Untersuchungen über die physiologische Aktivität der Stoff- wechselprodukte.

III. Mitteilung¹⁾.

Über die Wirkung des Skatols auf das Froschherz.

Von

Prof. **B. Danilewsky** (Charkow).

(Hierzu Tafel XIII.)

Das Skatol [Methyl-Indol, $C_6H_4 \cdot C(CH_3) \cdot NH \cdot CH$] entsteht bekanntlich durch Zersetzungen der Eiweissstoffe im Darne sowie auch künstlich bei oxydativen Zerlegungen derselben durch Kochen mit KOH; es wird in ziemlich bedeutender Quantität bei dauernder fauliger Zersetzung der Eiweissstoffe bei Anwesenheit von pankreatischem Saft gebildet. Die Verbindung dieser Substanz in Form von Skatoxyl- mit einem Schwefelsäurerest und die Ausscheidung desselben aus dem Körper in Form einer so kombinierten Verbindung kann als eine Art Entgiftung desselben, als eine Art Schutz des Organismus vor der schädlichen Wirkung desselben betrachtet werden. So viel aus der Literatur bekannt ist, sind die physiologischen Eigenschaften des Skatols noch wenig erforscht. Ch. Hervieux²⁾ stellt die toxischen Eigenschaften des Skatols sowie auch des Dimethylindols und der anderen Derivate dieser Art in Abrede. — Eine kurze Notiz findet sich in einer Arbeit von J. Ott und J. Ullman: „Skatol increases the frequency of the frog's heart, but reduces its force“³⁾.

1) Die zweite Mitteilung: Cholesterin und Froschherz. Pflüger's Arch. Bd. 120 S. 181.

2) C. R. de la Soc. de Biol. t. 62 p. 895. 18. Mai 1907.

3) J. Ott and J. Ullman, Action of several agents upon intestinal peristalsis, striped muscle and the heart. The Therapeutic Gazette vol. 1 p. 20—23. 1907.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 125.

Die von mir angestellten Versuche haben ergeben, dass das Skatol eine physiologisch sehr aktive, ja sogar bis zu einem gewissen Grade giftige Substanz ist. Die Beobachtungen wurden an Infusorien, Daphnien, Cyklopen, kleinen Fischchen sowie auch an Flimmerepithelien, Leukocyten u. dgl. angestellt. Die allgemeine Wirkung äussert sich in allen Fällen in einer Verlangsamung der Bewegung, einer Herabsetzung der Erregbarkeit und endlich in einer vollständigen Lähmung. Da das Skatol in wässrigen Flüssigkeiten schwer löslich ist, so musste es in sehr verdünnten Lösungen angewandt werden; in manchen Versuchen musste die Konzentration durch Erwärmung nicht über 50—60 ° C. (in NaCl-Lösung von etwa 0,7 % oder Ringer'sche Lösung), z. B. bis auf 0,07—0,1 % gesteigert werden. Bleiben diese Flüssigkeiten mit dem Skatol längere Zeit stehen, so wird offenbar die Konzentration erhöht, die Flüssigkeit wird aber dabei zuerst gelb, dann rot. Ich verwandte natürliches und nur in seltenen Fällen synthetisches Skatol. In vollständig reinem Zustande wurde die Substanz bei E. Merck (in Darmstadt) erhalten und in Lösungen (von 0,005—0,05 % und höher) von neutraler Reaktion bei Zimmertemperatur verwendet.

Die Skatollösung in Ringer'scher Flüssigkeit wurde ins Froschherz eingeführt, das 1. ausgeschnitten und an einem Glasröhrchen befestigt wurde (Ventrikel) oder 2. das Herz blieb in situ und die zuführende Kanüle wurde in die V. cava post. eingebunden. (Das Gehirn wurde zerstört.) Im zweiten Falle wurde durchs Herz ein ununterbrochener Flüssigkeitsstrom unter geringem Drucke durchgeleitet; im ersteren Falle blieb dagegen die bis zu einem konstanten Niveau im Röhrchen eingeführte Flüssigkeit innerhalb des ausgeschnittenen Herzens (Ventrikels) längere Zeit unverändert; gewöhnlich wurde das Herz an einer Perfusionskanüle angebunden. In beiden Fällen wurden die Herzkontraktionen myographisch registriert, d. h. es wurden die Veränderungen des „vertikalen“ Durchmessers des Herzens aufgenommen. Nur in einigen Versuchen befand sich das ausgeschnittene Herz in einem Luftpletysmographen.

