XI.

Aus dem Laboratorium der medicin. Klinik zu Bonn (Director Geheimrath Prof. Dr. Schultze).

Die Beziehungen des Nervus vagus zu Erkrankungen von Herz und Lungen, speciell bei experimenteller chronischer Nikotinvergiftung.

Von

Privatdocent Dr. Josef Esser,
Assistenzarzt der Klinik.

I.

Bei der toxischen Wirkung des Tabaks und seines Rauches spielt nach den chemischen Analysen und physiologischen Experimenten verschiedener Forscher (Heubel [1]¹⁾, Kissling [2], Vas [3]) die Hauptrolle das Nikotin, das zuerst im Jahre 1823 von Posselt und Reimann (4) aus Tabaksblättern rein dargestellt, später von anderen in einer Menge von etwa 0,5—2 Proc. in feinem Havannatabak und gar bis 8 Proc. in den ordinären Tabaksorten nachgewiesen wurde (Kobert [5]).

Unter den anderen, speciell im Tabakrauch enthaltenen Produkten kommt vielleicht dem Kohlenoxyd Bedeutung für eine Vergiftung zu (Fokker [6], Loebisch [7], Jakoby [8]), doch wahrscheinlich höchstens bei chronischer Einwirkung von Tabakrauch. Binz (9) stellte nämlich erst jüngst im Verein mit Wahl (10) fest, dass das im Tabakrauch hochgradig verdünnte Gas, während etwa 4 Stunden eingeathmet, wohl im Blut nachweisbar war, aber keine üblen Folgezustände, geschweige denn eine gefährliche Vergiftung zu Stande brachte. Inwieweit die noch weiterhin im Tabakrauch gefundenen Pyridinbasen (Pyridin, Collidin, Picolin, Lutidin), ferner Nikotianin (Tabakkampfer), Blausäure, Schwefelwasserstoff und Sumpfgas in toxischer Hinsicht beim Tabakgenuss in Frage kommen,

1) Diese Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichniss am Schlusse dieser Arbeit.

ist noch nicht sicher gestellt. Der vielfach geltenden Ansicht, dass ihre Menge zu einer erheblichen Schädigung zu gering sei, widerspricht in neuester Zeit speciell in Bezug auf die Pyridinbasen Habermann (11), der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse kommt, dass eine weit erheblichere Menge, als bisher angenommen wurde, von den im Tabakrauch enthaltenen Stickstoffbasen aus Pyridinbasen bestehe und nicht auf Nikotin und seine Zersetzungsprodukte zurückzuführen sei.

Doch, wie dem auch sei, jedenfalls ergeben einerseits mit Tabak resp. Tabakrauch, andererseits mit Nikotin an Thieren angestellte Experimente (Vas [3]) im Wesentlichen die gleichen Vergiftungserscheinungen, sodass wir wohl mit Recht dem Nikotin, wenn auch vielleicht nicht die, so doch wenigstens eine Hauptrolle bei der Tabakvergiftung zusprechen müssen.

Ungleich wichtiger als die acute ist für die menschliche Pathologie die chronische Nikotinvergiftung.

Aber soweit uns auch experimentelle Studien in der Analyse der charakteristischen Erscheinungen ersterer gebracht haben, ebenso dürftig sind unsere bisherigen Kenntnisse in Betreff letzterer. Es liegt dies zum Theil wohl daran, dass reine Fälle von chronischem Tabakmissbrauch beim Menschen nur selten zur Beobachtung kommen, da meist andere Schädlichkeiten, vor Allem der Alkohol, mit dem Tabak konkurriren.

Immerhin ist die Literatur nicht arm an Schilderungen von Krankheitserscheinungen, die auf eine chronische Tabakvergiftung zurückgeführt werden. So finden wir bei v. Boeck (12), Dornblüth (13), Fräntzel (14), Favarger (15), Rochs (16), Jankau (17), Jakoby (8), v. Jaksch (18), Hoffmann (19), Lohde (20) u. a. genügende casuistische Aufzeichnungen, aus denen hervorgeht, dass übermässiger Tabakgenuss einmal Störungen in der Function des Magendarmcanals, ferner mancherlei nervöse Reiz- und Lähmungserscheinungen im Gefolge haben kann, dass aber eine vorzugsweise grosse Empfindlichkeit gegen den Tabak das Herz zu zeigen scheint. Inwieweit Erscheinungen von Athemnoth, Beklemmung, Erstickungsgefühl als Störungen von Seiten der Respirationsorgane oder auch wieder des Herzens aufzufassen sind, ist bisher nicht klargestellt. Jedenfalls treten vor Allem „Innervationsstörungen von Seiten des Herzens in die Erscheinung, und sind besonders Arythmie und anfallsweise auftretende Tachykardien ein ungemein häufiges, markantes, ja das erste manifeste Symptom dieser chronischen Toxikose“ (v. Jaksch). Hierzu gesellen sich eine Reihe

subjectiver Beschwerden seitens des Herzens: Herzklopfen, schmerzhaft empfindungen in der Herzgegend, Brustbeklemmung und selten sogar typische Anfälle von Angina pectoris. Bei völliger Tabakabstinenz können diese Erscheinungen schwinden, doch bleibt auf Grund der Beobachtungen Fräntzel's in manchen Fällen trotzdem eine mässige Pulsbeschleunigung mit mehr oder weniger ausgesprochener Irregularität bestehen. Da Sectionsbefunde von solchen Menschen bisher nicht vorliegen, steht eine sichere Erklärung aus. Fräntzel neigt zu der Ansicht, dass hier durch den Tabak Veränderungen in den musculomotorischen und den Hemmungscentren des Herzens hervorgerufen sind. Auch hält es Jakoby für sicher, dass sich schliesslich permanente Störungen in der Herznervation einstellen können.

Dass wirkliche Herzmuskelveränderungen die Folge einer chronischen Tabakvergiftung sein könnten, wird von den Meisten geleugnet oder mindestens sehr skeptisch aufgenommen.

Es fehlen eben irgendwie gesicherte Angaben über organische Veränderungen bei chronischer Tabakvergiftung bisher in der menschlichen Pathologie; man beruhigt sich daher meist mit der Annahme rein functioneller Störungen im nervösen Herzmechanismus.

Hier müssen Thierversuche ergänzend eintreten, die allerdings bis jetzt, soweit mir bekannt ist, merkwürdiger Weise bezüglich des anatomischen Verhaltens des Herzmuskels und seiner Nerven bei chronischer Vergiftung mit Nikotin, einem Hauptgifte im Tabak, völlig fehlen.

Das einzige, was ich über experimentelle chronische Nikotinvergiftung in der Literatur finden konnte, ist eine Arbeit von Frau Dr. Walicka (21) — das Original war mir leider nicht zugänglich —. 3 Hunden und 5 Kaninchen wurde 5 Monate lang Nikotin gegeben, und es liess sich nachweisen, dass die chronische Vergiftung beim Thiere übereinstimmende Resultate mit der chronischen professionellen Nikotinvergiftung liefere. Von irgend einer anatomischen Untersuchung ist in dem Referat keine Rede.

Dann liegen noch experimentelle Untersuchungen über chronische Nikotinvergiftung beim Kaninchen von Vas (3) vor. Diese beziehen sich auf das Blut (er fand Abnahme des Hämoglobingehalts und der rothen Blutkörperchen bei Zunahme der weissen, ferner Abnahme der Blutalkalescenz) und auf das Centralnervensystem (hier fand sich ein Homogenwerden der Chromatinstructur in den Ganglienzellen). Ausserdem konnte Vas bei seinen Thieren eine erheblichere Gewichtsabnahme während der Versuchsdauer constatiren.

Bei diesem offenbaren Mangel erschienen weitere Versuche durchaus wünschenswerth, wobei besonders auch dem anatomischen Verhalten des Herzens Beachtung zu schenken war.

Im Folgenden schildere ich kurz die Resultate einer solchen Versuchsreihe, zu der ich 5 Hunde und 4 Kaninchen verwandte. Nach dem Vorgange von Vas erhielten sie Nikotinum tartaricum in einer frisch dargestellten, wässrigen, mit Na_2CO_3 vollständig neutralisirten Lösung. Alle Hunde und 2 Kaninchen bekamen dieselbe subcutan injicirt, einmal, weil bei dem manchmal erfolgenden Erbrechen eine uncontrolirbare Menge von Nikotin verloren ging, dann aber auch, um eine directe Schädigung des Magendarmtractus zu vermeiden. 2 Kaninchen bekamen zum Vergleich die Lösung per os.

100 Theile des von E. Merck in Darmstadt bezogenen Nicotinum tartaricum entsprechen nach Merck's Angabe 32,53 Theilen reinem Nikotin.

