XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Kopenhagen.

Die Wirkung der Kalisalze auf die Kreislaufsorgane.

Von

Dr. P. Tetens Hald,

ehem. Assistent des Institutes.

(Mit 7 Kurven.)

Die Frage nach der Wirkung der Kalisalze auf den Kreislauf ist wieder während der letzten Zeit Gegenstand größerer Arbeiten (Astolfoni (3) u. Braun (11) gewesen. In diesen Arbeiten finden sich Literaturangabe und Darstellung der historischen Entwicklung des Problems, von welchen daher hier abgesehen werden kann. Die nachfolgende Abhandlung behandelt, indem sie gleichzeitig eine Revision der Arbeiten früherer Autoren giebt, die im wesentlichen bis jetzt unbearbeitete quantitative Seite der Frage, d. h. die Bestimmung der wirksamen Kalikonzentration im Blute der Kalt- und Warmblüter und diskutiert zum Schluß das Schicksal des im Körper eingeführten Kalisalzes.

Die Abhandlung ist aus Untersuchungen, welche ich in den Jahren 1901—1904 im pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagens ausgeführt habe, hervorgegangen. Dem Direktor des Institutes, Herrn Prof. Dr. Johs. Bock erlaube ich mir meinen aufrichtigsten Dank für das Interesse, welches er der Arbeit entgegengebracht hat, auch hier auszusprechen.

Die Untersuchungen sind teils an Fröschen, teils an Kaninchen ausgeführt worden.

I. Froschversuche.

Froschversuche habe ich 1. am lebenden Frosch, 2. am isolierten Froschherzen mittels verschiedener Versuchsanordnung mit endo- und exokardialer Applikation des Kalisalzes, 3. an der isolierten Herzspitze ausgeführt.

Meine Versuche mit subkutaner Einspritzung von Kalisalzlösungen am lebenden Frosch ergaben dasselbe Resultat wie diejenigen früherer Untersucher, indem die Pulsfrequenz nach Injektion einer entsprechenden Menge mehr oder weniger sinkt, um nach Verlauf einiger Zeit wieder anzusteigen. Der Herabsetzung geht keine Vermehrung der Frequenz voraus. Das Pulsvolumen ist während der langsamen Pulsation sichtbar vermehrt. Die geprüften Kalisalze (KCl, KBr, KJ und milchsaures Kalium) haben die gleiche qualitative aber nicht die gleiche quantitative Wirkung, indem eine Frequenzverminderung von 50% bei den in der folgenden Tabelle angegebenen Minimaldosen eintritt.

Die Zahlen 5, 6 u. s. w. geben die Injektion einer Salzmenge, welche 1 Teil K auf 5000, 6000 u. s. w. Teile Frosch entspricht, an.

	KCl	KBr	KJ	C ₃ H ₅ O ₃ K
Esculentae	5	4	7	
Temporariae	6	5	8	5

Da die Respiration des Frosches vor der Erreichung einer solchen Herabsetzung der Pulsfrequenz sistiert, und das Blut dadurch stark kohlensäurehaltig (dunkle Färbung des Herzens) wird, wurden einige der Versuchstiere in einer Sauerstoffatmosphäre angebracht, wodurch das Herz sich lebhaft rot erhielt, ohne daß die Wirkung der Kalisalze sich veränderte. Mangel an Sauerstoff trägt also der Hervorrufung des beobachteten Bildes nicht bei.

Um ein genaues Maß der Veränderungen in der Arbeit des Herzens zu erhalten, habe ich eine Reihe Untersuchungen an isolierten Herzen von *R. temporaria* ausgeführt. Das Herz der *R. esculenta* zu verwenden, mußte aufgegeben werden, da dasselbe sich einer längeren, regelmäßigen Arbeit bei der gewählten Versuchsanordnung unfähig erwies. Die Versuchsanordnung war die durch Dreser (15) modifizierte Williams' (47) Methode mit einer Belastungshöhe von 20—25 cm; die Überlastung betrug 5 bis 6 cm. Als Nährflüssigkeit wurde die gewöhnliche Blutverdünnung (1 T. defibrin. Rinderblut + 2 T. 0,7 Proz. NaCl-Lösung) verwendet; dieselbe enthält im verdünnten Serum 0,01 Proz. KCl, falls man nach Abderhalden (1 S. 525) die Serummenge zu etwa $\frac{3}{5}$ der gesamten Blutmenge und den KCl-Gehalt des normalen Blutserums zu 0,04 Proz. anschlägt.

Eine Steigerung des KClgehaltes des verdünnten Blutserums bis zu 0,06 Proz. brachte keine deutliche Veränderung der Herzarbeit hervor. Bei einem KClgehalt dagegen von 0,08 Proz. sank die Frequenz auf die Hälfte des normalen, oder noch tiefer herab. Das Pulsvolumen nimmt sofort ein wenig ab, steigt dann aber wieder bis zu seiner ursprünglichen Größe, ja, wird oft während der langsamen Aktion ein wenig größer, als vor der Zuführung des Giftes. Die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge geht stark herunter.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch I. Isoliertes Froschherz. Dresers Methode.

Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.

Belastung 25 Centim., Überlastung 5 Centim.

28./8. 1901.

Zeit	Puls- frequenz pro Minute	Puls- volum in Cem	Also ausge- triebene Menge pro Minute in Cem	Bemerkungen.
0—1	46	0.12	5.5	0.08 % KCl.
13—14	42	0.12	5.0	
22—23	43	0.12	5.2	
23 ³⁰				
27—28	26	0.11	2.8	
32—33	16	0.1	1.6	
36—37	18	0.13	2.3	Normale Nährflüssigkeit.
52—53	14	0.13	1.8	
60 ⁰⁰				
63—64	21	0.13	2.7	
66—67	42	0.09	3.8	
85—86	42	0.1	4.2	
92 ³⁰				0.08 % KCl.
96—97	18	0.11	2.0	
98—99	24	0.1	2.4	
113—114	10	0.1	1.0	Normale Nährflüssigkeit,
117 ⁰⁰				
123—124	16	0.1	1.6	
128—129	42	0.08	3.4	

Die Zeitangaben sind in diesem (und den folgenden) Versuchen in Minuten (grössere Zahlen) und Sekunden (kleinere Zahlen oberhalb der Linie) angegeben.

Die Bemerkung 0.08 % KCl bedeutet, dass im angegebenen Momente die Durchleitung einer Nährflüssigkeit mit einem Gesamt-KClgehalt des verdünnten Serums von 0.08 % beginnt.

Die langsame, kräftige Aktion kann das Herz sehr lange, jedenfalls bis zu 2 Stunden unterhalten. Am oftsten ist sie vollständig

regelmäßig, zuweilen treten doch peristaltische Bewegungen des Myocardiums ein. Sonst ist die Herzaktion während der Kaliwirkung sehr charakteristisch. Die Systole des Ventrikels ist, wie man plethysmographisch vor der im späteren Verlaufe der Versuche eintretenden Blähung der Atrien nachweisen kann, ebenso vollständig als vor der Kaliwirkung. Unmittelbar nach der kräftigen Systole folgt in gewöhnlicher Weise Diastole; zwischen dieser aber und der nachfolgenden Systole schiebt sich eine kürzere oder längere Pause ein, während welcher das Herz unbeweglich in Diastolestellung steht.

Durch graphische Darstellung der Volumänderungen des Herzens mittels Luftübertragung erhält man daher während der Kaliwirkung eine Kurve mit einem ansteigenden Abschnitt der Diastole, einem kürzeren oder längerem horizontalen Plateau der Pause und einem absteigenden Abschnitt der Systole entsprechend. (Siehe Fig. 1 und 2.) Die Dauer der Systole und der Diastole erweisen sich durch Ausmessung der Kurve als sehr wenig verändert. Falls man einem Kaliherzen normale Nährflüssigkeit darreicht, so schwindet, wie auch anderwärts beschrieben, die Kaliwirkung wieder, indem die Frequenz bis zu seiner früheren Größe ansteigt, während das Pulsvolum etwas abnimmt. An den Kurven zeigt sich dies durch eine Verkürzung und später ein vollständiges Verschwinden des postdiastolischen Plateaus.

Fig. 1. Isolirtes Temporariaherz. Belastung 20 cm, Überlastung 5 cm.
Normale Kurve.

Fig. 2. Derselbe Versuch. Kalikurve und Übergang derselben in die normale nach Verwendung von normaler Nährflüssigkeit.

Der Übergang von der normalen zur Kalikurve wie auch von dieser zu jener ist sehr schroff; als Beispiel des letzteren diene Fig. 2. Dies zeigt, daß diejenige Kalikonzentration im Serum, welche ausgesprochene Wirkung hervorruft, nur wenig größer als die unwirksame ist, ein Verhältnis, das auch durch quantitative Untersuchungen bestätigt ward (s. oben S. 229.)

Ein höherer Gehalt des verdünnten Serums an KCl gab im wesentlichen dasselbe Bild als ein Gehalt von 0,08 Proz., doch wurden die Kontraktionen bei steigendem Gehalt seltener, bis endlich das Herz bei 0,24 Proz. sich zu kontrahieren aufhörte.

Bei Vergleichung der Wirkung der Haloidsalze des Kaliums und des milchsäuren Kalis untereinander zeigte sich insofern ein quantitativer Unterschied, als zwar das oben beschriebene Bild sich erst bei einem K-Gehalt des verdünnten Serums, einer 0,08 proz. KCl lösung (0,01 n) entsprechend, zeigte, die minimale letale Konzentration, d. h. diejenige, bei welcher das Herz sich nicht mehr kontrahierte, sich aber für die verschiedenen Salze verschieden herausstellte.

So war die minimale letale Konzentration

für KCl und $C_3 H_5 O_3 K$ 0,032 n

„ KJ 0,021 n

„ KBr 0,016 n

Mit dem Werte für KBr stimmt die einzige bisher vorliegende quantitative Bestimmung der minimalen letalen Konzentration, nämlich bei Stokvis (44 S. 661 cfr. S. 662) zwischen 0,015 und 0,017 n KBr, überein. Der nachgewiesene Unterschied in der Größe der minimalen letalen Konzentration muß von spezifischen dem Herzen schädlichen Wirkungen der Brom- und Jodionen abhängen, da die Salze in den angewendeten Verdünnungen praktisch gleich stark dissoziiert sind.

Da Jacobj (24) für die Digitaliswirkung nachgewiesen, daß Experimente am isolierten Herzen nach Dresers Methode mit dem hohen intracardialen Drucke andere Resultate ergaben, als Experimente nach einer den natürlichen Verhältnissen näherkommenden Versuchsanordnung mit möglichst geringem intracardialen Druck, so lag es nahe, die obigen Untersuchungen mit einer Reihe der letztgenannten zu supplieren. Zu diesem Zwecke wurden die Behälter des Williamsschen Apparates (Mariottesche Flaschen) so eingestellt, daß die Belastung nur 2—4 cm betrug; die Überlastung belief sich auf 5 cm. Als Nährflüssigkeit wurde teils die gewöhnliche Blutverdünnung, teils Lockes (33) Lösung verwendet; wenn kalireichere Lösungen durchgeleitet wurden, so waren sie mit den normalen isotonisch, indem der KClgehalt auf Kosten des NaCl's gesteigert worden war. Die Volumschwankungen und die Frequenz des Herzens wurden mittels eines Mareyschen Tambours aufgeschrieben. Die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge wurde gemessen und aus dieser und der Frequenz das Pulsvolum berechnet. Die Versuche mit den beiden Nährflüssigkeiten sollen, da sie die gleichen Resultate ergaben, zusammenfassend besprochen werden.