Die Grundeigenschaft des Skatols bestand darin, dass es immer eine Senkung der systolischen Höhen ergab, manchmal sogar schon 15—20 Sekunden nach seiner Einführung in die Herzhöhle. Je nach der Konzentration der Lösung kann diese Senkung entweder auf eine Verminderung der Amplitude um 20—30 % be-

schränkt sein, oder sie schreitet schnell bis zur völligen Asystolie fort. Das Herz bleibt gedehnt, in diastolischem Zustande. Übrigens bemerkt man manchmal de visu sehr schwache Kontraktionen des Ventrikels, hauptsächlich in „horizontaler“ querer Richtung, die am Cardiogramm fast gar nicht markiert werden: letzteres stellt eine direkte gerade Linie dar. Ist die „horizontale“ Kontraktion (des ausgeschnittenen Ventrikels) prävalierend, so kann die Systole am Cardiogramm durch Senkung unter die Abszisse markiert werden.

Beispiele. 1. Vor der Skatolwirkung betragen die Systolenhöhen (SS) 6—6, 5—6 mm; bei Gegenwart von Skatol nach 2—3 Minuten 2,5—2—1,5 . . . — 1—1 mm; das Skatol wird durch die Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt, SS nach $1\frac{1}{2}$ —2 Min. = 4,5—5 . . . 5, 5—6 mm. — 2. SS = 5 mm; es wird Skatol eingeführt, bereits nach 1 Minute sanken sie bis auf 2,5—2 mm . . . 1,5—1 mm; das Skatol wurde durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt und nach $1\frac{1}{2}$ Minuten waren SS schon 4,5—5 mm. — 3. Vor dem Skatol waren SS = 28 mm; im Laufe der ersten 2—3 Minuten während seiner Wirkung sanken diese Höhen allmählich auf 24—20—17—12 mm usw. bis 10 mm. Die nach diesen Höhen folgenden Erhebungen am Cardiogramm von 5—4—3 mm wurden bloss durch Kontraktion der Vorhöfe, hauptsächlich des linken, bedingt. Während dieser Zeit blieb die Frequenz des Herzschlages unverändert! Ferner nach Ersatz des Skatols durch reine Nährflüssigkeit stiegen SS langsam etwas in die Höhe bis auf 7—8 mm; um die Herstellung der normalen Systolen zu beschleunigen, wurde etwa 3—4 mal (während einiger Sekunden) eine mechanische Reizung des Herzens vorgenommen — und in der Tat stiegen SS sofort von 8 mm bis auf 18 und hierauf (bei Beschleunigung) bis auf 25—30 mm. — 4. Vor der Skatolanwendung betrugen die SS-Höhen 26 mm; 1 Minute nach Einführung dieser Substanz 24 mm, nach $1\frac{1}{2}$ Minute 14 bis 12 mm usw.; endlich folgen SS des Ventrikels von 6 mm und SS des linken Vorhofes von 4 mm, dann erfolgte eine völlige Asystolie; es wurde reine Nährflüssigkeit eingeführt, nach 1— $1\frac{1}{2}$ Min. traten schwache Vorhofsystolen und nach etwa 2— $2\frac{1}{2}$ Minuten auch sehr seltene, aber ziemlich hohe Ventrikelkontraktionen auf. Es ist interessant, dass die erste Ventrikelsystole interkurrent sowie spontan auftrat, und zwar 3 Sekunden nach der Vorhofsystole; hierauf folgten schon die Ventrikelsystolen regelmässig auf die Vorhofsystolen, aber immerhin mit beträchtlicher Verspätung