A. Verhalten der Thiere während der Darreichung von Nikotin.

I. Ein 8 kg schwerer, gut genährter, weiblicher, etwa 3 Jahre alter Spitz, ein lebhaftes Thier, erhielt zum ersten Male subcutan 0,01 g Nicotinum tartaricum in oben angegebener Lösung am 14. Januar 1901. Grosse Unruhe, Puls- und Athembeschleunigung (von 110 auf 230, resp. von 24 auf 80), Verengung der Pupillen, vermehrter Speichelfluss, Erbrechen, Harn- und Stuhlentleerung waren die directe Folge. 8 Tage lang wurde täglich dieselbe Dosis gegeben, in den letzten Tagen nur noch gefolgt von schnell vorübergehender Puls- und Athembeschleunigung und Pupillenverengung. Auch eine Steigerung der Dosis auf 0,015 und nach weiteren 8 Tagen auf 0,02 bewirkte keine stärkeren Erscheinungen. Von 8 zu 8 Tagen wurde jetzt um 0,005 gestiegen, bis das Thier am 11. März auf 0,05 angekommen war. Es hatte sich also eine Gewöhnung an das Gift ausgebildet, sodass sich bei dem Hunde ausser der Reaction mit Puls- und Athembeschleunigung nur noch selten Erbrechen einstellte. Am 25. März wurde die Dosis verdoppelt, sodass er also 0,1 injicirt bekam. Die Folge waren wieder starke acute Vergiftungserscheinungen, die sich sogar bis zu tonisch-klinischen Krämpfen steigerten. Da diese sich auch an den folgenden Tagen immer nach der Injection wiederholten, wurde mit der Dosis auf 0,075 zurückgegangen, nach weiteren 14 Tagen aber wieder auf 0,1 gestiegen und diese Menge nun abwechselnd mit 0,075 bis Mitte Juni injicirt. Manchmal traten dann noch ausser der Puls- und Athembeschleunigung, welche letztere aber entschieden nicht mehr so hohe Grade wie Anfangs erreichte und häufig von Verlangsamung gefolgt war (einmal bis 8 Athemzüge pro Minute), heftiges Erbrechen und leichte Krämpfe auf, doch wohl fast ebenso häufig nach 0,075 wie nach 0,1. Konnte man aber bis dahin dem munteren Thiere schon etwa eine Stunde nach der Injection, die offenbar Schmerzen ver-

ursachte, äusserlich nichts mehr anmerken, so wurde es jetzt im Allgemeinen auffallend ruhig und liess sich ohne Sträuben und nachherige Schmerzáusserungen die Einspritzungen machen. Selbst an eine Steigerung der Dosis auf 0,15 von Mitte Juni ab schien der Hund sich bald zu gewöhnen. Immer eclatanter trat aber jetzt eine dauernde, auch nach 8 Tage langem Aussetzen der Injectionen bestehende Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses in die Erscheinung. Die Pulsanzahl schwankte um 150 und stieg bis 220, wenn das Thier nur einige Male hin- und hergejagt worden war. Auch die Athemthätigkeit wurde unregelmässig, sodass oft mehrere normale Athemzüge von einigen tiefen, seufzenden abgelöst wurden. Von Mitte Juli ab trat bei dem Hunde wieder eine grössere Empfindlichkeit gegenüber Einspritzungen zu Tage, sodass bis auf 0,075 zurückgegangen werden musste, um stärkere acute Vergiftungserscheinungen zu vermeiden. Im August (am 10.) warf das Thier dann 2 kräftige Junge, die aber schon nach 3 Tagen todt gefunden wurden. Die Einspritzungen wurden 8 Tage sistirt, dann wieder 0,1 als Anfangsdosis gegeben, worauf sich stärkere Erscheinungen einstellten. Nach einigen Tagen vertrug es die Menge wieder, erhielt dann 0,15 von Mitte September und 0,2 von Mitte October bis zu seinem Tode am 25. November, der durch einen Schlag gegen den Schädel herbeigeführt wurde. Bei den letzteren Dosen gesellte sich noch Irregularität der Herzaction zu der Beschleunigung. Auf verschiedenen viele frequente Pulse folgten einige in längeren Pausen. Dazu war das Thier in Bezug auf sein allgemeines Verhalten immer stumpfsinniger geworden. Die Fresslust schien nicht zu leiden; das Körpergewicht betrug vor dem Tode 8,4 kg.

Bei der Schilderung der weiteren Versuchsprotokolle kann ich mich kürzer fassen.

II. Ein 9,3 kg schwerer, ausgewachsener, kräftiger, männlicher Doggenbastard erhielt die 1. Injection von 0,01 ebenfalls am 14. Januar 1901. Vorher schwankte die Pulsfrequenz um 130 pro Minute, die Athemfrequenz betrug etwa 30.

Gleiche Steigerung der Dosis wie bei Hund I hatte eine geringere Reaction und schnellere Gewöhnung im Gefolge. Daher wurde schon von Mitte März 0,1, von Mitte April 0,15 und von Anfang Mai 0,2 gegeben bis zu dem am 13. Mai absichtlich nach Injection von 0,6 Nicotin. tartar. herbeigeführten Tode durch Athemlähmung. Auf die letzten Dosen von 0,2 traten fast immer mehr oder weniger starke Vergiftungserscheinungen auf.

Schon von Ende April ab wurde bei diesem Hunde manchmal eine Irregularität der Herz- und Athemthätigkeit beobachtet, besonders nach geringen Körperanstrengungen desselben. Ebenso wie bei Hund I folgten einer Reihe abnorm frequenter Pulse einige in grösseren Pausen, folgten einigen scheinbar normalen Athemzügen mehrere besonders vertiefte. Die Pulsfrequenz betrug durchschnittlich 140 pro Minute. Die auf die einzelnen Injectionen eintretende Athembeschleunigung war im Verlaufe der Versuche immer mehr von kurzer Dauer und weniger hochgradig, oft kam hinterher eine bedeutende Athemverlangsamung (z. B. von 50 auf 10

Athemzüge). Schliesslich fiel auch bei diesem Thiere einige Zeit vor seinem Tode ein auffallend stumpfsinniges Wesen auf. Das Körpergewicht betrug vor dem Tode 9,7 kg.

III. Ein 6,2 kg schwerer, noch nicht ausgewachsener, kräftiger, männlicher Bastard erhielt die erste Injection von 0,01 Nicotin. tartar. am 6. Mai 1901.

Die Pulsanzahl betrug vorher 116, die Athemfrequenz 32. Schon auf die erste Einspritzung stellten sich starke Vergiftungserscheinungen ein, die sich bis zu vorübergehendem Athemstillstand steigerten. 0,01 wurde trotzdem täglich weiter gegeben, dann von Anfang Juni 0,015, nach 8 Tagen 0,02, nach weiteren 8 Tagen 0,025 u. s. w., steigend bis 0,05.

Fast jedesmal zeigten sich bei Steigerung der Dosis und anfänglich auch sonst manchenmal im Anschluss an eine Injection erhebliche Störungen in der Athmungs- und Herzthätigkeit und in der Magendarmfunction, hier und da auch allgemeine Krämpfe. Das noch nicht erwachsene Thier vertrug also offenbar das Nikotin schlechter als Hund I und II. Schliesslich gewöhnte es sich aber doch so an das Gift, dass selbst bei dem Uebergang von 0,05 auf 0,075 am 29. Juli 1901 keine stärkere Reaction eintrat. Vom 5. August ab erhielt es dann 0,1 und vom 2. September bis zu seinem Tode am 12. October 0,15. Der Hund wurde durch Genickschlag getödtet.

Die klinischen Erscheinungen waren abgesehen von der Anfangs stärkeren Reaction auf die einzelnen Einspritzungen im Wesentlichen gleich denen bei den Hunden I und II. Dauernde Störungen der Herz- und Athemthätigkeit kamen von etwa Anfang September zur Beobachtung. Manchmal betrug die Pulsanzahl 160—180 selbst kurz vor der Einspritzung, um durch dieselbe noch eine weitere Steigerung über 200 zu erfahren. Dabei zeigte sich eine allmählich deutlicher werdende Arythmie und oft Unregelmässigkeiten oben beschriebener Art in der Athmung. Das Körpergewicht stieg bis auf 10,5 kg. Auch dieses Thier war zuletzt weniger lebhaft als Anfangs.