Die eben wirksame KClkonzentration ergab sich in dieser wie in der vorhergehenden Versuchsreihe als 0,08 Proz., bei welcher die Frequenz um etwa die Hälfte herabgesetzt wurde; schwächere Konzentrationen (0,02, 0,03, 0,04, 0,06 Proz.) hatten keine deutliche Wirkung. Während aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge in den Versuchen ad mod. Dreser immer in der Kaliperiode stark herunterging, erhielt sie sich in dieser Versuchsreihe bei der angegebenen Konzentration (0,08 Proz. KCl) fast unverändert, und das Pulsvolum wurde daher stark vergrößert.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch II. Isolirtes Temporariabz.

Belastung 2,5 Centim. Überlastung 5 Centim.

Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.

28./8. 1903.

Zeit	Pulsfrequenz pro Minute.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Cem.	Also Puls- volum in Cem.	Bemerkungen.
0—1	28 $\frac{1}{2}$	1.9	0.07	22 ⁰⁰ 0.08 % KCl.
5—6	26	2.4	0.09	
12—13	26	2.4	0.09	
20—21	22 $\frac{1}{2}$	2.5	0.11	
22—23	22			
23—24	20 $\frac{1}{2}$			
24—25	21 $\frac{1}{2}$	2.7	0.13	Peristaltik Anakrote Kurven
25—26	23 $\frac{1}{2}$			
26—27	25			
27—28	18 $\frac{1}{2}$			
28—29	18	2.6	0.14	Regelmässige Kontraktionen. Kalikurve.
29—30	17			
30—31	14 $\frac{1}{2}$			
31—32	14	2.5	0.18	
33—34	14	2.5	0.18	46 ²⁰ Gewöhnliche Nähr- flüssigkeit. 47 ³⁵ Plötzlicher Übergang zur gewöhnlichen Kurve.
45—46	12 $\frac{1}{2}$	2.5	0.20	
46—47	12 $\frac{1}{2}$			
47—48	18 $\frac{1}{2}$			
48—49	25			
49—50	26	1.6	0.06	

Besonders an den Kurven zeigt sich ein auffallender Unterschied der beiden Versuchsanordnungen, indem die Plateaubildung der Versuche ad mod. Dreser hier ganz wegleibt. Die Diastolekurve

jeder Herzperiode wird während der Kaliwirkung sehr langgestreckt und entfernt sich erst schnell, später langsam von der Abscisse. Die Pulswellen sind bedeutend höher als normal (s. Fig. 3 u. 4).

Fig. 3. Isoliertes Temporariaherz. Nährflüssigkeit: die gewöhnliche Blutverdünnung. Belastung 4 cm, Überlastung 6 cm. Normale Kurve.

Fig. 4. Derselbe Versuch. Kalikurve.

Oft sieht man während des Übergangs von der normalen zur Kalikurve an dem Diastoleteil eine kleine Welle, sodaß Anakrotie entsteht (Fig. 5); durch gleichzeitige Observation des Herzens sieht man eine schwache peristaltische Welle, gleichwie eine abortive Kontraktion über den Ventrikel, der kleinen Welle der Kurve entsprechend, gehen. Die Frequenz ist in diesen Fällen beinahe halbiert, die Atrien pulsieren doppelt so schnell als der Ventrikel. Wie gesagt ist es doch kein konstantes Phänomen (vgl. auch Guttman (21 S. 346)). Später schwindet die kleine Welle (s. Fig. 6).

Fig. 5. Isoliertes Temporariaherz. Belastung 3 cm, Überlastung 5 cm. Lockes Nährflüssigkeit. Übergang von der normalen zur Kalikurve.

Fig. 6. Derselbe Versuch. Kalikurve.

Daß die Plateaubildung in den Kurven der Versuche ad mod. Dreser als eine nur durch den hohen intracardialen Druck hervorgerufene Erscheinung angesehen werden muß, ist leicht nachzuweisen, wenn man den intracardialen Druck von 3 bis z. B. auf 15 cm

erhöht; dann erscheint sogleich das Plateau um wieder nach Herabsetzung des Drucks zu schwinden.

Die Ergebnisse der Versuche mit niedrigem intracardialen Druck zeigen, daß man auch fürs Kalium mit dem Überführen der Resultate von Versuchen ad mod. Dreser auf die Arbeit des normalen Froschherzens zurückhaltend sein muß, und daß dies bei der Beurteilung früherer Untersuchungen zu erinnern ist, indem die Veränderungen des Pulsvolums von der Versuchsanordnung abhängen können.

Die Ergebnisse früherer Autoren (Guttmann (21), Podcopaew (38), Limbourg (32), Karewski (25)) stimmen mit denjenigen meiner Versuche, soweit man dies aus ihren mit Messungen nicht belegten Beschreibungen ersehen kann, gut überein. Doch habe ich niemals eine ausgesprochene Steigerung der Frequenz als Wirkung kleiner Kalidosen, wie sie Nobiling (36) und Stokvis (44) beobachtet haben, gefunden.

Jacobj (24) und sein Schüler Wybauw (48) haben, wie bekannt, auf eine andere Fehlerquelle bei der Verwertung von Untersuchungen über die Wirkung von Farmaka auf das Herz aufmerksam gemacht, nämlich die frühere allgemeine Annahme, daß die endo- und exokardiale Applikation eines Mittels denselben Effekt hervorbringt. Nach der Literatur war es nicht unwahrscheinlich, daß sich auch für Kalium ein Unterschied in der Wirkung, je nach der Applikation nachweisen ließ. Bottazzi (10) und Astolfoni (3) haben als Wirkung eines auf das nach Engelmann suspendierte Froschherz exokardial applizierten Kalisalzes eine enorme Vermehrung der Kontraktionshöhe und gleichzeitig starke Herabsetzung der Frequenz gefunden.*)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der endo- und exokardialen Applikation eines Kalisalzes auf das arbeitende, bluthaltige Herz liegen noch nicht vor, und ich habe daher eine Reihe mit exokardialer Applikation nach der an S. 231 beschriebenen Versuchsanordnung mit niedrigem intrakardialen Druck ausgeführt. Die Versuche wurden mit einer Periode eingeleitet, während welcher das Herz von 0,7 Proz. NaCl-Lösung umgeben war; diese Lösung wurde sodann mit einer isotonischen Lösung von NaCl und KCl in vorher berechneten Verhältnissen vertauscht. Durch eine Hebevorrichtung war dafür gesorgt, daß die Flüssigkeitsoberfläche in dem Herzbehälter nach dem Vertauschen sich von selbst

*) Baldoni (5) hat neulich nachgewiesen, daß das KCl auch für das Säugetierherz bei exokardialer Applikation ein starkes Gift ist, welches die Pulsfrequenz und den Blutdruck herabsetzt.

auf dasselbe Niveau wie vorher einstellte. Das Herz arbeitete während des ganzen Versuches mit der gewöhnlichen normalen Blutverdünnung.

Die geringste untersuchte Konzentration, 0,06 Proz. KCl, war ohne deutliche Wirkung. Die doppelte KCl-Menge, 0,12 Proz., setzt die Pulsfrequenz auf die Hälfte des Normalen herab; gleichzeitig wird aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge mit bis 50 Proz. gesteigert, das Puls-volum mit bis 150 Proz. Noch schlagender wird das Bild bei einem KCl-Gehalt von 0,3 Proz., welcher die Arbeit des Herzens mit bis 66 Proz. steigert, und die Pulsfrequenz sehr stark herabsetzt, so daß das Pulsvolum mit über 200 Proz. vermehrt wird; bei endokardialer Applikation dagegen ist, wie oben genannt, die letale Konzentration schon mit 0,24 Proz. KCl erreicht.

Als Beispiel diene folgender Versuch.

Versuch III. Isoliertes Temporariaherz.

Belastung 2,5 Centim. Überlastung 5 Centim. Nähr-
flüssigkeit die gewöhl. Blutverdünnung. Exokardiale
Applikation von KCl.

21./8. 1903.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Cem.	Also Puls- volum in Cem.	Bemerkungen.
0—1	38	1,5	0,04	0,3% KCl im Herzbehälter.
4—5	38	1,6	0,04	
24—25	36	1,5	0,04	
26—28				
30—31	37	1,5	0,04	
32—33	33			
33—34	30 1/2	1,8	0,06	
34—35	27 1/2			
35—36	25 1/2			
36—37	24 1/2	1,9	0,08	
37—38	24			Kalifreier 0,7% NaCl- lösung im Herzbehälter.
39—40	24	2,3	0,1	
42—43	21 1/2	2,5	0,12	
46—47	20 1/2	2,5	0,12	
49—51				
52—53	18	2,5	0,14	
56—57	30	1,7	0,06	
59—60	39	1,3	0,03	

Selbst mit 0,6 Proz. KCl in der das Herz umgebenden Flüssigkeit arbeitet das Herz gut nach dem beschriebenen Typus.

Die Kurve hat dasselbe Aussehen wie nach endokardialer Applikation, also ohne Plateaubildung.

Es dauert ziemlich lange, gewöhnlich 10—20 Minuten nach dem Vertauschen der kalifreien mit der kalihaltigen Flüssigkeit außerhalb des Herzens, bevor die Wirkung sich deutlich zeigt, während sie bei endokardialer Applikation sofort eintritt. Es verstreicht auch eine gewisse Zeit, ehe die Wirkung wieder zurückgeht, wenn man die Kaliflüssigkeit aufs neue mit 0,7 Proz. NaCl-Lösung ersetzt.

Auch für Kalium zeigt sich mithin ein deutlicher Unterschied in den Ergebnissen der zwei Applikationsweisen. Bei beiden wird, wenn sich überhaupt eine Wirkung nachweisen läßt, die Pulsfrequenz herabgesetzt. Bei der endokardialen Applikation erhält sich aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge beinahe unverändert, während sie bei der exokardialen bedeutend ansteigt, so daß die Vermehrung des Pulsvolums bei der letzteren bedeutend größer als bei jener ausfällt, und das Bild dem einer Digitaliswirkung sehr ähnlich sieht. Endlich tritt die Wirkung endokardial augenblicklich, exokardial sehr langsam ein, und auch bei Konzentrationen die endokardial sofortigen Stillstand des Herzens hervorrufen.

Als das letzte Glied meiner Untersuchungen am Froschherzen habe ich mit der abgeschnürten Herzspitze, welche durch Öffnungsinduktionsschläge (ca. 30—40 in der Minute) zur Kontraktion gebracht wurde, experimentiert. Früher haben Ringer und Sainsbury (40) samt Karewski (25) dieses Objekt verwendet. Die Erstgenannten wiesen als Kaliwirkung nach (S. 357), daß die „Periode der herabgesetzten Excitabilität“ verlängert wurde. Der Letzte fand, daß die Herzspitze bei Einlauf von großen Dosen Kalium plötzlich stillsteht. *)

Meine Versuche beabsichtigten die Wirkung wirksamer, aber nicht tötender, Dosen festzustellen. Es ergab sich, daß das Herz, wenn mit einer Blutverdünnung, 0,08 Proz. KCl im verdünnten Serum enthaltend, perfundiert, sich immer langsamer als vorher kontrahierte, während schwächere Lösungen (bis 0,06 Proz.) keine Wirkung hatten. Bei 0,08 Proz. KCl reagierte das Herz oft zur An-

*) Göthlin (17) hat diejenige Wirkung auf die abgeschnürte Froschherzspitze, welche durch die Verwendung einer völlig kalifreien Perfusionsflüssigkeit hervorgerufen wird, untersucht, und sah, daß die Pulsperiode verlängert und die Exkursionsweite geringer wird (S. 23).

fang nur auf jeden zweiten, später auf jeden vierten Reiz. Die Herabsetzung der Frequenz konnte durch Steigerung der Reizstärke nicht geändert werden. Das Pulsvolum scheint unverändert zu bleiben, doch sind die Zahlen wegen der geringen Kapazität der Herzspitze so klein, daß selbst ziemlich große relative Veränderungen keinen rechten Ausschlag geben werden.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch IV. Abgeschnürte Temporariaherzspitze.