($2\frac{1}{2}$ Sekunden nach Beginn der Vorhofkontraktionen am Cardiogramme); nach Ablauf der folgenden $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten nach den mechanischen Reizungen zeigte das Cardiogramm (an Höhe, Frequenz und Form) fast sofort das normale Bild; die diastolische Dehnung in vertikaler Richtung ist stark ausgesprochen. Sie ist grösser als die systolische Verkürzung, deshalb sinkt ein Teil der Diastole unter die Abszisse. In diesem Versuche weist die Verspätung der Ventrikelsystolen nach der Vorhofkontraktion offenbar auf eine Abschwächung der Leitung der motorischen Impulse im Herzen hin (negative dromotrope Wirkung). — 5. Vor der Skatolanwendung sind die Systolenhöhen 31 mm; es wurde Skatol nebst Atropin eingeführt, SS begannen schnell zu sinken und waren nach $\frac{1}{2}$ Minute 24—23—22 mm; in den nächsten 30 Sekunden erreichten die Höhen allmählich sinkend (bei bedeutender Verlangsamung) 6 mm; in den ferneren 30 Sekunden 4 mm (SS atriorum) und 3 mm (SS ventriculi); dann hörte der Ventrikel auf sich zu kontrahieren; am Cardiogramm sind nur die Kontraktionen des linken Vorhofes markiert, die ebenfalls bald sistierten; die Asystolie dauerte trotz Ersatz des Skatols durch Nährflüssigkeit 4—5 Minuten an. Da eine blossе Ausspülung des Herzens mit dieser Flüssigkeit erfolglos war¹⁾, so wurde eine wiederholte mechanische Reizung angewandt, die sofort Systolen von 13—16 mm Höhe hervorzubringen begann; hierauf nach einigen Sekunden traten spontane Systolen von 22 mm Höhe auf, und nach 1—2 Minuten stieg die Höhe bis auf 26 mm. Zunächst waren die Herzschläge verlangsamt und prolongiert (p. tardus); am Cardiogramme betrug nämlich die Dauer des Herzschlages von Beginn der Vorhofsystole bis zum Ende der Diastole 3 Sekunden. (Die Vorhofsystole war durch eine ausgesprochene Vertiefung von der Ventrikelsystole getrennt); dann aber betrug diese ganze Dauer 1,5 Sekunde, d. h. sie war normal. 6. Vor der Skatolanwendung waren SS 25 mm; 1 Minute nach der Einführung dieser Substanz nebst Atropin sanken die Höhen bis 22 mm, die Frequenz sank ebenfalls in ausgesprochener Weise; dann sanken SS nach Ablauf der nächsten 30 Sekunden bis auf 6 mm; dann gingen SS bis auf 4—3 mm herunter, und endlich trat Asystolie ein; aber durch mechanische Reizung gelang es, SS von 10—15 mm

1) Infolge der Asystolie musste von Zeit zu Zeit das Strömen der Flüssigkeit durch erhöhten Druck bewirkt werden, aber dies nur während einiger Sekunden.