IV. Eine 17 kg schwere, kräftige, weibliche deutsche Dogge erhielt am 6. Mai 1901 die erste Einspritzung von 0,03 Nicotinum tartaricum. Die Reaction darauf war fast gleich der bei Hund I auf 0,01. Es wurde diese Dosis 8 Tage lang fortgegeben, dann auf 0,04 und nach weiteren 8 Tagen auf 0,05 gesteigert. Von Anfang Juni ab erhielt das Thier gleich 0,1 täglich und von Anfang bis Ende Juli 0,2. Die acuten Erscheinungen waren im Allgemeinen trotz der rapiden Steigerung der injicirten Mengen gering und bestanden hauptsächlich in den schon mehrfach geschilderten Störungen der Herz- und Athmungsthätigkeit, zu denen selten Erbrechen, aber nie Krämpfe hinzukamen. Gegen Ende Juli beobachtete man aber auch bei diesem Thiere häufiger eine auch noch $\frac{1}{2}$ Tag nach den Injectionen und auch kurz vor einer neuen bestehende Steigerung der Pulsfrequenz bis 180 (gegen 140 vor den Versuchen), ferner Unregelmässigkeiten in der Herz- und Athemthätigkeit wie bei den früheren Fällen.

Die Einspritzungen wurden nun sistirt. Im October bekam das Thier 6 kräftige Junge, die alle am Leben blieben.

Anfangs December, nachdem die Pulsfrequenz lange wieder zur Norm zurückgekehrt und Arythmie und Athemstörungen geschwunden waren, wurde nochmals mit Einspritzungen begonnen, und zwar sofort mit 0,075 Nicotin. tartar., worauf erhebliche Puls- und Athembeschleunigung, starkes Erbrechen, hochgradige Pupillenveränderung und Andeutungen von Krämpfen auftraten. Obgleich sich in den nächsten Tagen ähnliche Erscheinungen mehrmals wiederholten, wurde die Dosis beibehalten. Anfang Januar bekam das Thier aber 0,1 und nach 14 Tagen 0,2, bis schliesslich von Mitte Februar bis Mitte März 0,3 verabreicht wurden. Die früheren Störungen der Herz- und Athemthätigkeit hatten sich wieder dauernd eingestellt.

Von jetzt ab wurden die Einspritzungen wieder ausgesetzt, und nach etwa 2 Monaten waren alle Störungen geschwunden.

Das Körpergewicht betrug am Ende der zweiten Versuchsreihe 18,4 kg.

V. Ein 5½ kg schweres, kräftiges, männliches Junges von Hund IV erhielt die erste Injection von 0,01 am 26. März 1902. Pulsfrequenz vorher 120, Athemfrequenz 24.

Je 8 Tage später erhielt das Thier 0,02 resp. 0,025 und schliesslich 0,05 bis zum Anfang Mai. Von da ab wurde bis zum 9. Mai 0,075 gegeben. Fast auf jede Injection erfolgte ausser Puls- und Athembeschleunigung Erbrechen, Stuhl- und Harnabgang, manchmal auch Krämpfe. Nur wenig schien das Thier sich an das Gift zu gewöhnen.

Am 9. Mai wurde der Hund linksseitig vagotomirt ohne folgende Störung in der Herz- und Athemthätigkeit. Nach einer folgenden Tages gemachten Einspritzung von 0,075 trat ausser einer Pulsbeschleunigung bis 260 erst eine kurz dauernde Vermehrung (bis 60), dann eine etwa 5 Minuten lang anhaltende Verminderung der Athemfrequenz bis 8 und 10 in der Minute auf. Die Einspritzungen wurden noch 14 Tage fortgesetzt und dann sistirt. Der Puls betrug meist, auch nach Abklingen der acuten Erscheinungen, um 150 in der Minute, war dabei aber besonders nach mässigen Körperbewegungen stark irregulär. Auch war die Athmung wie bei den anderen Hunden unregelmässig. Nach etwa einem Monat schwanden die genannten Störungen völlig, und dem Thiere war ausserlich nichts mehr anzumerken. Es wurde am 17. Juli durch einen Schlag gegen den Schädel getödtet.

Sein Körpergewicht war bis zur Vagotomie auf 6,8, bis zum Tode auf 7,3 kg gestiegen.

Gehen wir hiernach zu den Versuchen an Kaninchen über, die ich mehr zusammenfassend schildern möchte.

Zwei Kaninchen A und B erhielten 4 Monate lang Nicotinum tartaricum in der oben angegebenen Lösung, und zwar bekamen A und B die Lösung per os, C und D per injectionem.

Begonnen wurde bei A und B am 26. März 1901 mit einer Anfangsdosis von 0,005 pro die. Die erste acute Wirkung bestand, bei beiden fast gleichzeitig auftretend und in gleicher Stärke, in Puls- und Athembeschleunigung, Stuhl- und Urinentleerung und Pupillenverengung. Nach einigen Tagen, als schon eine sichtliche Gewöhnung eingetreten

war, ging auf die kleinen Dosen deutlicher als beim Hunde der Pulsbeschleunigung eine kurz dauernde Verlangsamung voraus. Nach 8 Tagen wurde auf 0,01, dann von 8 zu 8 Tagen auf 0,02 u. s. w. bis zu 0,05 gestiegen. Jeder Steigerung folgten für einige Tage auf die Einspritzungen tonisch-klonische Krämpfe und dann oft ein eigenthümliches Zittern in der Gesichts- und Körpermusculatur, welch letzteres übrigens hier und da auch bei den Hunden beobachtet wurde. Von 0,05 wurde die Dosis nach 14 Tagen auf 0,1 und schliesslich wieder nach 14 Tagen auf 0,15 erhöht, jedesmal gefolgt von stärkeren Krämpfen. Letztere Dosis wurde nun beiden Thieren noch 2 Monate weiter gegeben, bis sie durch Nackenschlag am 29. Juli 1901 getödtet wurden.

Was das Verhalten der Herzthätigkeit zwischen den Injectionen anging, so kann ich darüber nichts Sicheres aussagen, da die ängstlichen Thiere schon, wenn sie angefasst werden, eine Beschleunigung ihres ohnehin schon schnellen Pulses bekommen. Dasselbe gilt von der Athmung. Sicher liess sich nur eine Steigerung der Puls- und Athemfrequenz nach den einzelnen Injectionen nachweisen, und zwar eine beträchtlichere, als wenn statt der Nikotininlösung physiologische Kochsalzlösung injicirt wurde. Im letzten Monat trat dann allerdings eine deutliche Irregularität des Pulses in die Erscheinung.

Das Körpergewicht bei Kaninchen A war von 2200 g bis auf 1750 heruntergegangen, bei Kaninchen B von 1980 bis auf 1560.

Kaninchen C und D erhielten das Nicotinum tartaricum, wie gesagt, per injectionem, und zwar am 15. April 1901 die Anfangsdosis von 0,005 und dann in derselben Weise gesteigert wie A und B. Die directen Folgeerscheinungen waren ganz ähnliche.

Nach 2 Monaten wurden die Versuche abgebrochen und die Thiere durch Nackenschlag getödtet.

Das Körpergewicht bei Kaninchen C betrug zu Beginn 1880 g und am Ende 1850 g, bei Kaninchen D 1340 g, resp. 1420 g.

Eine Irregularität der Herzthätigkeit wurde bei diesen Thieren nicht nachgewiesen.

Ueberblicken wir nun kurz das Ergebniss der klinischen Beobachtung der Versuchsthiere, bevor wir uns der Schilderung der anatomischen Befunde zuwenden, so steht im Mittelpunkt der Erscheinungen nach chronischer Nikotinvergiftung die Störung der Herzthätigkeit. Daneben beobachten wir eine abnorme Athemthätigkeit und eine gewisse Stupidität bei den Thieren.

Wie Hund IV und V zeigen, können diese Störungen nach Aussetzen des Giftes vollkommen zurückgehen; bei Hund V speciell traten sie nach einseitiger Vagusdurchseidung stärker auf.

Bei allen Thieren stellte sich in individuell verschieden langer Zeit eine Gewöhnung an das Gift ein, langsamer bei den noch nicht erwachsenen Thieren, die dasselbe überhaupt schlechter vertrugen.

Was schliesslich die Gewichtsverhältnisse der Thiere angeht, so konnte nur bei den beiden Kaninchen, die das Gift per os er-

hielten, eine deutliche Gewichtsabnahme constatirt werden. Die anderen Thiere blieben auf ihrem Gewicht stehen, resp. nahmen sogar während der Versuchsdauer zu. Es liegt daher nahe, für die Gewichtsabnahme der beiden Kaninchen die, wie wir gleich sehen werden, auch nachweisbaren, directen Magenschädigungen mit ihren Folgen verantwortlich zu machen.

B. Anatomische Befunde.

Die sofort an den Tod der Thiere angeschlossenen Sectionen hatten folgendes Ergebniss:

Bei allen waren die Lungen mässig gebläht und blutreich. Bei den Hunden I und II und bei Kaninchen C fanden sich ferner in ihnen vereinzelte, diffus zerstreute, bis über erbsengrosse Hämorrhagien. Am Herzen und den Gefässen aller Thiere liess sich makroskopisch nichts Abnormes nachweisen; Herzmusculatur und Klappen waren vollkommen intact.