Belastung 2.5 cm. Überlastung 5 cm. Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.

25./9. 1903.

Zeit	Reizfrequenz pro Min.	Kontraktionen pro Min.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Ccm	Bemerkungen
0—1	30	30	0.9	Rollenabstand 8
7—8	30	30	0.9	
16—17	30	30	0.9	
18 ³⁰				Durchleitung von Nähr- flüssigkeit mit 0.08 % KCl beginnt.
20—21	29	29	0.9	
25—26	30	15	0.4	
31—32	30	8	0.2	Rollenabstand 5
34 ³⁰				
35—36	29	8	0.2	
37				Durchspülung des Herzens m. normal. Nährflüssigkeit
40—41	30	30	1.0	
44—45	29	29	1.0	
52—53	30	30	1.0	Rollenabstand 8

Exokardiale Applikation einer 0,9 Proz. KCl-Lösung bringt Stillstand der Herzspitze hervor; bei Lösungen von 0,6 Proz. abwärts erhält sich merkwürdig genug die Frequenz unverändert, während das Pulsvolum sich vermindert.

Auf welche Elemente des Herzens wirkt jetzt nach den erwähnten Versuchsreihen das KCl?

Aus den Versuchen mit endokardialer Applikation des KCl's auf die Herzspitze sahen wir, daß die niedrigste KCl-Konzentration im Serum, welche eine Herabsetzung der Frequenz hervorbringt, etwa 0,08 Proz. beträgt. Da während der Herabsetzung die Muskelfiber von den Reizen mit unveränderter Häufigkeit erreicht werden,

und da ferner eine Verstärkung der Reize keine Wirkung auf die Herabsetzung zeigt, muß die Refraktärzeit des Herzmuskels verlängert worden sein; dies ist übrigens längst in anderer Weise von Ringer und Sainsbury (40) erwiesen.

Da das isolierte, ganglienhaltige Herz bei dem gleichen Minimalgehalt der Perfusionsflüssigkeit an KCl mit Erniedrigung der Frequenz reagiert, dürfte es auch für dieses hinlänglich sein, eine Wirkung auf den Herzmuskel allein anzunehmen. Für eine Verlängerung der Refraktärzeit spricht auch hier folgendes. Oft sehen wir während der Kaliwirkung, daß die Atrien sich mit normaler Frequenz kontrahieren (d. h. die Frequenz der Reize im Engelmannschen Sinne unverändert), während die Frequenz des Ventrikels mehr oder minder herabgesetzt ist, oft um etwa die Hälfte. Auch möchte ich bei dieser Gelegenheit an den an S. 233 erwähnten Übergang von normaler zur Kalikurve erinnern, während welcher man auf dem Diastoleteil der Kurve eine kleine Welle beobachtet, einer abortiven Kontraktion entsprechend. Aber auch in denjenigen Fällen, wo die von den Atrien ausgehenden Reize in Häufigkeit herabgesetzt sind, indem das Herz als ein Ganzes langsam, aber mit gleicher Frequenz von Ventrikel und Atrien pulsiert, kann man sich mit der Annahme einer Muskelwirkung begnügen, falls man mit Engelmann die Reize als in der Muskelsubstanz selbst entstehend betrachtet.

Für eine direkte Wirkung des KCl's auf die Herzmuskulatur, welche wohl auch von der Mehrzahl der Autoren angenommen wird, spricht endlich die Beobachtung von Pickering (37 p. 430), daß kleine Mengen KCl auf das 60—75 Stunden alte, weder Nerven noch Ganglien enthaltende Herz des Kühleinsfoetus appliziert, die Frequenz des Herzens herabsetzen, während größere Mengen Stillstand hervorbringen.

Obige Erscheinungen lassen sich zwanglos durch eine direkte Wirkung des KCl's auf die Muskulatur des Herzens erklären. Ob sich gleichzeitig eine Wirkung auf die Ganglien findet, möge dahinstehen; doch scheint die Verschiedenheit in der Wirkung des KCl's, je nachdem es endo- oder exokardial appliziert wird, der Annahme einer ausschließlichen Muskelwirkung große Schwierigkeiten darzubieten.

II. Kaninchenversuche.

Die Untersuchungen sind sowohl am lebenden Tiere als am isolierten Herzen ausgeführt worden.

In den Versuchen am lebenden Tiere habe ich mit einzelnen Ausnahmen, in denen kein Anaestheticum verwendet wurde, die Tiere mit Äthylurethan betäubt. Dadurch wurde das Entstehen von Blutdruckschwankungen, die dem Anaestheticum beizumessen wären, verhindert, während solche Schwankungen in Versuchen, in welchen Äther oder Chloroform in der gewöhnlichen ungenauen Weise zur Verwendung kommen, fast unvermeidlich sind (siehe z. B. Rosenberg (41 S. 24—25). Ferner habe ich in der unten beschriebenen Weise während des Aufschreibens der Kurven jede Berührung der Tiere vermieden, da sonst die Reflexirritabilität des Gefäßnervensystems sehr leicht die Kurven modifiziert. Endlich ist für eine durchaus gleichförmige Infusion (gewöhnlich in der V. jugularis ext.) der KCl-Lösung in folgender Weise gesorgt worden. Mittels verschiedener Überführungen wurde ein Quecksilber enthaltendes Glasrohr von einem kleinen elektrischen Motor gehoben; das Glasrohr war durch einen starken Kautschukschlauch mit dem unteren Ende einer Bürette gleichen Diameters verbunden, so daß der Inhalt der letzteren allmählich aus der Bürette in die Venenkanüle getrieben wurde. Die Infusion bekam durch diese Anordnung eine so große Gleichförmigkeit, daß die pro Minute infundierten Mengen (gewöhnlich $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ ccm) während des Versuchs nur um $\frac{1}{100}$ bis $\frac{2}{100}$ ccm differierten. Der Operationstisch war in der Regel erhitzt, so daß die Temperatur der Tiere sich auf 38—39° erhielt. Als Infusionsflüssigkeit kam eine hyperisotonische (2,64—8,5 Proz.) KCl-Lösung zur Verwendung.

Als Beispiel der Wirkung möge Versuch G₃ (S. 240) dienen.

Die Kaliwirkung fällt in diesem Versuche in zwei Stadien.

Im ersten Stadium geht die Pulsfrequenz in 78 Minuten stetig aber ganz langsam von 125 bis auf 93 (alle Pulswerte sind für eine halbe Minute angegeben) herab. Das Aussehen der Pulselevationen ist normal. Der Blutdruck steigt zuerst ein wenig von 85 mm vor dem Beginne der Infusion bis auf 90 mm 25—30 Minuten nach demselben; sodann sinkt er langsam und beträgt 78 Minuten nach dem Beginne der Infusion 72 mm. Am Schlusse des ersten Stadiums wird der Puls noch langsamer (ca. 70), und es treten einzelne plötzliche, momentane Senkungen der Pulskurve auf, so daß die sonst normalen oder unbedeutend vergrößerten Pulselevationen von diesen Senkungen in Gruppen geteilt werden, wodurch das Bild einer Bi- oder Polygeminie entsteht. Der Blutdruck ist auch etwas niedriger, etwa 65 mm.

Das zweite praeterminale Stadium tritt ca. 84 Minuten

Versuch G 3. Infusion einer 5.2% KCl-Lösung in der Vena jugul.
ext. eines 2150 g schweren Kaninchens mit 0.28 Cem pro Min.

20./7. 1903.

Zeit	Centigramm KCl pro kg und Min. infundiert.	Puls- frequenz pro $\frac{1}{2}$ Min.	Blutdruck in mm	Bemerkungen
0—0 ³⁰		126	83	
5—5 ³⁰		125	86	
11—11 ³⁰	0.68	120	85	10 ⁰⁰ Infusion beginnt.
15 ³⁰ —16	„	122	85	
21—21 ³⁰	„	120	86	
35—35 ³⁰	„	111	90	
40—40 ³⁰	„	114	88	
48—48 ³⁰	„	111	83	
53—53 ³⁰	„	110	84	
58—58 ³⁰	„	104	84	
64—64 ³⁰	„	101	83	
69—69 ³⁰	„	103	78	
72—72 ³⁰	„	100	77	
76—76 ³⁰	„	102	75	
81—81 ³⁰	„	99	75	
88—88 ³⁰	„	93	72	
89 ³⁰ —90	„	74	65	Einzelne plötzliche tiefe vorüber- gehende Senkungen der Blut- druckskurve.
—90 ³⁰	„	66	69	
—91	„	66	63	
—91 ³⁰	„	75		
—92	„	65	66	
—92 ³⁰	„	70		} Hier kurze Perioden mit größerer Pulsfrequenz.
—93	„	78		
—93 ³⁰	„	66		
—94	„	64	64	Regelm. hohe Elevat. 2. Stadium
96—96 ³⁰	0.3	60	67	do. 96 ⁰⁰ langsamere Infusion
100—100 ³⁰	„	55	61	„
103—103 ³⁰	„	53	61	„
106—106 ³⁰	„	45	60	„
108—108 ³⁰	„	30		„
110—110 ³⁰	„	27	53	„
112—112 ³⁰	„	34	27	112 ⁰⁰ Infusion hört auf. 112 ⁵⁰ künstl. Respiration. Tod. Tp. nach Schlußd. Versuchs 38.4°.

nach dem Anfang der Infusion ein. Die Pulsfrequenz wird noch niedriger, 60, 50 und weniger pro $\frac{1}{2}$ Minute. Der Blutdruck ungefähr wie am Schlusse des ersten Stadiums, sinkt erst unmittelbar vor dem Tode bedeutend. Sehr charakteristisch für das Aussehen der Kurve im zweiten Stadium ist die bedeutende Vergrößerung der Pulselevationen, welche bis auf das Fünffache des normalen wachsen.

Als Illustration möge die diesem Versuche entnommenen Kurven Fig. 7 a—c dienen.

In der angegebenen Weise sind im ganzen 19 Infusionsversuche gemacht worden (Versuchsreihe G); die pro Minute und Kilo Tier infundierte KCl-Menge schwankte zwischen 0,58 und 3,57 ctg. Man kann die Ergebnisse der Versuche folgenderweise zusammenfassen.

Durch Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen an betäubten oder nicht betäubten Kaninchen mit weniger als 3 ctg KCl pro Kilo und Minute läßt sich in der Regel zwei Stadien in der Wirkung nachweisen.