hervorzurufen; bald darauf traten spontane Herzschläge auf, die eine Höhe bis 19 mm zeigten. — 7. Vor der Skatolanwendung waren SS 26 mm; nach der Einführung einer schwachen Lösung derselben begannen sie langsam zu sinken, nach 1 Minute 21 mm, nach 3 Minuten 16 mm, nach 6 Minuten 12 mm, nach 8—9 Minuten waren SS 6—7 mm hoch. (Während dieser ganzen Zeit sank die Frequenz des Herzschlages relativ sehr wenig.) Es wurde ferner Ringer'sche Flüssigkeit eingeführt und schon nach 1 Minute stiegen SS bis auf 20 mm. Nach einigen Minuten, wo das Cardiogramm eine völlig normale Gestalt angenommen hatte und SS im Vergleiche mit der ursprünglichen normalen Höhe sogar etwas gestiegen war, wurde wiederum eine — diesmal konzentriertere — Skatollösung eingeführt; die SS-Höhen begannen zu sinken — bei gleichzeitiger bedeutender Verlangsamung — und fielen nach 3 Minuten bis auf 8—9 mm, nach 10 Minuten bis auf 2,5 mm; nach 12 Minuten trat Asystolie ein. Die dann eingeführte Ringer'sche Flüssigkeit stellte die Systolen wieder her, nach 3 Minuten 6 mm, nach 6 Minuten 24 mm. — 8. Die normalen SS betragen 30 mm; es wird eine Skatollösung eingeführt, nach $\frac{1}{2}$ Minute waren diese schon auf 21 mm gesunken; dann bei merklicher Verlangsamung nach weiteren 30 Sekunden fielen sie auf 9—6 mm; $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten nach der Einleitung des Skatols wurden die Höhen der Vorhofsystolen minimal $1\frac{1}{2}$ —2 mm bei derselben Frequenz; das Skatol wird durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt; SS wird sehr langsam wieder hergestellt, erst nach 8 Minuten erreichten sie 5 mm (SS der Vorhöfe), nach 10 Minuten 7 mm (Vorhöfe) und 13 mm (Ventrikel), nach 13 Minuten 24 mm (gleiche Frequenz), nach 17 Minuten 28 mm (bereits normale Frequenz). — In diesem Versuche, ebenso wie in den anderen, folgen während der Restitution die ersten Ventrikelkontraktionen auf die Vorhofsystole mit bedeutender Verspätung, und zwar betrug der Zeitraum zwischen Anfang der Vorhofsystole und Anfang der Ventrikelsystole am Cardiogramm 3 Sekunden; während dieses Intervall unter normalen Verhältnissen (d. h. vor der Skatoleinwirkung und bei vollkommener Restitution) 1—1,2 Sekunde beträgt.

Die angeführten Beispiele genügen vollkommen, um den sehr aktiven, deprimierenden Einfluss des Skatols auf das isolierte Froschherz und zwar auf die Energie der systolischen Kontraktionen zu beweisen.

Was die Frequenz der Herzschläge betrifft, so sinkt sie gewöhnlich bei der Skatolwirkung manchmal sogar bis zu völliger Asystolie¹⁾. Dabei wurde in einigen Versuchen beobachtet, dass die Asystolie nicht allmählich bei langsam steigender Verlangsamung, sondern ziemlich schnell und plötzlich eintritt. Nicht selten entwickelt sich die Senkung der Höhen und die Verlangsamung mehr oder weniger parallel, bei schwacher Konzentration des Skatols aber und im Beginn seiner Wirkung wird nicht selten eine schon beträchtliche Senkung der Systolenhöhe beobachtet, während die Frequenz noch fast unverändert bleibt oder nur in geringer Weise sinkt. Die negativen chronotropen und die negativen inotropen Wirkungen verlaufen also keineswegs unbedingt parallel; die zweite entwickelt sich und erscheint selbständig, rascher und deutlicher; hingegen eine blosser Verlangsamung der Herzschläge ohne Senkung der Systolenhöhe konnte ich nicht beobachten. Ferner nach der Skatolwirkung, wenn das Herz mit Nährflüssigkeit durchspült wird, werden die Systolenhöhen schneller und mächtiger wieder hergestellt als die Frequenz; letztere kann noch sehr verlangsamt bleiben, wo die Höhen schon fast die ursprüngliche Norm erlangt haben; die Verlangsamung der Herzschläge ist also eine sekundäre Erscheinung; sie kann trotz stärkster Senkung der Systolenhöhen gänzlich ausbleiben (s. oben Beispiel 3).

