehrung der Pulszahl, mit nachträglichen Pausen, eine Erscheinung, die schon bei den Nicotin- und Curare-Versuchen constatirt worden ist.

Soweit meine Versuche mit dem Strychnin allein, welches gleich den nachfolgenden Giften, als Anhang, zu dem Haupttheil meiner Arbeit, der Nicotin-, Atropin-, Muscarin-Gruppe, nur sehr kurz behandelt werden konnte.

In Betreff der gegenseitigen Wirkung des Strychnins und Muscarins ist Folgendes zu bemerken:

Versuch (Muscarin-Strychnin).

In einem der geübten Parallelversuche bot der Frosch, dessen Herz zuletzt zum Stillstande durch $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin gekommen war, 2 Minuten nachdem ihm subcutan 2 Ctgr. Strychnin beigebracht waren, einen ergiebigen Herzschlag. Das Herz des andern Frosches verblieb im Stillstande. Die Frösche in diesem Versuche waren klein.

Wurden bei gleich grossen Fröschen nach dem Muscarin-Stillstande Dosen von 1 Ctgr. Strychnin angewandt, so trat der Herzschlag erst spät, etwa nach 10—15 Minuten ein.

Dem Strychnin kommt also eine in kleinen Dosen die Hemmungsvorrichtungen erregende, in grösseren Dosen lähmende Wirkung zu.

Auch hier ist die Wirkung auf einen einheitlichen Apparat zu constatiren. Das Strychnin wirkt wie auf die Vagi, so auch auf den Sinus Venosus.

Das Strychnin vermag schliesslich den Muscarin-Stillstand aufzuheben, wobei es, der Intensität seiner Wirkung nach, dem Atropin und Curare nachstehend, sich dem Nicotin nähert.

Die Kalisalze.

Die Kali-Salze, denen früher von *Ct. Bernard* und *Grandeau* (1863—1864) und von *Traube* (Ges. Beitr. z. Path. und Physiol. I.) eine specielle herztödtende Wirkung, denen später von *Podkopaeu* (Virch. Arch. XXXIII) eine hauptsächlich die Herzmuskulatur betreffende und von *P. Guttman* (Virch. Arch. XXXV) für die Herznervenelemente wichtigere Wirkung angetragen wurde, sind in neuerer Zeit darauf zurückgeführt, dass sie nach *Böhm* (Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1878. VIII), *Luchsinger* («Zur allg. Physiologie der irritablen Substanzen», 1879), ihre tödtende Wirkung nur durch allzu grosse Dosen erlangt haben; anderseits ist wohl in Betreff ihrer speciellen Einwirkung auf gewisse Gewebe, der Satz zu berücksichtigen, dass die Gifte nicht speciell auf einen Theil, sondern auf alle Gewebe des betroffenen Organes, wenn auch in einer «je nach der Erregbarkeit, eventuell Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe» (*Luchsinger*) verschiedener Intensität wirken.

Ich hielt mich in den Versuchen mit den Kali-Salzen an die Reihenfolge, welche ich bei dem Strychnin angewandt hatte.

Versuch I (Kalisalze allein).

Einem mittelgrossen Frosche wurden $1\frac{1}{2}$ Milligr. KCl. subcutan beigebracht. Die äussere Beobachtung des Frosches erwies die Reihenfolge der Erscheinungen, wie sie schon von *Luchsinger* beschrieben wurde: zuerst traten die Symptome der Grosshirnlähmung auf. Unbeweglichkeit des Frosches, leichtes Gelingen des Quackversuches, die Möglichkeit, den Frosch ohne Gegenwehr in die Rückenlage zu bringen, dann die Affection der Athmung, dann der Verlust der Reflexerregbarkeit; nun wurden, um der nächstfolgenden Beeinträchtigung des Herzschlages noch vorzugreifen, die

Vagi präparirt, das Herz freigelegt und der electrische Reiz erprobt. Es ergab sich, dass Vagi und Sinus Venosus ihre hemmende Wirkung verloren haften.