1. Ein erstes, das längste, in welchem der Pulsfrequenz sich konstant erhält oder langsam herabgeht; nur selten eine kleine Steigerung. Der Blutdruck zeigt zuerst eine geringe Erhöhung oder bleibt unverändert, um später abzunehmen; doch kann er auch vom Anfang an gleichförmig sinken, im ganzen aber nicht viel. Der scheinbare Mangel an Eindeutigkeit der Ergebnisse wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß diese Versuche am lebenden Tiere, dessen nervöse Apparate in verschiedener Weise das Bild hat modifizieren können, ausgeführt sind; es ist dies dieselbe Annahme, die Bock (8) nach Wagner zur Erklärung der Widersprüche in der Koffeinwirkung auf das lebende Tier herangezogen hat. — Am Schlusse des ersten Stadiums, welches wohl von allen Untersuchern beobachtet worden ist, findet sich oft ein kurzdauernder Übergang mit Bi- oder Polygeminie zum

Fig. 7a. Blutdruckkurve 1 Minute nach dem Beginn der Infusion.

Fig 7b. Blutdruckkurve 80 Minuten nach dem Beginn der Infusion.

Fig. 7c. Blutdruckkurve 96 Minuten nach dem Beginn der Infusion.

Übergang zum zweiten Stadium.

Die den drei Kurvenabschnitten gemeinsame Abszisse liegt 25 mm oberhalb der Nulllinie.

2. zweiten, präterminalen Stadium, dem für die Kaliwirkung am meisten eigentümlichen. Es ist durch die langsamen (zwischen 30—60 pro $\frac{1}{2}$ Minute), aber hohen (oft bis auf 10fache des Normalen vergrößerten) Pulselevationen bei einem Blutdruck von 50—70 mm charakterisiert. Wenn die pro Kilo und Minute infundierte KCl-Menge zu niedrig ist, so kommt das zweite Stadium nicht zum Vorschein; so im Versuch G₁ noch nicht nach 124 Minuten Infusion von 0,58 etg KCl pro Kilo und Minute. Falls aber das zweite Stadium bei etwas größeren Dosen eingetreten ist (Minimalwert im Versuch G₂ 0,63 etg KCl pro Kilo und Minute) und man die Infusion mit gleicher KCl-Menge fortsetzt, so endet das Stadium nach wenigen Minuten mit dem Tode, indem der Blutdruck langsam hinuntergeht. Hört man dagegen mit der Infusion auf, so verschwindet das Bild des zweiten Stadiums fast augenblicklich, indem Pulsfrequenz und Blutdruck in einigen Sekunden bis circa 1 Minute auf die normale Höhe heransteigen. Diese spontane Rückkehr des ersten Stadiums einige Sekunden nach dem Aufhören der Infusion kann sogar, nachdem Sistieren des Pulses und der Respiration eingetreten ist, beobachtet werden, falls nur dieser Zustand nicht zu lange gedauert hat. Siehe zum Beispiel folgenden Abschnitt des Versuchs G₈. (Infusion von 0,84 etg KCl pro Kilo und Minute.)

1'—1'30'' nach d. Beginn d. Infusion Puls 148. Blutdr. 92 mm.

35'30''—36' " " " " " " 114. " 70 "

36'26'' Plötzliches Sistieren der Pulsbewegungen u. d. Resp., Fall der Blutdruckskurve bis auf 18 mm.

36'30'' Die ersten schwachen Puls- und Resp.-Bewegungen.

36'45''—37'15'' Puls 120, Blutdruck 72 mm.

Hier ist also, wie in Boehms (9) und später Gottliebs (18) Versuchen ein jähes Herabfallen der Blutdruckkurve ohne das charakteristische zweite Stadium bewirkt, und dennoch tritt, ohne daß künstliche Respiration oder sonstige Manipulationen am Tiere vorgenommen wären, ein spontanes Wiederansteigen der Blutdruckkurve ein. Daß Boehm und Gottlieb weder eine solche „spontane Wiederbelebung“ des Herzens, noch die Erscheinungen des zweiten Stadiums gesehen haben, kann nicht verwundern. Denn Boehm hat (S. 71) absichtlich überletale Dosen rasch injiziert, und Gottliebs Verfahren mit allmählicher und alle Minuten wiederholter langsamer intravenöser Injektion (S. 292) hat sich

hierzu nicht vorsichtig genug gestaltet. Auch ich habe in denjenigen Versuchen, in welchen große Mengen ($> 3,12$ ctg) KCl pro Kilo und Minute infundiert wurden, ausschließlich ein jähes Herabfallen der Blutdruckskurve ohne vorhergehendes zweites Stadium beobachtet. Gewöhnlich sinkt dann die Blutdruckskurve nicht bis auf die Nulllinie herab, sondern gibt einen fortdauernden Druck von 15–20 mm an. In den Versuchen mit geringeren KCl-Mengen tritt dagegen als Regel das charakteristische zweite Stadium auf (der oben besprochene Versuch G₅ bildet also in dieser Hinsicht eine Ausnahme). Dieses Stadium ist auch, so viel man aus den Beschreibungen ersehen kann, von mehreren Verfassern beobachtet worden (Bunge (12), Aubert und Dehn (4), Rosenberg (41), Braun (11, Fig. 1) usw.; die Bedeutung desselben als selbständiger und überaus charakteristischer Abschnitt der Kaliwirkung scheint mir indessen nicht genügend betont worden zu sein. Und daß es eine charakteristische Phase der Kaliwirkung darstellt, geht meiner Meinung nach unwidersprechlich daraus hervor, daß es in der großen Mehrzahl der Fälle mit einigermaßen langsamer Infusion eintritt, und besonders daraus, daß man es halbe Stunden dauern machen kann, wenn man nach dem Erscheinen der langsamen hohen Elevationen die Infusion auf einen geeigneten niedrigen Wert herabsetzt (siehe z. B. den oben angeführten Versuch G₃, in welchem es ca. 20 Minuten dauert).

Das rapide Wiedererscheinen der normalen Pulscurve (des ersten Stadiums) nach dem Aufhören der Kalizufuhr deutet an, daß diejenige KCl-Konzentration des Plasmas, welche das bedrohliche zweite Stadium oder sogar das Sistieren der Pulsbewegungen hervorruft, nur um ein wenig herabgesetzt zu werden braucht, damit das Herz wieder sein normales Arbeiten beginnt. (Wie groß die betreffende Konzentration sein mag, soll im Schlußabschnitt diskutiert werden.) Ähnlich verhält sich, wie wir S. 229 und 230 gesehen haben, das Froschherz.

Befindet das Kaninchenherz sich wieder im ersten Stadium der Kaliwirkung, so vermag eine erneuerte Infusion das zweite Stadium wieder hervorzurufen. Während aber Kaninchen, die der Nieren durch Nefrektomie beraubt sind (Versuchsreihe H), sonst von einer gewissen Minimalgröße der KCl-Infusion — ca. 0,8 ctg KCl pro Kilo und Minute — an inbetreffs der Puls- und Blutdrucksschwankungen den normalen Tieren ganz analog sich verhalten, stellt sich hier ein deutlicher Unterschied heraus. Die nefrektomierten Kaninchen ertragen, selbst nach einer längeren Pause von z. B. 20 Minuten

in der Infusion nur einige wenige (2, in einem Falle 5) Centigramm KCl pro Kilo, ehe daß das zweite Stadium wieder erscheint. Die normalen Kaninchen dagegen ertrugen nach einer um das 5—7fache kürzeren Pause bis an die 5fache Menge KCl pro Kilo, ob es gleich mit nahezu der doppelten Hastigkeit infundiert wurde. Das erwähnte Verhalten der nefrektomierten Tiere legt auch dar, wie gering die Differenz zwischen der wirksamen KCl-Konzentration im Plasma (d. h. derjenigen, die das zweite Stadium hervorbringt) und der mit dem Bestehen des ersten Stadiums vereinbaren, fast unwirksamen ist.

Ein weiteres interessantes Phänomen ist in einem Teil der Versuche beobachtet worden, daß nämlich die Pulsfrequenz, nachdem die Kalizufuhr im zweiten Stadium unterbrochen worden war, einen bedeutend höheren Wert als vor der Infusion erreichte; ähnliches hat Boehm (9) in einem seiner Versuche (Versuch 4, S. 90) gesehen. Die betreffenden Zahlen waren so im Versuch G₁₁ 149 und 200, im Versuch H₂ 118 und 154, im Versuch H₄ 92 und 123. Diese mitunter (bei weitem nicht immer) eintretende Acceleration der Herzbewegungen nach dem Aufhören der Kaliinfusion erklärt vielleicht, warum verschiedene Autoren die Pulsverlangsamung einer Irritation des Vagus zuschreiben (Traube (45), Rosenberg (41). Sie haben an eine Vagusreizung geglaubt, weil sie in Kaliinjektionsversuchen nach Vagusdurchschneidung eine Steigerung der Pulsfrequenz gesehen haben. Da sie aber diskontinuierliche Injektion verwendet haben, ist es wahrscheinlich, daß die Vagusdurchschneidung mit einer Pause in der Kalizufuhr zusammenfiel, und dadurch ist die Möglichkeit einer Mißdeutung der etwa eintretenden Acceleration gegeben. Jedenfalls muß ich mich denjenigen Verfassern anschließen, die eine Vagusirritation als Ursache der Verlangsamung des Kalipulses nicht annehmen können, denn wie diese habe auch ich niemals gesehen, daß vorhergehende Vagusdurchschneidung oder Atropininjektion das gewöhnliche Bild der Kaliwirkung veränderte.

In der nebenstehenden Tabelle ist nach dem Versuchsprotokolle eine Übersicht über die besprochenen Versuche der Reihen G und H (Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen an normalen (G) und nefrektomierten (H) Kaninchen) gegeben worden. Durch Moment a ist der Moment des Erscheinens des zweiten Stadiums, durch Moment b derjenige des Sistierens der Pulsbewegungen bezeichnet.

Im Schlußabschnitte sollen die Ergebnisse der Versuche weiter diskutiert werden.

Versuch Nr.	Gewicht des Kanin- chens in Grammen	Centigr. KCl infundiert pro Kilo u. Min.	Nach ? Minuten Infusion erscheint der Moment		Gesamtmenge des pro Kilo in- fundierten KCl's in Centigrammen im Moment		Berechnete prozentische KClkonzentration d. Plas- mas im Moment	
			a	b	a	b	a	b
G 19	2620	3.57		0.9		3.2		0.11
" 18	3140	3.23		1.3		4.2		0.14
" 17	3310	3.12	2.7	3.7	8.4	11.5	0.28	0.38
" 16	2840	2.98	2.5	4.5	7.5	13.4	0.25	0.45
" 15	3890	2.66	4.5	6	12	16	0.40	0.53
" 14	1620	2.31		9.3		21.5		0.72
" 13	2350	1.65		14		23.1		0.77
* 12	2150	1.53	14	(17)	21.4	(21.4)	0.71	(0.71)
** 11	2000	1.3	>20.2		>26.3		>0.88	
" 10	2100	1.1	24.5	33.5	27	36.9	0.9	1.23
" 9	2875	0.87		27		23.5		0.78
" 8	3000	0.84		36.5		30.7		1.02
** 7	2880	0.75	>55.7		>41.8		>1.39	
** 6	2600	0.71	>51.3		>36.4		>1.21	
" 5	2150	0.68	84		57.1		1.9	
" 4	2620	0.67	87		58.3		1.94	
† 3	2780	0.65	72.5	(75.5)	47.1	<49.1	1.57	<1.63
" 2	3280	0.63	98		61.7		2.06	
** 1	2150	0.58	>124		>71.9		>2.4	
H 5	2350	0.87		30.5		26.5		0.88
" 4	2630	0.84		33.9		28.5		0.95
" 3	2160	0.78		32		25		0.83
" 2	2740	0.7	35		24.5		0.82	
" 1	3060	0.54	58.5		31.6		1.05	

* Die letzten 3 Minuten vor Moment b keine Infusion.