In folgender Tabelle finden wir in der ersten Spalte das Körper-, in der zweiten das Herzgewicht und in der dritten das letztere auf 1000 g Körpergewicht berechnet, von den einzelnen Thieren zusammengestellt. Die Zahlen in der dritten Spalte schwanken, was die Hunde anbetrifft, innerhalb der von Balint (22), was die Kaninchen angeht, innerhalb der von Jores (23) für normale Thiere angegebenen Grenzen.

	Körpergewicht in g	Herzgewicht in g	Herzgewicht auf 1000 g Körpergewicht in g
Hund I	8400	77,25	9,2
= II	9700	86,65	8,9
= III	10500	107,10	10,2
= V	7300	77,38	10,6
Kaninchen A	1750	4,9	2,8
= B	1560	5,0	3,1
= C	1850	6,3	3,4
= D	1420	4,6	3,2

Bei allen Thieren schien der Magen abnorm erweitert, namentlich bei Hund II. Bei Kaninchen A und B, die das Nicotinum tartar. per os erhielten, war die Magenschleimhaut stark injicirt und auf der Höhe der Falten von stecknadelkopf- bis linsengrossen Hämorrhagien durchsetzt.

An den übrigen Organen konnte makroskopisch kein pathologischer Befund erhoben werden. Von den mikroskopisch untersuchten Organen beanspruchten Lungen, Herzmusculatur und Vagus unser besonderes Interesse.

In den Lungen waren die Alveolargefässe mehr oder weniger stark gefüllt, die Alveolen mässig, bei Hund I ziemlich stark gedehnt und bei diesem wie bei Hund II und Kaninchen B an einzelnen Stellen mit rothen Blutkörperchen erfüllt. Specielle Beachtung wurde dann noch der Bronchialmusculatur geschenkt, die in allen Fällen ein durchaus normales Verhalten zeigte.

Von den Herzen wurden verschiedene Stellen einer mikroskopischen Untersuchung unterworfen, und zwar sowohl in frischem Zustande als auch nach Formol-, Alkohol-, resp. Müller-Osmiumfixation. Zur Färbung bediente ich mich der einfachen Kernfärbung mit Hämalau-Eosin und der nach v. Gieson. In Bezug auf den Befund kann ich mich kurz fassen: Er war überall durchaus normal. Die Querstreifung war an allen Herzen gut erhalten, die Kerne waren gut tingirbar; nirgends fand sich körnige oder fettige Degeneration, nirgends irgendwelche interstitielle Veränderungen. An den am Bulbus aortae und im Septum atriorum gelegenen Ganglienzellen liess sich kein abnormer Befund erheben, ebenso wenig an der Wandung der Coronararterien. Deutliche Veränderungen finden sich dagegen im Nervus vagus bei allen untersuchten Thieren in verschieden hohem Grade ausgeprägt. Am stärksten zeigt sie der Vagus von Hund I. In den nach der Marchi'schen Methode behandelten Präparaten hat der grösste Theil der Fasern ein völlig verändertes, durch Osmium intensiv schwarz gefärbtes, zerklüftetes Mark; ein schwarzes Körnchen reiht sich an das andere an. In Schnitten, die nach der von Pal modifizirten Weigert'schen Methode gefärbt sind, erscheinen die Markscheiden wie zerbröckelt, gequollen und sind streckenweise nur äusserst schwach, resp. gar nicht tingirt. Gering scheint die Zahl nicht erkrankter Fasern.

Die nach der neuerdings von Strähuber (24) angegebenen Electivfärbung zur Anschauung gebrachten Achsencylinder scheinen, wenn auch vielfach gequollen, doch zum grössten Theil noch erhalten zu sein. Kernvermehrung oder sonstige interstitielle Veränderungen sind nach der v. Gieson'schen Färbung nicht wahrzunehmen.

Bei den anderen Thieren sind die Veränderungen geringer. Reichlich kranke Fasern finden sich noch bei den Hunden II und III und den Kaninchen A und B. Eine geringgradige Zerklüftung des Markes an einem Theil der Fasern mit durch Osmium intensiv gefärbten Stellen findet sich bei den Kaninchen C und D.

Besonders hervorzuheben wäre noch, dass in dem am 9. Mai bei Hund V excidirten Vagusstück die Markscheiden vieler Fasern zerbröckelt und nach der Behandlung mit Osmium geschwärzt waren, während sich in dem anderen Vagus nach dem Tode des Thieres am 17. Juli keine Veränderungen mehr nachweisen liessen, nachdem das Nikotin fast 2 Monate ausgesetzt war.

Diesem Untersuchungsergebniss gemäss ist das Nikotin ein Gift, das nach chronischer Darreichung beim Hunde sowohl wie beim Kaninchen anatomisch nachweisbare Veränderungen degenerativer Art im Nervus vagus verursacht. Wenn mir auch fern liegt, die Resultate der Thierexperimente ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen, so halte ich es doch in Anbetracht der oben ausführlicher geschilderten, weitgehenden Uebereinstimmung in den klinischen Erscheinungen bei Mensch und Thier nach Nikotinvergiftung für sehr wahrscheinlich, dass auch ähnliche anatomische Befunde bei beiden zu Grunde liegen.

II.

Von ganz besonderem Interesse ist nun in dem Resultat der mitgetheilten Experimente das Verhalten von Lungen und Herz bei der Vaguserkrankung. In dieser Hinsicht liefern unsere Ergebnisse im Verein mit denen einer Reihe weiterer eigener experimenteller und anatomischer Untersuchungen einen Beitrag zur Erforschung der Beziehungen zwischen Vagus einerseits und Lungen und Herz andererseits, die, wie eine kritische Durchsicht der umfangreichen Literatur über die Vaguspathologie lehrt, in vielen Punkten noch nicht sichergestellt sind.

Mit besonderer Vorliebe ist bekanntlich von jeher von Physiologen und Pathologen die Abhängigkeit der Lungen vom Nervus vagus studirt worden. Durchschneidet man bei einem Hunde oder Kaninchen einen Vagus am Halse, und zwar ist es gleichgültig ob den rechten oder linken, so ist dies auf die Lungen und den Mechanismus der Athmung ohne nachweisbaren Einfluss. Zur Feststellung etwaiger geringgradiger Störungen traf ich folgende Versuchsanordnung: Von 4 Kaninchen wurden 2 (a und b) rechtsseitig und 2 (e und d) linksseitig vagotomirt. Nachdem die Operationswunden verheilt waren, liess ich die Thiere in einem nach den Angaben Arnold's (25) construirten Kasten Russ inhaliren, ebenso 2 nicht vagotomirte Controlthiere (e und f); und zwar a, c und e 5 Tage lang und b, d und f 10 Tage lang je 10 Stunden täglich. Das Ergebniss war, dass sich bezüglich des Pigmentgehaltes erstens kein wesentlicher Unterschied zwischen rechter und linker Lunge bei den vagotomirten Kaninchen fand, zweitens gleich lange dem Russ ausgesetzte vagotomirte und nicht vagotomirte Thiere, also einerseits a, c und e, andererseits b, d und f ungefähr gleich stark pigmentirte Lungen hatten. In allen Fällen enthielten die Unterlappen etwas mehr Pigment, und zwar vorzugsweise die der rechten Seite.

Anders verhält es sich, wenn auch der zweite Vagus durchschnitten wird. Sofort verlangsamt und vertieft sich die Athmung ganz bedeutend und nach kurzer Zeit sterben die Thiere an einer Bronchopneumonie. Der Gaswechsel ist vor dem Eintreten der letzteren durch die Aenderung des Athemmechanismus nicht gestört, da nach Rosenthal (26) ebensoviel Luft in der Zeiteinheit ausgetauscht wird wie vorher, und nach den Untersuchungen von Rauber und Voit (27) Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe sich genau so verhalten wie vor der doppelseitigen Vagotomie.

Die Aenderung des Rhythmus in der Athmung folgt durch den Wegfall centripetaler Leitung im Vagus und tritt, wie Löwy (28)

zuerst nachwies, auch ein, wenn man bei einer einseitigen Vagotomie die zu dem anderen, noch erhaltenen Vagus gehörige Lunge von der Athmung ausschaltet, sodass von ihr keine Erregungen mehr zum Athemcentrum geleitet werden.

Es war nun von Interesse, auf Grund dieser von Löwy gefundenen Thatsache die Folgen einer dauernden Ausschaltung einer Lunge mit gleichzeitiger Resection des der anderen Seite zugehörigen Vagus experimentell festzustellen. Am besten schien es mir, die Ausschaltung der einen Lunge durch künstliche Compressionsateletaxe zu bewerkstelligen; Schwierigkeiten bot es mir, ein hierzu geeignetes Mittel zu finden.