Beispiele. 1. Vor der Skatoleinwirkung beträgt das Intervall zwischen den Systolen 5,5 Sek., bei Skatolwirkung 13,5—14 Sek.; es wurde Nährflüssigkeit eingeführt, die Verlangsamung dauert an während einiger Minuten, obschon SS bereits in die Höhe stiegen. — 2. Vor der Skatolwirkung ist das Intervall 4,5 Sek., während seiner Wirkung 4,5—5,0—5,5—5,5; während dieser Zeit fielen die Systolenhöhen von 20 mm auf 9—7—5 . . . 2—1 mm! — 3. Es wurde schon oben erwähnt, dass in einem Versuche, ungeachtet der SS-Senkung von 28 mm bis auf 4—3 mm, die Frequenz des Herzschlages unverändert blieb; während der nächsten 1—2 Min. aber bei solchen minimalen Höhen (von der blossen Kontraktion des linken Vorhofes!) trat eine deutliche Verlangsamung auf, und zwar verlängerte sich das vorherige Intervall (J) zwischen den Systolen von 3 Sek. auf

1) Es ist zu beachten, dass das Skatol die Asystolie nicht sofort nach hohen Systolen ergibt; andererseits aber ist die Asystolie nicht durchaus durch eine allmähliche Erniedrigung der Systolenhöhe bis auf Null bedingt; ein Stillstand der Herzschläge kann auch bei noch genügend deutlich ausgesprochenen Systolen, z. B. von 3—4 mm und sogar höher, erfolgen.

einmal bis 4,5 und 7,5 Sek. Diese Verlangsamung bestand noch einige Minuten ungeachtet der Durchspülung des Herzens mit Nährflüssigkeit. Sie fing erst dann an sich auszugleichen und zu verschwinden, wo die systolischen Kontraktionen bereits stärker wurden. — 4. Vor der Skatolwirkung war das Intervall (J): 2 Sek.; eine Minute nach der Einführung dieser Substanz: 5—5,5 Sek., und hierauf trat schnell Asystolie ein (SS waren minimal kaum wahrnehmbar); das Skatol wurde durch Nährflüssigkeit ersetzt, Intervall: 8—10 Sek. und bloss erst unter dem Einflusse von mechanischen Reizungen (bereits nach denselben) stellte sich die Frequenz einigermaßen wieder her, und zwar J: 2,5—3 Sek. (SS erreichten schon die normale Höhe). — 5. Vor der Skatolwirkung J: 2—2,5 Sek.; es wurde eine verdünnte Skatollösung eingeführt, SS begannen alsbald zu sinken, die Frequenz aber sank deutlich erst nach 3—4 Min., und zwar J: 2,5—3 Sek.; das Skatol wurde durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt, SS stiegen bis zur Norm (und sogar höher!), J: 3 Sek., und erst nach 7—8 Min. stellte sich die normale Frequenz ein (J: 2,5—3 Sek.). — 6. Vor der Skatolwirkung war J: 3 Sek.; es wurde Skatol eingeführt (eine konzentriertere Lösung als in 5), SS sanken während 3—4 Min. aufs Minimum; zu gleicher Zeit sank allmählich die Frequenz, und zwar betrug J der Ventrikelkontraktionen 4—5—6 Sek. . . . ja sogar 10 Sek. Die Vorhöfe kontrahierten sich öfter, und zwar betrug ihr J 5—6 Sek.; es wurde die Ringer'sche Flüssigkeit eingeführt; in einigen Minuten stiegen SS bedeutend in die Höhe, erreichten fast die „Norm“, die Frequenz aber war immer noch niedrig, und zwar betrug J: 7—8 Sek. Im fernerer Verlaufe des Versuches bei bereits normalen SS war doch J: 5—5,5 Sek. — 7. Vor der Skatolwirkung war J: 3,5 Sek.; nach der Einführung dieser Substanz sank bei rascher Senkung der SS aufs Minimum (1—2 mm) auch die Frequenz, allein in nicht so hohem Grade, und zwar J: 4—5—6,5 Sek.; es wurde Ringer'sche Flüssigkeit eingeführt, SS stiegen allmählich fast bis zur Norm, die Verlangsamung aber verminderte sich nicht, sogar nach 10—15 Min. war J immer noch: 5,5—6 Sek.