Versuch II (Kalosalze allein).

Auch hier erprobte ich die Einwirkung des Giftes auf die Innenwände des Herzens. Die Injection des KCl. vermittelst einer Canüle, in gewöhnlicher Weise ausgeführt, erwies die Nothwendigkeit einer verhältnissmässig grössern Dosis, um die Hemmungswirkung der Vagi und des Sinus Venosus zu lähmen. Nach einer Dosis von $\frac{1}{2}$ Milligr. blieben die Vagi und der Sinus Venosus wirksam, ja ihre Erregung schien sogar eine gesteigerte zu sein¹⁾. Erst nach einer Dosis von 1 Milligr. verloren Vagi und Sinus Venosus ihre hemmende Wirkung.

Versuch I (Kalosalze und Salzwasser abwechselnd).

Ich machte noch einen dritten Versuch mit dem KCl., um die Intensität seiner Wirkung zu erproben. Zu diesem Zwecke liess ich eine Kalosalzlösung und 0,7% Salzwasser abwechselnd auf das Herz einwirken. Der Versuch wurde vermittelst eines Apparates ausgeführt, welcher im Wesentlichen aus zwei, an einem Stative verschiebbaren, Gefässen bestand. Die ausführenden Schläuche dieser Gefässen waren durch einen T förmigen Hahn derart vereinigt, dass man durch eine entsprechende Drehung des Hahnes aus dessen freier Oeffnung entweder die eine oder die andere von den in den Gefässen befindlichen Flüssigkeiten abfließen lassen konnte. Das eine Gefäss wurde mit Salzwasser, dem 0,25% KCl. zugesetzt waren, das andere mit 0,7% Salzwasser gefüllt, der Flüssigkeitsspiegel beider Gefässen in ein gleiches Niveau gebracht und nun das freie Ende des Hahnes in

¹⁾ Anmerkung. Eine Thatsache, deren endgültige Feststellung übrigens nächsthin bevorsteht.

eine in das Froschherz mündende Canüle gestellt. Der Frosch war recht gross, zeigte einen Herzschlag von 68 in der Minute und besass sehr empfindliche Vagi und Sinus Venosus.

Es erwies sich nun, dass die Vagi und der Sinus Venosus ihre hemmende Wirkung verloren, wenn das Herz im Laufe von etwa 3 Minuten von der Kalilösung durchgespült wurde, und dass sie dieselbe beim früheren Minimum der Stromreize wieder gewannen, sobald das Salzwasser auch etwa dieselbe Zeit auf das Herz eingewirkt hatte.

Zur Methode dieses Versuches habe ich zu bemerken, dass bei der Ausführung desselben die, die Thätigkeit des in den Herzwänden einliegenden Nervenelemente hindernde, Druckwirkung und Spannung¹⁾ sorgfältig vermieden wurde. Zu diesem Zwecke stand das Flüssigkeits-Niveau nicht hoch, und wurde nach der Durchspülung mit den Flüssigkeiten immer 3 Minuten lang pausirt, um die durch die geöffneten Aortenbogen zu Stande kommende Entlastung abzuwarten. Wurde der Versuch unter allen diesen Cautelen ausgeführt, so zeigte sich stets ein gleiches Resultat, welches wiederholte Male hervorgerufen werden konnte: die Kalisalze machten Sinus und Vagi unwirksam, das Salzwasser erneuerte ihre Wirksamkeit; die Kalisalze liessen sich also mit Leichtigkeit fortschwemmen, ohne eine Spur ihrer Wirkung zu hinterlassen.

Versuch (Muscarin-Kalisalze.)

Zum Schluss der Versuche mit den Kalisalzen führe ich noch den gewöhnlichen Parallel-Versuch mit muscarinierten Fröschen an. Zwei gleiche kleine Frösche erhielten je $\frac{1}{2}$ Milligr. Muscarin und zeigten einen Herzstillstand. Es war eine Dosis von 1 Ctgr. Kalisalze erforderlich, um das

¹⁾ Dr. J. Ludwig und Prof. Luchsinger, «Zur Innervation des Herzens». Centralblatt f. med. Wiss. 1879. S. 404.