Rosenbach (29) war es bekanntlich nicht gelungen, die rein mechanische Wirkung von Flüssigkeitsansammlungen in der Brusthöhle auf längere Zeit isolirt zur Beobachtung zu erhalten, weil sich die eingeführten Substanzen entweder als heftige Entzündungserreger ergaben oder aber zu schnell resorbirt wurden. Es bot sich mir nun im Paraffinum liquidum ein Mittel dar, das auf die Pleurablätter nur einen geringen Reiz ausübt und aus der Pleurahöhle, wenn überhaupt, dann jedenfalls nur langsam und in nicht nennenswerther Weise resorbirt wird.

Einer Anzahl Kaninchen wurde also zunächst unter aseptischen Kautelen Paraffinum liquidum langsam in eine, und zwar meist die linke Thoraxhälfte injicirt, bis über ihr der Percussionsschall vollständig gedämpft war. Ausser einer mässig beschleunigten Athmung, bei der die injicirte Seite etwas zurückblieb, zeigten die Thiere nachher äusserlich nichts Abnormes, wenn auch, wie die Section ergab, die eine Lunge völlig comprimirt war. Nach etwa einem Monat wurde in der Annahme, dass die comprimirte Lunge sich nicht mehr ausdehnen würde, wieder möglichst viel Paraffin durch Aspiration aus der Pleurahöhle entfernt, um die für den weiteren Versuch störende Raumbeschränkung in der Pleurahöhle aufzuheben.

Durchschnitt ich dann einigen Thieren den der normalen Thoraxhälfte entsprechenden Vagus, so trat sofort die für doppelseitige Vagotomie charakteristische, verlangsamte und vertiefte Athmung ein, die bestehen blieb, bis die Thiere meist schon nach einer Woche an einem Oedem der nicht atelektatischen Lunge zu Grunde gingen. Dagegen lebten Controlthiere, die nicht oder auf der der Paraffin-injection entsprechenden Seite vagotomirt waren, munter weiter.

Es berechtigen diese Experimente zunächst allerdings nur für Kaninchen zu dem Schlusse, dass auch eine einseitige Vagotomie

tödlich wirkt, wenn die andere Lunge von der Athmung ausgeschaltet ist.

Um nun auf die nach doppelseitiger Vagotomie auftretende Bronchopneumonie zurückzukommen, so war es zuerst Traube (30), der annahm, dass sie durch das Eindringen von Speisen u. s. w. in die Lungen bedingt sei, und O. Frey (31) konnte den definitiven Nachweis erbringen, dass sie als eine auf mangelhaften Stimmritzenverschluss zurückzuführende Schluckpneumonie aufzufassen ist. Gleichzeitig sprach sich Frey, bei dem wir die frühere Literatur ausführlich zusammengestellt finden, gegen die von Schiff (32) aufgestellte Theorie von einer neuroparalytischen Hyperämie der Lungen nach Vagotomie aus, die den Tod der Versuchsthiere verschulden sollte. Später wurde aber diese Theorie wieder vertheidigt, so z. B. von Herzen (33), während andere Autoren, wie z. B. Krehl (34), die Lungen nach doppelseitiger Vagotomie stets ganz normal fanden, falls es gelang, durch Einlegen einer Canüle in die Trachea oder durch eine vorherige Oesophagotomie oder nach der Methode von Genzmer (35), die darin besteht, dass der rechte Vagus unterhalb der Abgangsstelle des Nervus recurrens durchschnitten wird, eine Schluckpneumonie zu verhindern.

Auf Grund eigener Experimente muss ich mich letzteren anschliessen. Nach dem Vorgang von Pawlow (36) legte ich Hunden eine Magenfistel an, trennte zur Verhütung einer Schluckpneumonie Mund- und Magenhöhle durch eine Oesophagotomie und durchschnitt dann beide Vagi am Halse. Grosse Schwierigkeiten bot in Folge des völligen Darniederliegens der Magenfunction die Ernährung der Thiere. Die Nahrung blieb im Magen zum grössten Theil liegen, und trotz häufiger Spülungen mit Salicylsäurelösung von der Fistel aus, traten immer wieder faulige Zersetzungen ein. Der übel riechende Mageninhalt floss nach einigen Tagen neben der in der Magenfistel befindlichen Canüle heraus, die Thiere magerten zusehends ab, und von vieren starb eines schon nach 6, zwei nach 8 und das vierte nach 10 Tagen. Bei keinem konnte ich aber in den Lungen irgend eine Herderkrankung oder eine Hyperämie nachweisen.

Die Frage, ob überhaupt ein vasomotorischer Einfluss auf die Lungengefässe existirt, ist noch in Fluss. François Franck (37) giebt an, dass sensible Reize von den verschiedensten Organen Drucksteigerung in der Pulmonalis und Drucksenkung im linken Vorhof, also eine Verengerung der Lungengefässe, herbeiführten. Erst in allerjüngster Zeit will Strubell (38), der die Beweise von François Franck nicht sicher und seine Methodik nicht einwandfrei erklärt,

nach vorheriger Ausschaltung der Vaguswirkung auf das Herz vermittelt Strophantin durch Reizung des Vagus, Sinken des Arterien-druckes, Sinken des Druckes im linken Vorhofe, geringes Steigen des Druckes in der Arteria pulmonalis und beträchtliches Steigen im rechten Vorhofe beobachtet haben und hieraus den Schluss ziehen, dass wirklich Vasomotoren in den Lungengefässen in Action treten.

Wie dem auch sei, jedenfalls kann nach den Untersuchungsergebnissen von Lichtheim (39), Openchowski (40), Knoll (41) u. a. ein vasomotorischer Einfluss von Seiten des Vagus auf die Lungengefässe nur sehr gering sein; Strubell selber sagt: „Diese Vasomotoren sind eben schwach, denn wenn sie stärker wären, dann hätten jedenfalls andere vor mir sie schon gefunden“.

Sicherer und deutlicher nachweisbar ist dagegen ein Einfluss des Vagus auf die Bronchialmuskulatur. Schon früher war ein solcher z. B. von Longet (42), Volkmann (43) behauptet, dagegen von anderen, wie Ruegenberg (44) und auch Frey (31) geleugnet worden. Riegel und Edinger (45) hatten dann mit absoluter Sicherheit nachweisen können, dass sich bei Vagusreizung die glatten Muskeln der Bronchien contrahieren; doch war es ihnen nicht gelungen, durch periphere Vagusreizung einen Bronchialmuskelkrampf mit Lungenblähung zu erzielen. Klarheit brachten die Experimente von Einthoven (46) und von Beer (47). Ersterer konnte an curarisirten Hunden nachweisen, dass bei peripherer Vagusreizung stets eine Athemdrucksteigerung mit gleichzeitiger Volumsvergrößerung der Lungen eintritt, die beide nur in einer den Luftaustritt behindernden Contraction der Bronchien ihre Erklärung finden. Letzterer beobachtet ferner nicht nur am curarisirten, sondern auch am selbst athmenden Thiere auf Vagusreizung hin eine durch Bronchialcontraction bewirkte Lungenblähung mit einem Herabrücken des Zwerchfells.

Dass namentlich bei jüngeren Thieren eine solche, durch Vagusreizung hervorgerufene Lungenblähung ziemlich beträchtlich sein kann, davon habe ich mich selbst häufiger überzeugen können. Es werden hierbei, wie ich schon an anderer Stelle (48) ausführte, durch den Zug der mit den kleinen Venen vermittelt elastischer Fasern verbundenen Alveolarwandungen die Lungen blutreicher und die plötzlich stark gespannten Alveolarcapillaren können zerreißen, so dass es zu kleineren Blutaustritten in die Lungen kommt.

Es lag nun ferner nahe, zu untersuchen, ob sich nach Aufhebung des Vaguseinflusses auf die Bronchialmuskulatur, in dieser mit unseren neueren Fixierungsmethoden eine Atrophie oder andere

trophische Störungen nachweisen liessen. Es waren aber sowohl bei einem Hunde wie bei einem Kaninchen, denen vor 3 Monaten der Vagus einer Seite am Halse reseziert worden war, nach Fixirung von Lungenstückchen in Zenker'scher Lösung, in Müller-Formol und nach Marchi mikroskopisch nicht die geringsten Unterschiede zwischen der Bronchialmuskulatur beider Seiten zu finden. Auch waren die Bronchialmuskeln des oben erwähnten Hundes, der zehn Tage nach doppelseitiger Vagotomie starb, mikroskopisch nicht nachweisbar verändert.

Erwähnen will ich dann schliesslich noch, dass erst in jüngster Zeit Durdufi (49) nach einseitiger Vagotomie bei jungen Thieren auf der Seite, wo der Vagus durchschnitten war, die Lunge colossal hyperämisch und mit Blutungen, resp. mit in ihrem Charakter nicht bestimmten Verdichtungsherden durchsetzt fand. Er neigt dazu, einen trophischen Einfluss des Vagus auf die Lungen anzunehmen.