** Die Infusion hört vor dem Eintreten des Moments a auf.

† Langsamere Infusion während der letzten 1½ Minute vor dem Eintreten des Moments b.

Da Mayor (35 S. 430) durch seine Versuche mit intraarteriellen Injektionen zu der Anschauung, daß die Hyperisotonie der Injektionsflüssigkeit an sich Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz herbeiführen können, geführt worden ist, so habe ich auch mit isotonischen KCl + NaCl enthaltenden Lösungen (5) Infusionsversuche angestellt. Da hier im Laufe des Versuchs mitunter große Flüssigkeitsmengen infundiert werden, so wurde auf geeignete Weise dafür gesorgt, daß die Flüssigkeit in der Venenkanüle eine konstante Temperatur von ca. 39° hatte. Die Ergebnisse der Versuche decken sich vollständig mit denjenigen, die durch Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen

erhalten wurden, so daß ich deren nähere Besprechung unterlassen kann.

Um jetzt zu den Versuchen an isolierten Kaninchenherzen überzugehen, habe ich diese teils nach Langendorffs (30), teils nach Bocks (7) Methode ausgeführt. Die erste ermöglicht es, eine Vorstellung von der Größe der wirksamen Kalikonzentration zu erhalten. Bocks Methode hat dagegen den Vorzug, daß das Herz unter weit natürlicheren Verhältnissen arbeitet, und daß man unter gewissen Umständen Auskunft über etwaige Veränderungen des Pulsvolums während der Giftwirkung erhalten kann.

Früher sind Untersuchungen, die Wirkung der Kalisalze auf das Langendorffsche Präparat betreffend, von Langendorff (30 S. 313), Groß (19 S. 278) und Braun (11) publiziert. Diese Verfasser haben Sistieren oder Verlangsamung der Kontraktionen beobachtet, aber die von ihnen (wenigstens von den zwei erstgenannten) gebrauchte Zuführungsweise der Kalisalze (diskontinuierliche Injektion in der Herzkanüle) erschwert die Beobachtung feinerer Abstufungen in der Wirkung und erlaubt keine Bestimmung der wirksamen Konzentration.

In meinen Versuchen ad mod. Langendorff war die Perfusionsflüssigkeit die von Locke (33) angegebene, indem ich, da meine Versuche am isolierten Froschherzen die gleichen Resultate ergaben, sei es, daß KCl zur verdünnten Blutmischung oder zur Lockeschen Flüssigkeit hinzugefügt wurde, ohne Fehler von der Anwendung von Blut zur Perfusion abstehen zu können vermeinte. Die Perfusionsflüssigkeit wurde vor dem Versuche mit Sauerstoff bei einer Temperatur von 35° gesättigt und lief von einer Mariotteschen Flasche unter dem Druck von 1 m (Wasser) durch einen Vorwärmer in Aorta herunter. Hier war ihre Temperatur 33—34°. Locke empfiehlt eine niedrigere Temperatur der Perfusionsflüssigkeit, aber es stellte sich heraus, daß die Erfüllung dieser Vorschrift nicht nötig war.

Wie viele andere Untersucher, hatte auch ich am Anfang den Verdruß, daß die Herzen unregelmäßig oder nur kurze Zeit arbeiteten. Die von Kuliabko (28) empfohlene Durchspülung des Herzens half mir nicht über den Übelstand hinaus; die anderwärts beim Herzfimmern angewendete Injektion von Kalisalzen (Hering 23 S. 2—3) war in meinen Versuchen natürlich a priori ausgeschlossen. Dagegen habe ich nur sehr selten ein schlechtes Arbeiten des Herzens gesehen, wenn ich vor der Präparation eine geringe Menge Blutgelinefus (für ein Kaninchen von 2—3 Kilo reicht das Infus eines

Blutegels völlig aus) in die V. saphena ext. des Versuchstieres injiziert hatte.

Nachdem das Herz einige Zeit hindurch mit normaler Lockescher Flüssigkeit gearbeitet hatte, wurde von einer anderen Mariotteschen Flasche in gleicher Höhe eine Perfusionsflüssigkeit, in welcher die KCl-Menge auf Kosten des NaCl's vermehrt war, so daß die Isotonie ungestört blieb, durch die Coronararterien geleitet. Das Herz schrieb seine Bewegungen durch Zug an einem Schreibhebel auf.

Bei der Analyse der Kurven habe ich nur die Schwankungen der Pulsfrequenz berücksichtigt. Freilich treten auch Veränderungen in der Form der Kurven ein, und besonders werden die Amplituden geringer, aber ich glaube, daß wertvolle Schlüsse sich daraus schwerlich ziehen lassen werden.

Die 6 gelungenen Versuche zeigen, daß ein Totalgehalt der Perfusionsflüssigkeit bis zu 0,08 Proz. KCl keinen Einfluß auf die Pulsfrequenz hatte, und insbesondere keine Steigerung derselben hervorbrachte. Auch in diesen Langendorffschen Versuchen war indessen eine geringe Erhöhung der unwirksamen Konzentration, nämlich bis auf 0,085 Proz. KCl, imstande die Frequenz stark (um 33 Proz.) herabzusetzen. Bei 0,1 Proz. wurde die Herabsetzung auf 50 Proz. der ursprünglichen Frequenz vermehrt. Ein Gehalt von 0,14 Proz. KCl verhindert mit Sicherheit die weitere Aktion des Herzens (siehe den unten als Beispiel angeführten Versuch). Doch tötet er nicht das Herz, wenn nur die Perfusion nicht zu lange dauert, wie denn auch Braun (11 S. 488) angibt, daß es nicht möglich ist, ein ad mod. Langendorff arbeitendes Herz durch Kalizufuhr zu töten, wenn nur die Giftlösung bald wieder aus dem Herzen entfernt wird. In meinen Versuchen trat sowohl nach 0,14 Proz. als nach schwächeren, aber noch wirksamen KCl-Konzentrationen ein gutes Arbeiten des Herzens wieder ein, wenn die normale Lockesche Flüssigkeit aufs neue transfundiert wurde.

Als Beispiel möge folgender Versuch (S. 248) dienen.

In den Versuchen am Boeckschen Präparat ist das KCl mittels Spritze in das zirkulierende Blut injiziert worden. Dies ist, wenn man mit so kräftig wirkenden Stoffen als KCl arbeitet, nicht ohne Übelstände. Durch sehr langsame Injektion kann man wohl dem Herzen einen Schok beizubringen entgehen. Wie behutsam man indessen sein muß, erscheint aus der Fig. 2 der Arbeit von Braun, der bis jetzt allein Versuche an diesem Präparate veröffentlicht hat; hier ist die Injektion so schnell ausgeführt, daß das Herz

Versuch V. Kaninchenherz, ad mod. Langendorff isoliert.
 Lockesche Perfusionsflüssigkeit. Gewicht des Kan. 1810 gr.
 24./5. 1902.

Zeit	Herzkontraktionen pro $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen
1 ³⁰ —2	77	Grosse Amplituden
4 ³⁰ —5	79	
7 ³⁰ —8	80	
10 ³⁰ —11	76	
14 ³⁰ —15	76	14 ⁵⁰ . Die Durchleitung Lockescher Lösung, O. 1% KCl
—15 ³⁰	75	enthaltend, beginnt.
—16	75	Kleinere Amplituden.
—16 ³⁰	73	
19—19 ³⁰	71	
25 ³⁰ —26	69	
29—29 ³⁰	43	
31 ³⁰ —32	42	
—32 ³⁰	43	32 ²⁰ . Normale Lockesche Lösung durchgeleitet.
35—35 ³⁰	64	
—36	66	Grosse Amplituden.
42 ³⁰ —43	61	
—43 ³⁰	61	
52—52 ³⁰	61	
—53	61	
—53 ³⁰	62	53 ¹⁰ . Durchleitung Lockescher Lösung, O. 14% KCl
—54	61	enthaltend, beginnt.
—54 ³⁰	62	
—55	61	55 ⁰⁵ . Plötzlicher Stillstand des Herzens Diastole.
57 ³⁰ —58	48	56 ³⁰ . Durchleitung normaler Lockescher Lösung beginnt.
60 ³⁰ —61	65	Grosse Amplituden.
66—66 ³⁰	65	
78—78 ³⁰	64	78 ²⁰ . Durchleitung Lockescher Lösung, O. 1% KCl
90—90 ³⁰	33	enthaltend, beginnt.
—91	33	90 ⁴² . Durchleitung normaler Lockescher Lösung beginnt.
—91 ³⁰	32	
92 ³⁰ —93	32	
—93 ³⁰	67	

beinahe getötet worden ist. Andererseits wird man leicht verstehen können, daß bestimmte Wirkungen auf das Herz, die nur durch das betreffende Farmakon in einer gewissen, eng begrenzten Konzentration hervorgerufen werden, schwierig nachzuweisen werden können. Injiziert man nämlich ein wenig zu wenig, so erscheint keine Wirkung, injiziert man ein wenig zu viel, so stirbt vielleicht das Herz. Noch schwieriger wird es, die rechte Konzentration zu treffen, falls das betreffende Farmakon während des Versuchs aus dem zirkulierenden Plasma teilweise verschwindet, was bei den KCl-Injektionen zu geschehen scheint (siehe den Schlußabschnitt). Dies ist wahrschein-

lich die Ursache, warum es mir nur in 2 von 9 Versuchen ein Stadium der Kaliwirkung, welches dem oben als zweiten beschriebenen entsprach, nachzuweisen gelang.

Was die Verwertung der Kurven betrifft, muß ich darauf aufmerksam machen, daß sich oft ein ganz allmähliches, gleichförmiges Sinken des Blutdrucks — seltener der Pulsfrequenz — zeigt, ohne daß es durch irgendwelche Eingriffe hervorgerufen zu sein scheint. Dieses Sinken vermindert doch, eben seiner Gleichförmigkeit wegen, nicht die Verwertbarkeit der Kurven, indem stärkere Schwankungen sich leicht beobachten lassen.

Die Pulsfrequenz wird in der Regel von den ersten 10 Milligr. KCl sehr wenig beeinflusst, mitunter beinahe gar nicht vor dem Eintreten des Todes; doch sieht man bei behutsamer Injektion immer gegen das Ende des Versuchs eine Herabsetzung der Frequenz, welche in einigen Versuchen auch vom Anfang an nach jeder Injektion eintritt. Niemals wird Steigerung der Frequenz beobachtet.

Der Blutdruck geht, wenn er überhaupt von der Injektion beeinflusst wird, immer herunter; niemals Erhöhung des Drucks. Die ersten Injektionen kleiner Mengen wirken in der Regel verhältnismäßig wenig auf den Druck ein, am Ende des Versuchs dagegen bringt eine ganz minimale Gabe (z. B. 2 Milligr.) ein jähes, letales Herabfallen hervor.

Aus dem Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks folgt, daß das Pulsvolum während der KCl-Wirkung (im ersten Stadium) sich vermindert.