Die Form des Cardiogrammes wird bei Skatolwirkung etwas verändert: bei sinkender Höhe wird sie breiter, der Gipfel wird ein wenig flacher. Übrigens können diese Veränderungen fast fehlen; sie sind nicht charakteristisch. Ausserdem kann die Ver-

änderung des Cardiogrammes auch davon abhängig sein, dass der Ventrikel eher erschlafft und gedehnt wird als die Vorhöfe. Bei fernerer Wirkung des Skatols beginnt nicht selten zunächst der rechte Vorhof zu erschlaffen und kommt sogar zum Stillstand, so dass das Cardiogramm nur durch die Kontraktion des linken Vorhofes bedingt wird; der Ventrikel aber und das rechte Atrium bleiben in Ruhe, erschlaffen. Schliesslich steht auch der linke Vorhof still.

Hat man aber die Skatollösung rechtzeitig durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt, so kann man am Cardiogramm leicht die allmähliche Herstellung der Systolen beobachten, zunächst der Vorhöfe und hierauf auch des Ventrikels. Die Systolen des letzteren treten zunächst gewöhnlich interkurrent zwischen den Kontraktionen der Vorhöfe auf, hiernach aber beginnen sie regelmässig denselben zu folgen (s. oben sowie auch die Zeichnungen).

In einigen Versuchen mit gesunden kräftigen Herzen brachte der Ersatz des Skatols durch Ringer'sche Flüssigkeit eine ziemlich rasche und völlige Herstellung der Systolenhöhen, z. B. nach $1\frac{1}{2}$ —2 Min., sogar nach einer ausgesprochenen Senkung und Verlangsamung hervor. Gewöhnlich aber ist diese Restitution entfernt nicht vollkommen, die Systolen bleiben niedrig und verlangsamt ungeachtet der Durchspülung des Herzens mit reiner Nährflüssigkeit sogar während mehrerer Minuten. Nicht selten konnte man während einer solchen Durchspülung des Herzens beobachten, dass zunächst die Kontraktion des linken Vorhofes sich herstellt und hierauf erst die des rechten, der noch lange schlaffer erscheint als der linke Vorhof. Ist die Skatollösung eine genügend starke gewesen, und hat sie Asystolie hervorgerufen, so kann ein solcher paralytischer Zustand noch einige Minuten auch bei wieder eingeführter Ringer'scher Flüssigkeit fortauern; werden der letzteren solche Substanzen wie Alkali, karbaminsaures Ammonium, H_2O_2 , Lecithin, Cholesterin, Guanin und andere zugesetzt, so wird die Restitution der systolischen Energie beschleunigt und verstärkt.

Nach Herstellung der Herzpulsationen bewirkt wiederholte Skatoleinführung die nämliche Wirkung wie zum ersten Male. Übrigens beobachtet man gewöhnlich, dass bei wiederholten Skatolvergiftungen der Effekt immen stärker wird; die Widerstandsfähigkeit des Herzens sinkt.

Gleichzeitig mit der Verlangsamung und Abschwächung der spontanen Herzschläge bei Skatolwirkung sinkt die Erregbarkeit des Herzens für künstliche elektrische und mechanische Reize. In der Periode der Asystolie, also bei starker Wirkung dieser Substanz, sinkt die Erregbarkeit des Herzens bis auf 0: nicht einmal durch wiederholte äusserliche Reizungen gelingt es eine einzige Systole hervorzurufen. Jedoch bei genügender Durchspülung des Herzens mit reiner Nährflüssigkeit stellt sich die Erregbarkeit allmählich her, und gewöhnlich noch bevor am Cardiogramme spontane Herzschläge erscheinen. Zunächst ruft ein isolierter Reiz auch eine isolierte Systole hervor, hierauf aber hat der gleiche Reiz schon eine ganze Gruppe von Systolen zur Folge.

War die Skatolwirkung nicht sehr stark und nicht langdauernd, so ergibt während der Asystolie ein äusserer Reiz, z. B. das Bestreichen des Ventrikels mit einem Pinsel oder der Induktionsstrom, eine isolierte ziemlich hohe Systole.