Ich wiederholte die Versuche Durdufi's an vier 8 Tage alten Hunden, konnte aber an ihren Lungen 2 Monate nach der einseitigen Vagusresection gar keine Veränderungen finden. Ueberhaupt waren die Thiere ebenso gut vorwärts gegangen wie andere desselben Wurfs.

Kurz zusammengefasst ist also in Betreff der Beziehungen zwischen Vagus und pathologischen Veränderungen in den Lungen auf Grund der bisher angeführten Experimente und Untersuchungen an Hunden und Kaninehen als feststehend zu betrachten, dass erstens eine einseitige Vagotomie allein ohne irgend welche nachweisbare Folgen für die Lungen ist, dass aber bei gleichzeitiger Ausschaltung der Lunge der anderen Seite sich der Athmungsrythmus ändert, wie wenn beide Vagi durchschnitten wären, und die Versuchsthiere an Lungenödem zu Grunde gehen. Dann steht fest, dass die nach einer doppelseitigen Vagotomie auftretende Pneumonie als Schluckpneumonie aufzufassen ist, deren Entstehung sich durch geeignete Maassnahmen verhindern lässt. Ferner haben die Untersuchungen ergeben, dass Vagusreizung eine Contraction der Bronchialmuskeln mit folgender Lungenblähung bedingt, welche letztere namentlich bei jungen Thieren Lungenblutungen durch Zerreissung von Lungen-capillaren im Gefolge haben kann. Irgend welche trophische Störungen lassen sich in den Lungen, spec. auch den Bronchialmuskeln nach Vagusausschaltung mikroskopisch nicht nachweisen, und der vasomotorische Einfluss des Vagus auf die Lungengefässe kann, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr gering sein. Bei der durch Nikotinvergiftung experimentell erzeugten Vagusdegeneration finden

sich die Lungen mässig gebläht und hier und da mit vereinzelter Blutungen durchsetzt. Es liegt nach obigen Auseinandersetzungen nahe, den gestörten Vaguseinfluss auf die Bronchialmuskeln hierfür verantwortlich zu machen, wenn auch central bedingte Störungen des Athemmechanismus dabei mit im Spiele sind.

Bevor wir diese Ergebnisse von Thierexperimenten mit gewissen klinischen Beobachtungen und anatomischen Befunden in der menschlichen Pathologie vergleichen, wenden wir uns zu den experimentellen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen einer Vagus-schädigung und dem Herzen resp. seiner Thätigkeit.

Es ist eine allgemein anerkannte Thatsache, dass der Vagus Fasern enthält, deren Reizung Verlangsamung und deren Unterbrechung eine Beschleunigung der Herzthätigkeit zur Folge hat. Nicht nur durch Thierversuche ist dies festgestellt worden, sondern auch am Menschen ist spec. eine Pulsverlangsamung, ja vorübergehender Herzstillstand, als Folge einer directen Vaguscompression am Halse constatirt worden (z. B. von Czermak [50], Quincke [51], v. Thanhofer (52) u. a.

Die Durchschneidung eines Vagus ist auf das Herz von keinem wesentlichen Einfluss, dagegen tritt nach doppelseitiger Vagotomie sofort eine Pulsbeschleunigung auf, z. B. bei einem Hunde von 120 bis auf 200, die bis zum Tode bestehen bleibt.

Ganz besonderes Interesse verdient aber das Verhalten des Herzmuskels nach Vagusdurchschneidung. Bekanntlich wurden dem Vagus von einer Reihe von Autoren (Eichhorst [53], Wassilieff [54], Fantino [55], Hofmann [56] u. a.) trophische Einflüsse auf das Herz zugeschrieben auf Grund von Veränderungen, die sie am Herzmuskel von Thieren nach ein- resp. doppelseitiger Vagotomie fanden.

Dass zunächst eine einseitige Vagusdurchschneidung ohne jegliche nachweisbare Folge für den Herzmuskel von Hund und Kaninchen ist, davon habe ich mich selbst durch eine Reihe von mikroskopischen Untersuchungen häufig genug überzeugt. Ein Beispiel dafür ist unter den mit Nikotin behandelten Thieren Hund Nr. V, bei dem ausser der einseitigen Vagussection die Schädigung des anderen Vagus durch das Nikotin ohne Folgen für das Herz war. Anders verhält es sich bei doppelseitiger Vagusdurchschneidung. Nach einer solchen lassen sich häufig Veränderungen degenerativer und entzündlicher Natur an Herzmuskel nachweisen, die aber schon von einer Reihe von Untersuchern (Zander (57), Krehl (34) u. a.) nicht dem Ausfall einer trophischen Function des Vagus zugeschrieben, sondern als secundäre Folge der auf eine doppelseitige Vagusdurch-

schneidung eintretenden Störungen von Seiten der Athmungs- und Verdauungsorgane aufgefasst wurden, weil sie bei möglichster Verhütung letzterer fehlen. Ja, obgleich die von mir doppelseitig vagotomirten Hunde an Störungen seitens der Verdauungsorgane zu Grunde gingen, ergab die mikroskopische Untersuchung ihrer Herzmusculatur keinerlei degenerative Veränderungen. Ausschlaggebend sind aber die Experimente Pawlow's (36) und seines Schülers Katschkowsky (58), denen es gelang, Hunde, die nach der von ersterem angegebenen, oben geschilderten Methode operirt worden waren, länger als ein halbes Jahr am Leben zu erhalten, ohne dass Herzveränderungen nachweisbar waren.

Hervorheben will ich noch, dass ich natürlich auch auf die Coronararterien mein Augenmerk richtete, aber auch an diesen keinen pathologischen Befund erheben konnte, was ich besonders Martin (59) gegenüber betone, der schon einige Tage (!) nach Vagusresection bei Tauben Endarteriitis mit vollkommenen Obliterationen von Herzgefässen gefunden haben will.

Immerhin könnte nun aber gegenüber den Versuchen mit Durchschneidung der Vagi gesagt werden, dass eher eine pathologisch gestörte als eine völlig aufgehobene Innervation für tropische Störungen in Frage käme. (Cassirer [60]).

Dass aber dies in Bezug auf Herzmuskel und Vagus bei Hund und Kaninchen nicht gilt, dürften die Resultate meiner Experimente mit chronischer Nikotinvergiftung zeigen, gemäss denen sich trotz erheblicher Vaguserkrankung bei keinem Versuchsthier irgendwelche pathologische Veränderungen am Herzen nachweisen liessen.

Wie verhält es sich nun mit den beim Menschen beobachteten Symptomen und anatomischen Befunden von Seiten des Respirations- und Circulationsapparates nach ein- oder doppelseitiger Vagus-schädigung? (61)

Als dem Thierexperiment am nächsten stehend berücksichtigen wir zunächst die directen Vagusverletzungen, wie sie bei Halsoperationen, Schuss-, Stichwunden etc. vorgekommen sind. Widmer (62) giebt eine Zusammenstellung von 19 einseitigen Vagusdurchschneidungen beim Menschen und kommt zu dem Schlusse, dass weder in anatomischer noch functioneller Beziehung eine den Respirationsapparat betreffende Veränderung zur Beobachtung gelangte, für welche mit einiger Sicherheit der Vagus verantwortlich gemacht werden kann, dass ferner in den hierauf controlirten Fällen Qualität und Frequenz des Pulses sowohl während der Vagusdurchschneidung absolut unbeeinflusst blieb, als auch in der Folgezeit keine bemer-

kenswerthe Beschleunigung desselben eintrat. Wir sehen also hier eine völlige Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Thierversuche. Wenn trotzdem in dem einen oder anderen veröffentlichten Falle Störungen verzeichnet sind, so trüben meist Complicationen die Beurtheilung.

So wurde z. B. in dem von Deibel (63) berichteten Falle bei der Exstirpation einer sarcomatösen Halsgeschwulst, welche die Trachea so comprimirt, dass sie „wie ein Band zusammengelegt war“, ein Vagus resecirt, aber unglücklicher Weise ausserdem ein Pneumothorax gemacht; so haben z. B. ferner, wie Traumann (64) ausführt, in einem von Stromeyer mitgetheilten Falle von einseitiger Schussverletzung des Vagus, die mit erheblichen Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit einherging, nach Stromeyer's Angaben auch pathologische Veränderungen an dem anderen Vagus vorgelegen.

Diese Beispiele mögen genügen; daran anschliessend, weise ich aber nochmals auf meine oben geschilderten Thierexperimente hin, auf Grund deren ich es für eine besonders gefährliche Complication einer einseitigen Vagotomie halte, wenn die Lunge der anderen Seite durch irgend welche Umstände von der Athmung ausgeschaltet ist, wodurch sich zu der verminderten Respirationsfläche noch der nach dem Typus der sogenannten Vagusathmung gestörte Athmungsmechanismus gesellt.