Das zweite Stadium der Kaliwirkung habe ich, wie früher erwähnt, nur in zwei Versuchen beobachtet. In dem einen nahm die Frequenz mit etwa 50 Proz., der Blutdruck gleichzeitig mit etwa 10 Proz. ab, so daß mit größter Wahrscheinlichkeit in diesem Versuche eine sogar bedeutende Steigerung des Pulsvolumens während des zweiten Stadiums hervorgerufen worden ist. Nachdem das zweite Stadium aufgehört hatte, war die Pulsfrequenz größer als am Anfang des Versuchs; doch war die Steigerung geringer als die unter gleichen Bedingungen am lebenden Tiere mitunter beobachtete. Der Blutdruck stieg auch nach dem Aufhören des zweiten Stadiums vorübergehend bis über den Anfangswert. Ich vermute, daß es eine solche vorübergehende Wirkung ist, auf welche Braun (11 S. 491) hindeutet, wenn er sagt, daß die Versuche am Hering-Boeckschen Präparat die Annahme einer Erhöhung der Herzleistung als Kaliwirkung zu bestätigen scheinen. Doch läßt sich kaum eine Wirkung,

welche nur nach einem so bedrohlichen Eingriff als der Hervorrufung des zweiten präterminalen Stadiums eintritt, als normale Reaktion des Herzens betrachten. Und da meine Versuche am Bocksehen Präparat als Wirkung kleiner KCl-Dosen niemals im ersten Stadium eine Erhöhung der Herzleistung gezeigt haben, möchte ich einen Schritt weiter als Braun gehen und nicht nur die die Herzarbeit begünstigende Komponente der Kaliwirkung als recht unbedeutend, sondern als nicht existierend bezeichnen.

Als Beispiel der Versuche am Bocksehen Präparate diene folgender (S. 251).

Indem wir jetzt die Ergebnisse der Versuche am lebenden Kaninchen mit denjenigen der Versuche am isolierten Kaninchenherzen vergleichen, wollen wir die Wirkung des KCl's auf die zwei Faktoren des Kreislaufs, Herz und Gefäßsystem festzustellen versuchen.

Am isolierten Herzen fanden wir, daß die Pulsfrequenz, wenn überhaupt beeinflußt, herabgesetzt wurde. Für die Erklärung der gleichen Erscheinung am lebenden Tiere wird also die Annahme einer direkten Herzwirkung genügen. Die sehr selten am lebenden Tiere im ersten Stadium beobachtete Acceleration des Pulses muß dagegen auf extrakardiale (nervöse) Erregungen bezogen werden, da sie sich nicht am isolierten Herzen hervorrufen läßt.

Die geringe Erhöhung des Blutdrucks, welche oft in den Versuchen am lebenden Tiere im Beginn der Infusion eintritt, muß durch eine Gefäßkontraktion hervorgebracht worden sein, da die gleichzeitig von dem Herzen pro Minute ausgetriebene Blutmenge sich als nicht vermehrt herausgestellt hat. Die Versuche am Bocksehen Präparat ergaben nämlich, daß das Pulsvolum im ersten Stadium der Kaliwirkung am oftsten abnimmt, oder seltener bei geringen KCl-Dosen unverändert bleibt; und die Pulsfrequenz ist in den betreffenden Versuchen am lebenden Tiere unverändert oder herabgesetzt gewesen.

Ist die somit erwiesene Gefäßkontraktion zentralen oder peripheren Ursprungs? Köhler (26) scheint das erste zu glauben. Das letzte dürfte doch wahrscheinlicher sein. Rothenberg (42) hat so durch Perfusion der hinteren Extremitäten des Frosches mit isotonischen, KNO_3 enthaltenden Lösungen eine Erniedrigung der pro Minute durchfließenden Menge im Vergleich mit den Perioden, in welchen reine 0,6 proz. NaCl-Lösung perfundiert wurde, nachweisen können. Astolfoni (3 S. 400) hat ebenfalls durch analoge Experimente an Nieren und hinteren Extremitäten von Katzen eine mit der KCl-

Versuch VI. Kaninchenherz, ad mod. Bock isoliert.
Gewicht des Kaninchens 3015 gr.
1./12. 1903.

Zeit	Injiziertes KCl in Milli- grammen.	Puls- frequenz pro $\frac{1}{2}$ Minute.	Blut- druck in Mm.	Bemerkungen
0—0 ³⁰		74	97	
5—5 ³⁰		74	98	
7—7 ³⁰		72	96	
—8	15	72	96	
—8 ³⁰		72	96	7 ⁰⁰ —9 ³⁰ 0.75 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—9		72	95	
—9 ³⁰		70	93	
—10		69	91	
—10 ³⁰	10	67	89	10 ⁵⁰ —12 ²⁰ 0.5 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—11		66	88	
—11 ³⁰		66	87	
—12		65	86	
—12 ³⁰		64	85	
—13	5	61	80	14 ²⁶ —14 ⁵⁴ 0.25 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—13 ³⁰		59	78	
—14		60	77	
—14 ³⁰		58	76	
—15		58	75	
—15 ³⁰	2.5	57	71	16 ³⁰ —16 ⁵² 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—16		57	68	
—16 ³⁰		56	67	
—17	2.5	55	67	17 ⁴⁸ —18 ¹⁰ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—17 ³⁰		54	65	
—18	2.5	54	63	18 ⁵⁰ —19 ¹⁰ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—18 ³⁰		53	61	
—19	2.5	53	59	20 ⁰² —20 ²⁸ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—19 ³⁰		52	57	
—20	2.5	50	53	22 ²⁸ —22 ⁵⁰ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—20 ³⁰		49	50	
—21		42	38	
—21 ³⁰	2.5	40	29	23 ²² Tod des Herzens.
—22		37	27	
—22 ³⁰		38	25	
—23		37	25	

Konzentration sich steigernde Gefäßkontraktion beobachtet. Endlich hat neulich Braun (11 S. 489) mittels intraarterieller, gegen das Herz gerichteter KNO_3 -Injektionen am lebenden Tiere eine peripher bedingte Gefäßkontraktion nachgewiesen. Eine solche liegt wahrscheinlich auch der Blutdrucksteigerung in den früher veröffentlichten, nach demselben Prinzip ausgeführten Versuchen von Rosenberg (41) und Mayor (35) zugrunde. Wenn Braun durch intraarterielle Kaliinjektion immer eine Blutdrucksteigerung bewir-

ken konnte, während Mayor dieselbe mitunter völlig vermißte (35 S. 434) (wie auch ich in ein paar Versuchen ad mod. Mayor), liegt dies wohl daran, daß Braun in Carotis, Mayor und ich in A. cruralis injizierten, so daß Braun immer mit seinen Injektionen das Gefäßgebiet der Abdominalorgane erreichte, dies uns dagegen bei zu behutsamer Injektion nicht gelang.

Diese Gefäßkontraktion erhält sich wahrscheinlich während des ganzen Verlaufs der Kaliwirkung, besonders auch im zweiten Stadium, und nachdem die Schreibfeder des Manometers die Pulsbewegungen zu notieren aufgehört hat. Dafür spricht teils der Umstand, daß im letzten Falle die Schreibfeder nicht bis auf die Nulllinie heruntergeht, sondern einen Druck von 15—20 mm anzeigt, teils die Geschwindigkeit, in welcher die Kurve in 3—4 Sprüngen auf seine frühere Höhe hinaufklettert, wenn die geregelte Herzaktion wieder beginnt. Ein gutes Beispiel eines solchen steilen Wiederansteigens gibt schon Boehm (9), S. 74, Fig. 2, wie er denn auch anderswo in seiner Arbeit auf die bestehende Gefäßkontraktion aufmerksam macht. (S. 73.)

Die Gefäßkontraktion mit der im zweiten Stadium eintretenden Vergrößerung des Pulsvolums und Erniedrigung der Frequenz bringt das diesem Stadium charakteristische Bild der hohen, langsamen Pulselevationen bei ziemlich ansehnlichem Blutdruck hervor. §

Die Ergebnisse der Froschversuche und diejenigen der Kaninchenversuche müssen als im ganzen gut übereinstimmend bezeichnet werden. In beiden Versuchsreihen ließ sich am isolierten Herzen nachweisen, daß KCl-Konzentrationen der zirkulierenden Flüssigkeit unter 0,08 Proz. ohne Wirkung waren; ein ähnlicher Maximalwert der KCl-konzentration im Plasma ist während des keine ansehnlicheren Abweichungen von der Norm darbietenden ersten Stadiums der Kaliwirkung in den Infusionsversuchen am lebenden Kaninchen anzunehmen (siehe auch den Schlußabschnitt). KCl-Konzentrationen von 0.08 Proz. aufwärts bewirkten am isolierten Froschherzen Herabsetzung der Frequenz und Vergrößerung des Pulsvolums; am Langendorffschen Präparate rief als Minimum 0.085 Proz. KCl Frequenzerniedrigung hervor. Da das zweite Stadium der Kaliwirkung in den Infusionsversuchen am lebenden Kaninchen durch Herabsetzung der Frequenz und Vergrößerung des Pulsvolums charakterisiert ist, wird die KCl-Konzentration des Plasmas in diesem Stadium wohl annähernd gleicher Größe sein.

Die Wirkungsbreite des Chlorkaliums dagegen ist für das isolierte Froschherz bedeutend größer als für das nach Langendorff

isolierte Kaninchenherz (letale KCl-Konzentration bezw. 0,24 und 0,14 Prozent).

III. Das Schicksal des im Organismus eingeführten KCl.

Schon Blake (6 S. 338) fiel es als sonderbar auf, daß die Kalisalze direkt ins Blut eingeführt, schon in kleinen Mengen eine deletäre Wirkung auf das Herz ausüben, während sie per os eingegeben in großen Dosen ertragen werden. Warum entfalten diese Salze nicht immer die gleiche Wirkung?

Bunge machte seiner Zeit auf dieselbe Merkwürdigkeit aufmerksam. Um die Unschädlichkeit der Kalisalze, wenn per os eingegeben, zu zeigen, nahm er große Gaben KNO_3 ein, z. B. auf einmal 11 gram, ohne die geringste Wirkung zu verspüren (12, S. 271). Auch erwähnt er der großen Mengen Kalisalze (40—70 gram), welche täglich von Menschen, deren Diät fast ausschließlich aus Erdäpfeln besteht, genossen werden müssen (12 S. 275).

Es steht also fest, daß große Dosen Kalisalze per os gegeben werden können, ohne daß man bedrohliche Symptome sehe. Eben so sicher ist aber ihre große Giftigkeit bei intravenöser Injektion.

Diese Verschiedenheit in der Wirkung kann nicht darauf beruhen, daß die Resorption der Kalisalze von dem Darmkanale aus langsam von statten geht, da die betreffenden Salze sogar sehr leicht aufgesaugt werden. Der Organismus muß also nach der Resorption die Salze sehr schnell unschädlich zu machen fähig sein. Welche Mittel besitzt er, um dies zu erreichen, und von welchem Mittel macht er zuerst Gebrauch? Davon können meine Infusionsversuche am lebenden Kaninchen einige Winke geben, wie ich im folgenden nachzuweisen versuchen werde.

Der Organismus kann die Wirkung des im Blut eingeführten KCl auf das Herz entgegenarbeiten, indem er die Kalikonzentration im Plasma auf drei Wegen herabsetzt: erstens durch Vermehrung der Plasmamenge, indem Flüssigkeit von den Geweben in die Gefäße hineinwandert; zweitens durch Auswanderung des KCl aus dem Plasma, doch so, daß es im Körper verbleibt; drittens durch Ausscheidung mit dem Harn (und anderen Sekreten).