Froschherz, welches zuerst zum Stillstande gekommen war, in tiefe, wenn auch langsame Contractionen zu setzen. Die Wirkung äusserte sich etwa nach 1 Minute.

Aus diesen Versuchen wäre also der Schluss zu ziehen, dass die Kalisalze die Hemmungsapparate, gleich vielen andern Giften, lähmen, mit, sehr wahrscheinlich, vorausgehender Reizung derselben.

Die Kali-Salze heben den Muscarin-Stillstand auf.

Sie gehören nicht zu den intensiven Giften. Ihre Wirkung ist leicht durch Salzwasser aufzuheben.

Die Barytsalze.

Ich muss nun noch kurz der Barytsalze erwähnen, die *Hermann*¹⁾ den Kalisalzen als gewissermassen analog, wenn auch mit gröserer Intensität wirkend, darstellt. Ihre Wirkung auf das Herz wurde 1866 von *M. Cyon* beobachtet und als lähmend bestimmt. Eine spätere Arbeit über diesen Gegenstand ist die von *Böhm*²⁾. Nach ihm bringt eine Dosis³⁾ von 0,03—0,1 subcutan das Herz zu einem unregelmässigen peristaltischen Contractionsmodus und, nach 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden, zu einem Stillstande, bald in Systole, bald in Diastole. Die Wirkung soll jedoch nicht constant sein. Vagus und Sinus verlieren ihre Erregbarkeit. Muscarin-Stillstand wird durch Barytsalze aufgehoben.

Die Resultate meiner Versuche stimmen mit denjenigen von *Böhm* überein :

¹⁾ *J. Hermann*, »Lehrbuch der exper. Toxicologie«, 1874.
S. 190.

²⁾ *Böhm*, »Ueber die Wirkung der Barytsalze etc.« Arch.
f. exp. Pathol. und Pharm. B. III.

³⁾ Daselbst S. 41.

Versuch (Barytsalze allein).

Einem mittelgrossen Frosche, mit gut wirkenden Vagi und Sinus Venosus, wurden 0,007 Grm. Chlorbarium subcutan beigebracht. Die Dosis genügte, um nach etwa 2—3 Minuten die Vagi und den Sinus unwirksam zu machen. Letzteres, die Beeinflussung des Sinus, ist besonders als ein Umstand, der wiederum für die Einheit des Hemmungsapparates spricht, hervorzuheben. Ueber das Verhältniss des Sinus zu der Barytsalz-Wirkung ist in der Arbeit von *Böhm* nichts zu finden.

Versuch (Muscarin-Barytsalze).

In den üblichen an zwei kleinen Fröschen angestellten Parallel-Versuchen brachten 1 Ctgr. Chlorbarium das Froschherz etwa nach 1 Minute aus dem Muscarin-Stillstande in ergiebige und rasche Contractionen.

Die Barytsalze wirken also ebenfalls auf den einheitlichen Hemmungsapparat des Herzens. Sie lähmen den Sinus Venosus und die Vagi. Die Barytsalze heben den Muscarin-Stillstand auf. Sie sind in ihrer Wirkung intensiver als die Kalisalze.

Das Apomorphin.

Ueber das Apomorphin habe ich, zum Schlusse, Folgendes zu bemerken:

Versuch I, II, III (Apomorphin allein).

Bei einem mittelgrossen Frosche, im Versuch I, genügten $\frac{1}{2}$ Ctgr., um den Sinus und die Vagi unwirksam zu machen. Versuch II, ein gleicher Frosch, erforderte dazu schon 1 Ctgr. Versuch III, ein Frosch, etwas grösser

frisch eingefangen und mit sehr empfindlichen Vagi und Sinus, erforderte 2—3 Ctgr. zur Lähmung der hemmenden Apparate. Bei starker Reizung seines Sinus Venosus zeigte sich geringe Beschleunigung der Pulszahl; die nachträglich eintretenden und bereits vielfach erwähnten Pausen waren dabei sehr bemerkbar.