Ausser directen Verletzungen sind nun noch andere Ursachen für die Schädigung eines oder beider Vagi bekannt und beschrieben. Am häufigsten finden wir Druckeinwirkung durch Geschwülste, Aneurysmen und vor allem durch geschwollene, meist tuberculös veränderte peritracheale und peribronchitische Lymphdrüsen angegeben. Martins (65) verdanken wir eine Zusammenstellung von 24 Fällen, in denen durch anatomische Untersuchung eine materielle Erkrankung der Vagusbahn festgestellt wurde, und zwar in 20 derselben in Folge einer Compression durch eines der oben angeführten Momente. Er kommt, was den ein- oder selbst doppelseitigen Ausfall des Vaguseinflusses speciell auf das Herz angeht, zu dem Schlusse, dass hierdurch nur eine mittlere Beschleunigung der Herzthätigkeit (bis auf etwa 150 Schläge) ohne weitere Folgen für das Herz bewirkt werde.

Da die peribronchialen Lymphdrüsen auf der rechten Seite stärker ausgebildet sind, ist auch der rechte Vagus häufiger als der linke durch sie gefährdet; und zwar wird er in einer Zusammenstellung von Widerhofer (66) dreimal als durch Lymphdrüsen

comprimirt angegeben, während der linke nur einmal und auch beide zusammen nur einmal betroffen waren. Der Vaguscompression durch Lymphdrüsen werden insbesondere bei Kindern ausser einem krampfartigen, keuchhustenartigen Husten dem Asthma ähnliche Anfälle zugeschrieben. Besondere Beachtung verdienen von Tuczec (67) und von Kredel (68) auf Veranlassung von Riegel mitgetheilte Fälle, in denen gleichzeitig mit einer anfallsweise sich einstellenden Pulsbeschleunigung eine acute Lungenblähung auftrat, ohne dass nachweisbar ein Herzleiden oder eine Erkrankung des Centralnervensystems vorlag. Beide nahmen Compression eines Nerv. vagus in der Brusthöhle, durch vergrösserte Bronchialdrüsen, als die wahrscheinlichste Ursache dieser Symptome an, die nach Tuczec eine Lähmung der cardialen Hemmungsfasern (Pulsbeschleunigung) und eine gleichzeitige Reizung der pulmonalen Fasern im Vagus (Bronchialmuskelkrampf mit acuter Lungenblähung) zur Folge gehabt haben sollte. Schon Pelizaeus (69) hielt dieser Erklärung mit Recht entgegen, dass es kaum zu verstehen sei, wie eine plötzlich anschwellende Lymphdrüse gleichzeitig in demselben Nerven eine plötzlich einsetzende und ebenso plötzlich wieder schwindende Lähmung und Reizung hervorrufe. Kredel giebt das Gezwungene der Tuczec'schen Auffassung zu und erklärt die auffallende Pulsbeschleunigung durch die Annahme einer Herabsetzung des Vagus-tonus in Folge der Lungenblähung bei Vagusreizung.

Auch diese Erklärung hat entschieden etwas sehr Gezwungenes, wie überhaupt schon die von beiden gehegte Annahme einer plötzlich an- und wieder abschwellenden Lymphdrüse.

In keinem Falle liegt ein Sectionsbefund vor und bei unseren heute immerhin noch lückenhaften physiologischen Kenntnissen über Vagus und Sympathicus beim Menschen können wir in den vorliegenden Fällen allein aus den klinischen Beobachtungen, namentlich bei complicirteren Verhältnissen keine genauen Schlüsse ziehen. Jedenfalls liegt Angesichts der von Widmer (62) zusammengestellten Fälle von einseitiger völliger Vagusdurchtrennung beim Menschen, die in Uebereinstimmung mit dem Thierversuche ohne jegliche Lungen- und Herzstörungen verliefen, kein Grund vor, solche einer einseitigen Lähmung des Vagus durch Druck zuzuschreiben. Dass dagegen eine einseitige Reizung des Vagus beim Menschen ebenso wie beim Thiere Herz- und Athemthätigkeit beeinflusst, lehren die schon erwähnten Versuche von Czermak, Quincke und v. Thanhofer (citirt unter 50—52) gemäss denen einseitige Vaguscompression am Halse häufig Pulsverlangsamung und

hier und da auch verlangsamte und vertiefte Athmung zur Folge hat.

Wenden wir uns nun von den einseitigen den doppelseitigen Erkrankungen des Nervus vagus zu, so ist bekannt, dass chronische Entartungen desselben als Theilerscheinung z. B. der Tabes dorsalis, der multiplen Sklerose u. s. w. vorkommen, ferner, dass unter den Infektionskrankheiten die Diphtherie nach den Untersuchungen von Guttman (70), Mayer (71) und Katz (72) degenerativ entzündliche Veränderungen am Vagus hervorrufen und schliesslich von toxischen Schädlichkeiten der Alkohol bei allgemeiner Neuritis speciell auch eine Neuritis vagi verschulden kann. Auf Grund der oben mitgetheilten Untersuchungsergebnisse muss dann auch das im Tabak, dem nächst dem Alkohol verbreitetsten Genussmittel, enthaltene Nikotin als ein Vagusgift betrachtet werden.

Besondere Berücksichtigung verdient die Diphtherie wegen der bei ihr äusserst häufig vorkommenden Kreislaufstörungen. Früher war man geneigt, zur Erklärung derselben gerade auf die Veränderungen im Vagus besonderes Gewicht zu legen. Wie aber genauere Untersuchungen des Herzmuskels ergaben (Romberg [73], Hallwachs [74], Ribbert [75], Schamschin [76] u. A.) finden sich in demselben schwere degenerative, resp. interstitiell entzündliche Veränderungen, die im Verein mit dem durch das Diphtheriegift geschädigten vasomotorischen Apparat (Romberg, Pässler, Bruns und Müller [77] und erst jüngst Pässler und Rolly [78]) die Schwere der Symptome von Seiten des Kreislaufsapparates bis zum Herztod vollkommen erklären. Damit soll aber nicht gesagt sein, dass eine durch gleichzeitige Vaguserkrankung bedingte mangelhafte Regulirung der Herzthätigkeit nicht noch weitere Schädigungen namentlich bei einem schon erkrankten Herzen im Gefolge haben kann.

Auf Vagusaffection zurückzuführende Respirationsstörungen sind dagegen im Anschluss an Diphtherie schon häufiger beobachtet. So berichtet z. B. Guttman (70), dass sich bei einem 6½ Jahre alten Knaben am Ende der 3. Woche nach Beginn einer Rachendiphtherie neben anderen Lähmungserscheinungen bei vollständig intactem Respirationsapparat, „eine sehr bedeutend retardirte und dabei hochgradig dyspnoetische Respiration“ eingestellt habe, „die fast vollkommen an den bekannten Respirationstypus vagotomirter Thiere erinnerte“. Ferner gehört hierher eine Beobachtung Edinger's (61) (S. 581) bei einem jungen Manne, der 14 Tage nach einer ganz leichten Rachendiphtherie von furchtbaren Angstanfällen be-

fallen wurde, die mit hochgradiger Lungenblähung einhergingen. Auch in der anfallfreien Zeit ging die Lunge nie ganz in ihre normalen Grenze zurück.

Bisher war nur von einer Beeinflussung von Herz und Lungen durch anatomisch nachweisbare Vaguserkrankungen die Rede, ausserdem sind noch paroxysmenartig auftretende Störungen von Herz- und Athemthätigkeit als Vagusneurosen beschrieben: die sogen. paroxysmale Tachykardie und das Bronchialasthma.

Was zunächst erstere betrifft, so sind über die Frage ihrer Entstehung die Acten noch nicht geschlossen, weshalb ich davon absehen möchte, hier näher darauf einzugehen. Um nur die Mannigfaltigkeit der herrschenden Ansichten kurz zu skizziren, weise ich darauf hin, dass nur ein Theil der Autoren für die Anfälle von Herzjagen den Vagus, dagegen andere den Sympathicus, resp. eine Combination von Vaguslähmung und Sympathicusreizung verantwortlich macht. Wieder andere suchen die Ursache im Herzmuskel resp. seinen Ganglien, und schliesslich sieht Hoffmann (19) nach einer kritischen Besprechung aller genannten Ansichten die Herzbewegungscentren in der Medulla oblongata als den Auslösungsort für die Anfälle an. Erinnern will ich aber daran, dass auch nach chronischem Tabaksmisbrauch Fälle von paroxysmaler Tachykardie beschrieben werden; eine Untersuchung des Vagus ist in solchen meines Wissens bisher noch nicht vorgenommen worden.