Unter diesen Möglichkeiten hat man bisher wohl namentlich an die letzte gedacht. Man wußte, daß den Kalisalzen eine ausgesprochene diuretische Wirkung eigen ist, und meinte daher, daß der früher erwähnte Unterschied in der Wirkung dadurch sich erklären ließe, daß sie noch leichter ausgeschieden als vom

Darmkanäle aus aufgenommen würden. Ob diese dritte Möglichkeit den Weg angibt, auf welchem der Organismus in allen Fällen eine bedrohliche Steigerung der Kalikonzentration im Plasma vorbeugt, muß man mittels einer Reihe von Versuchen mit KCl-Infusionen an Tieren, deren Harnsekretion z. B. durch doppelseitige Nefrektomie aufgehoben worden ist, feststellen können. Der Tod müßte dann bei diesen immer bedeutend schneller eintreten, als bei Tieren, welche einer gleich großen KCl-Infusion unterworfen sind, die aber noch ihre Nieren besitzen und benutzen können.

Rovighi (43) hat gefunden, daß man nefrektomierte Kaninchen mittels subkutaner oder intraperitonäaler Injektion mit viel kleineren KCl-Dosen als normale Tiere töten kann. Dies zeigt doch nur, daß die Nieren überhaupt einen Anteil an dem Unschädlichmachen des KCl's haben, und daran herrscht kein Zweifel.

Um die Frage zu entscheiden, habe ich 5 KCl-Infusionsversuche an doppelseitig nefrektomierten Kaninchen angestellt (Versuchsreihe H); übrigens war die Versuchsanordnung die S. 239 beschriebene. Unter diesen Versuchen werde ich vorläufig die zwei (H₄ und H₅) betrachten, in welchen die Pulsbewegungen nach einer ununterbrochenen KCl-Zufuhr zum Sistieren gebracht wurden, und die in der Versuchsreihe G (Infusion an normalen Kaninchen) Parallelversuche mit Einlauf gleich großer Mengen KCl pro Kilo u. Min. haben (G₈ und G₉; siehe die Tabelle S. 245).

Wir ersehen aus der genannten Tabelle, daß im Moment b (Sistieren der Pulsbewegungen) die nefrektomierten Tiere pro Kilo 27—29 Centigramm KCl, die nicht nefrektomierten 24—31 Centigramm KCl infundiert erhalten haben. M. a. W., der der Harnsekretion beraubte Organismus hat das infundierte KCl ebenso gut vertragen als derjenige, welchem es möglich gewesen wäre, sich durch die Harnausscheidung gegen das Gift zu verteidigen. Man muß daher annehmen, daß die Nieren erst später im Verlauf der KCl-Infusion als Ausscheidungsorgane in Funktion treten.

Ist es richtig, daß der Organismus sich erst später während der Kalizufuhr der Nieren bedient, müssen wir im Moment b eine infundierte KCl-Menge ähnlicher Größe in denjenigen Versuchen finden, in welchen dieses Moment nach kürzerer Dauer der Infusion daher eintritt, weil eine größere Menge KCl pro Kilo und Min. als in den erwähnten Parallelversuchen infundiert worden ist. Dies zeigt sich auch in den Versuchen G_{12—14}. Bei weiterer Steigerung der pro Kilo und Min. infundierten KCl-Menge (G_{15—19}) hört das Herz bei stetig abnehmender Gesamtquantität von KCl pro Kilo zu

arbeiten auf, wie aus der Tabelle hervorgeht. Dies ist nur, was zu erwarten wäre, denn der Organismus hat um seine Schutzvorrichtungen vollständig ausnützen zu können eine gewisse Minimalzeit nötig, und diese Zeit ist in den Versuchen G_{15-19} nicht zu seiner Verfügung gestellt worden.

Die nächste Frage ist: Kann das infundierte KCl, welches in den Versuchen der Reihe H vollständig, und nach dem obigen in den Versuchen G_{8-9} und G_{12-19} nahezu vollständig im Körper zurückgehalten sein muß, sich alles im Plasma befinden? Dieses ist, wie aus dem folgenden hervorgeht, sicherlich zu verneinen. Schlagen wir nach Ranke (39, S. 33) und vielen anderen die Blutmenge des Kaninchens zu etwa $\frac{1}{20}$ des Körpergewichts, und nach Abderhalden (2, S. 101) die Menge des Plasmas (Serums) zu $\frac{3}{5}$ der Gesamtblutmenge an, so würde das Plasma in den Parallelversuchen G_{8-9} und H_{4-5} eine 0.8—1proz. KCl-Lösung darstellen, vorausgesetzt, daß das infundierte KCl alles im Plasma zurückgehalten wäre. (Siehe die zwei letzten Kolonnen der Tabelle). Eine so hohe KCl-Konzentration des Plasmas läßt sich gewiß lange nicht erreichen. Nach den Versuchen ad mod. Langendorff war die zum Sistieren der Herzkontraktionen jedenfalls hinlängliche KCl-Konzentration der Infusionsflüssigkeit 0.14 Proz.; ähnliche Werte erhalten wir, wenn wir in der oben genannten Weise diejenigen unserer Versuche (G_{18-19}), welche sich am besten dazu eignen, Auskunft über die wirkliche Größe der letalen KCl-Konzentration im Plasma zu geben, berechnen. ¹⁾ Diese Versuche sind vermeintlich darum wohl geeignet, weil die Infusion so kurze Zeit (0.9—1.3 Minute) gedauert, daß man sich schwerlich vorstellen kann, daß ein irgendwie beträchtlicher Teil des infundierten KCl's aus dem Plasma entfernt worden wäre; andererseits ist aber die Dauer der Infusion so groß gewesen, daß wenigstens ein Kreislauf vollendet sein muß, so daß wohl eine vollständige Mischung mit dem Blute erreicht worden ist. Hierdurch ist eine sehr große Wahrscheinlichkeit dafür herbeigeschaffen, daß die letale KCl-Konzentration des Plasmas höchstens die Größe von 0.14 Prozent erlangen kann.

Einen positiven Beweis dafür, daß der Organismus während der KCl-Infusion wirklich lange Zeit hindurch die KCl-Konzentration des Plasmas auf Werten, die sogar tief unter dem hier als jedenfalls letalen bezeichneten liegen, erhält, verdanke ich zwei von

1) Zu den in der Tabelle aufgeführten Werten wäre noch der normale KCl-Gehalt des Plasmas (0,04 Proz.) zu addieren.

Prof. Bock ausgeführten Versuchen, welche ich gleich folgen lasse. Beide wurden nach der oft erwähnten Methode mit kontinuierlicher, konstanter Infusion an nefrektomierten Kaninchen angestellt. In dem ersten erhielt ein Kaninchen von 2910 g Gewicht im Laufe von 27 Minuten 18 ccm einer 3,5 proz. KCl-Lösung (0,84 etg KCl pro Kilo und Minute) infundiert. Nach Schluß der Infusion wurden in 4 Minuten 60 g Blut aus der A. carotis entleert. Eine Analyse des Serums ergab einen KCl-Gehalt von 0,034 Proz. In dem zweiten Versuche wurden an einem 3050 g schweren Kaninchen im Laufe von 32,5 Minuten 20 ccm einer 3,5 proz. KCl-Lösung (0,71 etg KCl pro Kilo und Minute) infundiert. Eine halbe Minute nach dem Schlusse der Infusion Entleerung von 78 g Blut in 3 Minuten. Die Analyse des Serums ergab einen NaCl-Gehalt von 0,785 Proz. und einen KCl-Gehalt von 0,049 Proz.

Diese Versuche sind in mehr als einer Beziehung interessant. Erstens zeigen sie sehr deutlich, daß der Organismus an einem dem Normalen naheliegenden KCl-Gehalt des Plasmas außerordentlich beharrlich festhält. Demnächst durch Vergleichen mit den Versuchen der Reihe H (siehe die Tabelle), daß diese Konstanz des KCl-Gehalts bis kurz vor dem Eintritt des zweiten Stadiums oder dem Sistieren der Pulsbewegungen fort dauert. In den zwei Boeckschen Versuchen sind nämlich 22—23 etg KCl pro Kilo infundiert worden, eine Menge, welche derjenigen, bei welcher in meinen Nefrektomieversuchen Moment a oder b eintraten, sehr nahe liegt. Die erwiesene, lange dauernde ungefähre Konstanz der KCl-Konzentration im Plasma erklärt endlich, warum man während des langen ersten Stadiums der Kaliwirkung im ganzen nur geringe Veränderungen an der Blutdruckskurve beobachtet, indem der Organismus während dieses Stadiums imstande ist, das infundierte KCl aus dem Plasma zu entfernen; wenn aber diese Schutzvorrichtung versagt, steigt die KCl-Konzentration und das zweite Stadium der Kaliwirkung oder das Sistieren der Pulsbewegungen treten ein.

Der weitaus größte Teil des infundierten KCl's muß also in den erwähnten Versuchen das Plasma verlassen haben; wo er sich wohl befinde, soll später angedeutet werden. Vorher muß aber noch eins diskutiert werden. Es wäre denkbar, daß der Organismus einen nicht unbeträchtlichen Teil des infundierten KCl's dadurch im Plasma behalten könne, daß er die Menge des Plasmas durch Einwanderung von Flüssigkeit aus den Geweben steigerte. Um die berechnete Konzentration (in den Versuchen G₈₋₉ und H₄₋₅ 0,8—1 Proz.) auf die jedenfalls letale (0,14 Proz.) herabzusetzen, müßte er aber die nor-

male Plasmamenge um das 5—6fache steigern, was a priori als unmöglich zu bezeichnen ist. Daß ferner eine Vermehrung der Plasmamenge im Ganzen nur eine geringe Rolle spielen kann, muß aus den Ergebnissen von Infusionsversuchen mit hyperisotonischen NaCl-Lösungen gefolgert werden. Leathes (31, S. 6) fand so nach Infusion großer Mengen 2 proz. NaCl-Lösungen an Hunden, deren Nierensekretion unterbrochen war, keine Verdünnung des Plasmas; die Gewebe hatten hingegen einen Teil des eingeführten Wassers aufgesaugt. Und Magnus (34, S. 409) hat nach 50 Minuten Infusion einer 4,9 proz. NaCl-Lösung mit 0,5 cem pro Kilo und Minute nur eine geringe Verdünnung des Kaninchenplasmas nachweisen können.

Das infundierte KCl hat also, wie schon gesagt, zum weit größten Teil das Plasma verlassen; wohin ist es denn gewandert? Als eine erste Möglichkeit bietet sich eine Bindung an den roten Blutkörperchen dar. An diese hat schon Bunge (13, S. 129) gedacht, hat aber auch die Unwahrscheinlichkeit der Hypothese dadurch erwiesen, daß ein Übergang von Kalium zu den roten Blutkörperchen nach Zusatz von Kalisalzlösung zum Blut (außerhalb des Organismus) durch chemische Analyse ausgeschlossen werden konnte. (14) Spätere Verfasser haben die Permeabilität der roten Blutkörperchen fürs Kalium geprüft und dieselbe sehr gering (Hedin (22)) oder gleich Null (Gryns (20), Eykman (16), Koeppe (27), Willerding (46)) gefunden. Endlich hat Landsteiner (29) festgestellt, daß der Kaligehalt der Blutäsche von Kaninchen nach Fütterung der Tiere mit kalireicher Nahrung nicht gesteigert war, und da wir aus den Analysen Abderhaldens wissen, daß die Kalimenge des Serums selbst von verschiedenen Tiergattungen so zu sagen die gleiche (ca. 0,025 Proz. K_2O) ist, so kann auch keine Vermehrung des Kaligehalts der Blutkörperchen in den Landsteinerschen Versuchen eingetreten sein. Dies alles spricht dafür, daß die roten Blutkörperchen keine irgendwie bedeutende Menge KCl aufnehmen können.