Beispiel: Vor der Skatolwirkung waren die normalen SS-Höhen: 19 mm, hierauf unter Einwirkung dieser Substanz sanken sie bis 0,5—1 mm, und schliesslich trat Asystolie ein; es wurde Ringer'sche Flüssigkeit eingeführt, die Asystolie dauert fort, jedoch ein isolierter, kurzdauernder, mechanischer Reiz rief eine isolierte Systole von 19 mm hervor; hierauf dauerte die Asystolie noch 15 Min. fort. Nur durch wiederholte mechanische Reizungen, die so wirksam waren, dass sie ein Wiederauftreten spontaner, normal hoher, wenn auch seltener Herzschläge zur Folge hatten, gelang es, die Asystolie zu bekämpfen. Das Myokard befand sich also in der Periode der Asystolie in keiner Weise im Zustande der echten Paralyse; das Skatol bewirkte eine Depression der „excito-motorischen“ Impulse. Eine solche günstige Wirkung äusserer künstlicher Reize wird sehr oft beobachtet bei Erschlaffung des Herzens durch Einwirkung verschiedener Substanzen. Wir können diese Erscheinung zweifellos als „Bahnung“ sui generis betrachten; manchmal mögen diese äusseren Reize an sich sogar sehr schwach minimal, fast unwirksam sein, d. h. entfernt nicht jedesmal während der Asystolie rufen sie eine Systole hervor, und doch stellen sich nach einer Reihe solcher künstlichen Antriebe regelmässige, energische, spontane Herzschläge ein. Sind nach der Skatolwirkung schon bei Durchspülung des Herzens mit reiner Nährflüssigkeit von selbst spontane schwache Kontraktionen desselben aufgetreten, so vermag ein äusserer Reiz

dieselben beträchtlich zu verstärken resp. ihre normalen Höhen herzustellen. So z. B. brachte das Skatol in einem Versuche die Systolen von 27—28 mm bis auf 3 mm herunter (bei geringer Verlangsamung); hierauf liess eine reine Nährflüssigkeit im Laufe von 10 Min. SS bloss bis auf 8 mm steigen; es wurden 5—6 Bestreichungen des Herzens mit einem weichen Pinsel vorgenommen; sofort stiegen die Systolen auf einmal bis auf 16 mm und stiegen hierauf (bei geringer Beschleunigung) während einer Minute spontan bis auf 26 mm. Auf dieser Höhe verbleiben die Systolen bei normaler Frequenz während der ganzen Zeit bis zur neuen Skatolvergiftung.

Führt man gleichzeitig mit dem Skatol oder nach demselben Atropin ein, so beugt letzteres weder vor, noch unterbricht es weder die Abnahme der Frequenz noch die Asystolie. Das nämliche Resultat bekommt man auch dann, wenn das Atropin vor dem Skatol eingeführt wird: letzteres kann die gewöhnliche Frequenzabnahme bewirken. Was die Höhe derselben betrifft, so kann das Hinzufügen von Atropin zum Skatol manchmal die Senkung der Systolenhöhe hemmen, oder diese sogar steigen lassen, bei gleichzeitiger ausgesprochener Verlangsamung derselben. Die Ursache dieser Erscheinung liegt wohl in der Wirkung des Atropins unmittelbar auf die kontraktile Substanz des Myocards unter gewissen Bedingungen (Hedbom). Übrigens wird am häufigsten bei geringen Atropinmengen die gewöhnliche charakteristische Senkung der Systolenhöhen unter Skatolwirkung beobachtet (s. oben Beispiele aus den Versuchen).

Bringt man das Skatol in Substanz unmittelbar in Berührung mit dem Herzen in situ (am Sinus venosus, an den Vorhöfen oder am Ventrikel), so bekommt man den nämlichen Effekt wie oben beschrieben: nach einigen Minuten (2—3) werden die Herzschläge abgeschwächt, verlangsamt und sistieren hierauf vollständig; das Herz befindet sich im Zustande der diastolischen Dilation. Die Wirkung des Skatols auf einzelne isolierte Teile des Herzens (Sinus venosus, abgeschnittene Atrien, Ventrikel) ist im wesentlichen die gleiche; nur leisten die Vorhöfe dem Skatol länger Widerstand als der Ventrikel.