Versuch (Muscarin-Apomorphin).

In den Parallel-Versuchen genügte gewöhnlich $\frac{1}{2}$ Ctgr., um den Muscarin-Stillstand aufzuheben; dieses geschah jedoch in allen Versuchen erst nach ein paar Minuten.

Das Apomorphin bietet also dieselbe lähmende Wirkung auf den gesamten Hemmungsapparat dar, wie die übrigen Gifte. Es hebt den Muscarin-Stillstand auf.¹⁾ Seine Wirkung ist nicht besonders intensiv.

¹⁾ Vor Kurzem hat Harnack (Arch. f. exper. Path. und Pharm. V. 1876. S. 419) allerdings Versuche mitgetheilt, die geradezu eine bessere Wirkung des Muscarin am apomorphinsirten Herzen erschliessen lassen könnten. Unsere directen, solchen Schlusse völlig widersprechenden Versuche machen damit eine Revision der bezüglichen Angaben Harnack's dringend nothwendig.



Schluss.

Die Reihe der Versuche überblickend, möchte ich nochmals auf das, im Grossen und Ganzen, Analoge in den Wirkungen der Gifte hinweisen. Die Analogie zwischen den verschiedenen Giften ist zwar eine sehr allgemeine. Sie kann nicht bis in die kleinsten Details zurückgeführt werden, es würden sich stets, durch Schwierigkeiten in der Dosirung, durch die verschiedene Intensität der Gifte und durch unbekannte Nebeneinflüsse bedingte, Unterschiede dem gegenüber stellen.

Eine gewisse Bestimmtheit in der Dosirung, eine Berücksichtigung der Nebeneinflüsse, hauptsächlich ein Her vorheben der auf die Affeirung der Muskelemente des Herzens kommenden Wirkung, eine Erklärung der Reihenfolge in der Affeirung der verschiedenen hemmenden und erregenden Bestandtheile des Herzens und, schliesslich, das sorgfältigste histologische Studium der Nervenelemente desselben, das seien die Ziele der künftigen Arbeiten.

Hier jedoch möge es gestattet sein, dem Streben zur Specialisirung der Gifte gegenüber, in Bezug auf den von mir (S. 28) citirten Satz aus der Rede des Prof. *Luchsinger*, die Analogie einer Gruppe von Giften, denen gewiss mit Leichtigkeit eine Menge anderer Reize und Gifte anzureihen ist, zu betonen. Es sei mir ferner gestattet nochmals darauf hinzuweisen, dass der Hemmungsapparat, nach den angegebenen Versuchen, als ein einheitlicher aufzufassen ist. Die Berechtigung der Thatsachen, auf welchen die jeden-

falls sehr künstliche Auffassung von den Zwischenapparaten beruhte, ist im höchsten Grade erschüttert, und es fällt somit jeder Grund weg, die Sache sich complicirter als nöthig vorstellen zu wollen. Es ist übrigens zu bemerken, dass wir in dieser Auffassung nicht allein stehen: auf ganz anderem Wege, vorzüglich durch die Bemühungen der Cambridger Schule, ist bereits ein einfacherer Bau der Hemmungsapparate wahrscheinlich gemacht worden. Denn, wenn nach den Untersuchungen von *Foster, Dew-Smith u. A.* die Hemmung nicht in Ganglien, sondern direct an der Muskelfaser statt hätte, so sind die Zwischenapparate natürlich noch schwieriger zu verstehen.

In der Frage nach dem Orte und der Beschaffenheit des Apparates der Hemmung, enthalte ich mich einer Meinung, da uns bis jetzt die nöthigen Versuche fehlen. Eine Fortsetzung der Versuche in dieser Richtung ist übrigens in Aussicht genommen.

10585

1881

~~6406~~
~~m~~