Es bleibt nur noch eine Auswanderung des infundierten Kalisalzes nach den Geweben übrig. In welchen Geweben es vorzugsweise abgelagert wird, darüber können nur Vermutungen gemacht werden; am nächsten liegt es wohl an die im Voraus kalireichen, Leber, Zentralnervensystem, Muskeln zu denken. Eine Berechnung der Ergebnisse der Versuche ad mod. Bock erweist ferner als eine Möglichkeit, daß auch der Herzmuskel als Ablagerungsort für kleine Mengen Kalisalz dienen kann.

Wie schnell beginnt diese Ablagerung in den Geweben? Wahrscheinlich schon nach einer Infusion von ein paar Minuten Dauer;

denn im Versuch G₁₇ tritt Moment b nach 3,7 Minuten Infusion bei einer berechneten KCl-Konzentration des Plasmas von 0,38 Proz (siehe die Tabelle S. 245) ein, welche Konzentration mehr als das Doppelte der jedenfalls letalen beträgt. Die Differenz muß also aus dem Plasma entfernt worden sein.

Die vorhergehenden Auseinandersetzungen lassen sich folgenderweise zusammenfassen: Führt man dem Blut stetig KCl zu, so beginnt das Salz sehr schnell nach den Geweben auszuwandern. Ist die pro Kilo und Minute infundierte KCl-Menge zu groß (Versuch G₁₅₋₁₉), so tritt der Tod ein, bevor der Organismus die Schutzvorrichtung, welche derselbe in diesem Auswandern besitzt, vollständig hat ausnutzen können. Geschieht aber die Zufuhr nicht zu schnell, so daß der Organismus hinlängliche Zeit für die Auswanderung erhält, so beginnt nach Verlauf einiger Zeit die Nierensekretion hinzuzutreten. Der Effekt der Sekretion kann zuweilen auch dann deutlich sein, wenn die Infusion nur eine halbe Stunde gedauert hat (s. z. B. den Vs. G₁₀), aber dies ist eine Ausnahme. Als Regel beginnt die Ausscheidung durch die Nieren in größerem Umfange wohl erst nach einer halben Stunde, und je länger die Infusion dauert, je größer ist die Rolle, die die Sekretion zu spielen kommt. So hat im Vs. G₁ eine Infusion von 0,58 etg KCl pro Kilo und Minute im Laufe von 124 Minuten das zweite Stadium der Kaliwirkung nicht hervorrufen können; am Ende der Infusion ist 72 etg KCl pro Kilo infundiert worden. Im entsprechenden Nefrektomieversuch H₁ erscheint das zweite Stadium unter Infusion von 0,54 etg KCl pro Kilo und Min. nach 58,5 Minuten, zu welcher Zeit 32 etg KCl pro Kilo eingelaufen sind. Die Differenz (40 etg KCl pro Kilo) ist somit durch die Nieren unschädlich gemacht. (Der Vergleich der zwei Versuchsreihen G und H ist in dieser Hinsicht durchaus berechtigt, indem besondere Versuche gezeigt haben, daß die Nefrektomie als solche innerhalb der Zeiträume, von denen hier die Rede ist, keinen Einfluß auf Puls und Blutdruck hat.)

Die Annahme, daß die Ausscheidung des KCl's durch die Nieren erst nach einer etwa halbstündlichen Infusion beginnt, stimmt mit dem, was wir von der Ausscheidung des NaCl's unter ähnlichen Verhältnissen wissen, gut überein. Magnus fand so in den an S. 257 erwähnten Versuchen, in welchen größere Mengen Salz als in den meinigen in gleicher Zeit zur Infusion kamen, nach einer Infusion von 50 Minuten, daß heißt zu einer Zeit, zu welcher meiner Anschauung nach die Ausscheidung mit dem Harn längst angefangen hat, im Harn nur 19—29 Proz. des eingelaufenen Salzes wieder.

Als eine Möglichkeit muß ich noch eine Ausscheidung von KCl in anderen Sekreten und besonders im Darme nennen. Einer solchen kann ich doch keine Bedeutung zuschreiben, da ich niemals in den besprochenen Infusionsversuchen Salivation oder bei der Obduktion größere Mengen Flüssigkeit im Verdauungskanale beobachtet habe. Anders verhalten sich die Versuche, in welchen bedeutende isotoni-sche Flüssigkeitsmengen infundiert worden sind; hier war oft eine auffallende Durchträngung der Gewebe, auch der Abdominalorgane, nachzuweisen, aber diese Versuche habe ich absichtlich von der vorhergehenden Besprechung ausgeschlossen.

Die Tabelle der Nefrektomieversuche (S.245) zeigt noch eins. Diejenige Menge KCl, welche man die Gewebe aufzunehmen veranlassen kann, ist nicht klein, beträgt ca. 25—29 ctg KCl pro Kilo Kaninchen (s. Versuch H₃₋₅). (In den zwei Bocksehn Infusionsversuchen, wo die Infusion nicht bis zum Eintreten des Moments b fortgesetzt wurde, war in den Geweben ca. 22—23 ctg KCl pro Kilo abgelagert worden.) Diese Menge ist eine ziemlich konstante Größe, wie a priori zu erwarten war, da sie die Menge von Substanz, an welcher das KCl gebunden werden kann, repräsentiert. Daher kann man auch, selbst nach Verdoppelung der Infusionszeit, so daß die Gewebe die doppelte Zeit zur Aufnahme des Salzes erhalten, nur eine geringe Steigerung der aufgenommenen Menge erzielen (s. Versuch H₁). Die in diesem Versuche aufgeführte Zahl, ca. 32 ctg KCl pro Kilo, gilt zwar fürs Moment a und kann somit nicht direkt mit den Werten fürs Moment b in den Versuchen H₃₋₅ verglichen werden; da aber das zweite Stadium der Kaliwirkung bei fortgesetzter Infusion nur wenige Minuten dauert, würde man gewiß im Moment b des Versuchs H₁ eine nur wenig größere Zahl erhalten haben. Daß in der Tat die Gewebe in den Nefrektomieversuchen mit KCl „gesättigt“ sind, geht auch aus der an S.243—244 erwähnten Tatsache hervor, daß nefrektomierte Kaninchen bei wiederholter Infusion nur sehr wenige Centigramm KCl pro Kilo vor dem Wiedererscheinen des Moments a oder b aufnehmen können.

Aus den vorhergehenden Auseinandersetzungen muß gefolgert werden, daß die Ursache der geringen Giftigkeit von Kalisalzen wenn per os eingegeben, in der Fähigkeit der Gewebe, das ins Blut herüber tretende Salz sehr schnell und in beträchtlichen Mengen aufzunehmen, zu suchen ist. Später tritt dann natürlich als ausschlaggebender Faktor die Ausscheidung mit dem Harn hinzu.

Literatur.

1. Abderhalden: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 23, S. 521. 1897.
2. Derselbe: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 25, S. 65. 1898.
3. Astolfoni: Archinternat. de Pharmacodyn. et de Thérapie Vol. 11 p. 381. 1903.
4. Aubert und Dehn: Pflüger's Archiv Bd. 9, S. 115. 1874.
5. Baldoni: Dieses Archiv Bd. 52, S. 205. 1905.
6. Blake, James: Observations on the Physiological Effects of various Agents, introduced into the Circulation, as indicated by the Haemadynamometer. The Edinburgh medical and surgical Journal Vol. 51, p. 330. 1839.
7. Bock: Dieses Archiv Bd. 41, S. 158. 1898.
8. Derselbe: Dieses Archiv Bd. 43, S. 367. 1900.
9. Boehm: Dieses Archiv Bd. 8, S. 68. 1878.
10. Bottazzi: Archives de Physiologie normale et pathologique. 5e serie, T. 8, S. 882. 1896.
11. Braun: Pflüger's Archiv Bd. 103, S. 476. 1904.
12. Bunge: Pflüger's Archiv Bd. 4, S. 235. 1871.
13. Derselbe: Zeitschrift für Biologie Bd. 9, S. 104. 1873.
14. Derselbe: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 3, S. 63. 1879.
15. Dreser: Dieses Archiv Bd. 24, S. 221. 1888.
16. Eykman: Pflüger's Archiv Bd. 68, S. 58. 1897.
17. Göthlin: Skandinav. Archiv f. Physiologie Bd. 12, S. 1. 1902.
18. Gottlieb: Dieses Archiv Bd. 43, S. 286. 1900.
19. Gross: Pflüger's Archiv Bd. 99, S. 264. 1903.
20. Gryns: Pflüger's Archiv Bd. 63, S. 86. 1896.
21. Guttmann: Berliner klin. Wochenschrift Bd. 2, S. 344.
22. Hedin: Pflüger's Archiv, Bd. 68, S. 229. 1897.
23. Hering: Zentralblatt für Physiologie Bd. 17, S. 1. 1903.
24. Jacoby: Dieses Archiv Bd. 44, S. 368. 1900.
25. Karewski: Über den Einfluß einiger Herzgifte auf den Herzmuskel des Frosches. Inaug. Diss. Berlin 1881.
26. Köhler: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 15ter Jahrgang 1876, S. 673.
27. Koeppe: Pflüger's Archiv Bd. 67, S. 189. 1897.
28. Kuliabko: Centralblatt für Physiologie Bd. 15, S. 588. 1902.
29. Landsteiner: Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 16, S. 13. 1892.
30. Langendorff: Pflüger's Archiv Bd. 61, S. 291. 1895.
31. Leathes: The Journal of Physiology Vol. 19, p. 1. 1895.
32. Limbourg: Dieses Archiv Bd. 24, S. 342. 1888.
33. Locke: Centralblatt für Physiologie Bd. 14, S. 670. 1900.
34. Magnus: Dieses Archiv Bd. 44, S. 396. 1900.
35. Mayor: Journal de Physiologie et de Pathologie générale T. 4, p. 425. 1902.
36. Nobiling: Zeitschrift für Biologie Bd. 4, S. 40. 1868.
37. Pickering: The Journal of Physiology Vol. 14, p. 383. 1893.
38. Podcopaew: Virchow's Archiv Bd. 33, S. 505. 1865.
39. Ranke: Die Blutvertheilung u. die Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.
40. Ringer and Sainsbury: The Journal of Physiology Vol. 4, p. 350.
41. Rosenberg: Contribution à l'étude de l'action des sels de potassium sur le coeur et la pression sanguine. Thèse de Genève 1898.
42. Rothenburg: Über den Einfluß einiger Muskelgifte auf die Weite der Blutgefäße. Inaug. Diss. Würzburg 1885.
43. Rovighi, A.: I sali di potassio nella genesi dell' uremia. Rivista chimica di Bologna 1885 No. 11. Cit. nach Virchow-Hirsch Jahresb. 1885, I. S. 269.
44. Stockvis: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. 73, S. 657. 1902.
45. Traube: Berliner klinische Wochenschrift Bd. I, S. 250. 1864.
46. Willerding: Hamburgers Blutkörperchenmethode in ihrer Beziehung zu den Gesetzen des osmotischen Drucks. Inaug. Diss. Giessen. 1897.
47. Williams: Dieses Archiv Bd. 13, S. 1. 1881.
48. Wybauw: Dieses Archiv Bd. 44, S. 434. 1900.