Sicherer scheinen die Beziehungen der beim Bronchialasthma auftretenden Lungenblähung zum Nervus vagus auf Grund der oben angeführten Untersuchungsergebnisse von Einthoven (46) und von Beer (47). Doch ist noch nicht entschieden, inwieweit beim Asthmaanfall ausser einem durch Reizzustände im Vagus bewirkten Bronchialmuskelkrampf noch mit Secretabsonderung einhergehende Schwellungen der Bronchialschleimhaut eine Rolle spielen.

Zum Schlusse scheint mir noch die von Berggrün (79) ausgesprochene Meinung erwähnenswerth, dass spec. im Kindesalter durch Vagusreizung bedingte bronchospastische Zustände gar nicht zu so seltenen Vorkommnissen gehören dürften, wie das angenommen wurde, und dass wahrscheinlich mancher Fall, den man nach den bisher geltenden Vorstellungen als Laryngospasmus ansähe, sich bei näherer Untersuchung als Bronchospasmus erweisen dürfte.

Literatur.

- 1) Heubel, Centralbl. f. die med. Wissensch. Bd. X. 1872. S. 641.
- 2) Kissling, Dingler's polytechn. Journal. Bd. 244. 1882. S. 64 u. 234.

- 3) Vas, Dieses Archiv. Bd. XXXIII. 1894. S. 141.
- 4) Posselt und Reimann, Geiger's Magazin f. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 138 und Bd. XXXV. S. 657.
- 5) Kobert, Lehrb. der Intoxicationen. 1893. S. 616.
- 6) Fokker, Referat in Schmidt's Jahrb. Bd. 203. 1884. S. 129.
- 7) Loebisch, Eulenburger Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. XXIV. S. 16.
- 8) Jakoby, Die chron. Tabaksintoxication, speciell in ätiolog. und neurolog. Hinsicht. Berliner Klinik. Heft 126. S. 3.
- 9) Binz, Deutsche Aerzteztg. 1900. Nr. 1.
- 10) Wahl, Pfüger's Archiv. Bd. LXXXVIII. 1899. S. 262.
- 11) Habermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXIII. 1901. S. 55.
- 12) v. Boeck, Ziemssen's Handb. d. spec. Pathol. u. Therapie. Bd. XX. 1876. S. 444.
- 13) Dornblüth, Volkmann's klin. Vortr. Nr. 122. 1877.
- 14) Fräntzel, Charité-Annalen. XI. 1886. S. 237.
- 15) Favarger, Vortrag über chron. Tabakvergiftung. Wien 1887. Separat-
abdruck aus der Wiener med. Wochenschr. 1887. Nr. 11—14.
- 16) Rochs, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N. F. Bd. L. 1889. S. 105.
- 17) Jankau, Der Tabak und seine Einwirkung auf den menschlichen Organis-
mus. München 1894.
- 18) v. Jaksch, Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie. Bd. I. 1897. S. 404.
- 19) Aug. Hoffmann, Pathologie und Therapie der Herzneurosen. Wiesbaden
1901. S. 136, ferner: Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900. S. 67.
- 20) Lohde, Ueber chron. Tabakvergiftung. Inaug.-Diss. Leipzig 1902.
- 21) Walicka, Referat in Schmidt's Jahrb. Bd. 216. 1887. S. 142.
- 22) Balint, Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 2.
- 23) Jores, Ziegler's Beiträge. Bd. XXXI. 1902. S. 203.
- 24) Strähuber, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XII. 1901. S. 422.
- 25) Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig
1885. S. 9.
- 26) Rosenthal, Die Athembewegungen.
- 27) Rauber und Voit, Sitzungsberichte der bayer. Academie. 1868. II.
- 28) Löwy, Pfüger's Archiv. Bd. XLII. S. 273.
- 29) Rosenbach, Virchow's Archiv. Bd. 105. S. 223.
- 30) Traube, Beiträge z. Pathol. u. Physiol. Bd. I. 1871. S. 1—134.
- 31) O. Frey, Die patholog. Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi
vagi. Leipzig 1877.
- 32) Schiff, Lehrbuch der Physiologie. 1859. I. S. 410.
- 33) Herzen, Les causes de la mort après la double vagotomie dans leur rapport
avec les conditions de survie. Lausanne 1897.
- 34) Krehl, Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiol. 1892. S. 278.
- 35) Genzmer, Pfüger's Archiv. 1874. Bd. VIII. S. 101.
- 36) Pawlow, Das Experiment u. s. w. Wiesbaden 1900. S. 30.
- 37) François Franck, Bulletin de l'Academie de Medecine. 1896. Nr. 6.
- 38) Strubell, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1902. S. 404.
- 39) Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den
Blutdruck. Breslau 1879.
- 40) Openchowski, Pfüger's Archiv. Bd. XXVII. S. 233.
- 41) Knoll, Sitzungsberichte der mathem.-naturw. Klinik der Kaiserl. Academie
der Wissenschaften. Wien 1890. 1. Heft.

- 42) Longet, *Traité d'anat. et de physiol. du syst. nerv.* 1842. II (cit. nach Frey).
- 43) Volkmann, *Wagner's Handwörterbuch d. Physiol.* Bd. II. 1844. S. 586.
- 44) Ruegenberg, *Heidenhain's Studien.* II. 1863.
- 45) Riegel und Edinger. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. V. 1882. S. 413.
- 46) Einthoven, *Pflüger's Archiv.* Bd. LI. 1892. S. 429.
- 47) Beer, *Du Bois-Reymond's Archiv.* 1892. S. 101 (mit ausführlichem Literaturverzeichniss).
- 48) Esser, *Münchener med. Wochenschr.* 1900. S. 354.
- 49) Durdufi, *Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie.* 1894. S. 509.
- 50) Czermak, *Jena'sche Zeitschr. f. Med.* 1865. II. S. 384.
- 51) Quincke, *Berliner klin. Wochenschr.* 1875. S. 189 u. 203.
- 52) v. Thanhofer, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1875. S. 403.
- 53) Eichhorst, *Ebenda.* 1879. S. 181.
- 54) Wassilieff, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. III. S. 317.
- 55) Fantino, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1888. S. 413 u. 449.
- 56) Hofmann, *Virchow's Archiv.* Bd. 150. S. 161.
- 57) Zander, *Pflüger's Archiv.* Bd. IXL. S. 263.
- 58) Katschkowsky, *Ebenda.* Bd. LXXXIV. S. 6.
- 59) Martin, *Lésions atheromateuses des arteres.* *Revue de med.* 1887. Citirt bei Lapinsky, *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1900. Bd. XVI. S. 244.
- 60) Cassirer, *Die vasomotorisch-trophischen Neurosen.* Berlin 1901. S. 98.
- 61) Zusammenfassende Darstellungen hierüber finden sich bei: Edinger, *Eulenburg's Realencyklopädie.* II. Aufl. Bd. XX. S. 568; ferner bei Bernhardt, *Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie.* Bd. XI. Theil I. S. 224.
- 62) Widmer, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie.* Bd. XXXVI. S. 283.
- 63) Deibel, *Ueber die traumatische Vagusparalyse beim Menschen.* Inaug.-Diss. Berlin 1881. S. 11.
- 64) Traumann, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie.* Bd. XXXVII. S. 166.
- 65) Martius, *Tachykardie.* Stuttgart 1895. S. 37.
- 66) Widerhofer, *Gerhardt's Handb. d. Kinderkrankh.* III. Bd. II. Hälfte. S. 1003.
- 67) Tuczek, *Deutsches Archiv f. klin. Med.* Bd. XXI. S. 102.
- 68) Kredel, *Ebenda.* Bd. XXX. S. 547.
- 69) Pelizaeus, *Ueber Vaguslähmungen beim Menschen.* Inaug.-Diss. Würzburg.
- 70) Guttmann, *Virchow's Archiv.* Bd. LIX. 1874. S. 51.
- 71) Mayer, *Ebenda.* Bd. LXXXV. 1881. S. 181.
- 72) Katz, *Archiv f. Kinderheilkunde.* Bd. XXIII. 1897. S. 68.
- 73) Romberg, *Archiv f. klin. Med.* Bd. XLVIII. S. 369, Bd. XLIX. S. 643.
- 74) Hallwachs, *Ebenda.* Bd. LXIV. S. 770.
- 75) Ribbert, *Mittheilungen aus den Grenzgebieten.* Bd. V.
- 76) Schamschin, *Ziegler's Beiträge.* Bd. XVIII. 1895. S. 64.
- 77) Romberg, Pässler, Bruns und Müller, *Archiv f. klin. Med.* Bd. LXIV. 1899. S. 652.
- 78) Pässler und Rolly, *Münchener med. Wochenschr.* 1902. S. 1737.
- 79) Berggrün, *Centralbl. f. Physiol.* 1893. S. 129.