Dem oben Angeführten glaube ich noch hinzufügen zu müssen, dass auf das nach Langendorff isolierte Kaninchenherz das Skatol, sogar in sehr geringen Mengen (1—2 mg) die gleiche

Wirkung ausübt wie auf das Froschherz: die Systolenhöhen sinken rasch und in ausgesprochener Weise, es tritt eine beträchtliche Verlangsamung des Herzschlages ein; eine Durchspülung der Herzgefäße mit der Ringer-Lock'schen Flüssigkeit stellt ziemlich bald sowohl die Höhen als auch die Frequenz der Systolen her. Eine völlige Asystolie wird gewöhnlich nicht beobachtet, wenn keine vorläufige Schwächung des Herzens bestand. — Atropin verhindert die Verlangsamung des Herzschlages nicht.

Es ist da noch zu bemerken, dass eine Verlangsamung des Herzschlages und eine gewisse Abschwächung desselben auch bei Warmblütern beobachtet werden, wenn ihnen eine Skatollösung unmittelbar ins Blut (durch die Vena jugularis externa) eingeführt wird.

Die oben angeführten Tatsachen lassen den Schluss ziehen, dass das Skatol eine Substanz ist, welcher eine deutlich ausgesprochene physiologische Aktivität zukommt¹⁾; speziell wirkt es depressiv auf den Herzmuskel, indem es hauptsächlich die Energie und teilweise auch die Systolenfrequenz vermindert. Auf Grund einiger Tatsachen (s. oben) glaube ich annehmen zu dürfen, dass es auch auf die Leitungsfähigkeit der motorischen Impulse im Herzen, und zwar auf die von den Vorhöfen zum Ventrikel eine depressive Wirkung ausübt.

Erklärung der Figuren auf Tafel XIII.

Cardiogramme des Froschherzens; von links nach rechts zu lesen; die Systolen nach oben; Sekundenlänge (für alle Figuren) in *i* angegeben; *Sk* = Skatollösung eingeführt; *A* = Vorhofsystolen, *V* = Ventrikelsystolen.

Fig. 1. Versuch 5. Januar 1907. *Sk* = Skatollösung mit Ringer-Lösung (1:1) verdünnt; rasche Abnahme der Systolenhöhen besonders im Ventrikel.

1) Diese äussert sich nach meinen Versuchen auch in gewisser depressiven Wirkung auf die glatte und willkürliche Muskulatur, auf die motorischen Nerven usw. (wovon in den weiteren Mitteilungen die Rede sein wird). Das Skatol tötet Infusorien, kleine Süßwassercrustaceen, kleine Würmer, Insektenlarven. Dagegen ist seine Allgemeinwirkung auf Frösche und Meerschweinchen eine verhältnismässig sehr schwache. Die Giftigkeit des Indols ist viel schärfer ausgesprochen (siehe die folgende Mitteilung).

Fig. 2. Fortsetzung: $2\frac{1}{4}$ Minuten nach Beginn der Skatolwirkung; *SS* von Vorhöfen; Ventrikel in Diastole.

Fig. 3. Fortsetzung: *a*) Ringer-Lösung ruft eine Verstärkung der Systolen von Vorhöfen; — *b*) 4 Minuten nach Beginn des Ausspülens mit Ringer-Lösung; Verzögerung der Herzaktion; allmähliche Zunahme der Ventrikelkontraktionen.

Fig. 4. Fortsetzung: *c*) Linie *b* geht in *c* über; — *d*) Fortsetzung von *c*; Wiederherstellung der Herzaktion 12 Minuten nach Beginn der Ringer-Ausspülung.

Fig. 5. Versuch 14. Januar 1907. *e*) einzelne Vorhofskontraktionen und eine Ventrikelsystole nach Ablauf der Skatol-Asystolie unter dem Einfluss der Ringer'schen Lösung; — *f*) 30—40 Sekunden nach *e*; regelmässige aber stark verzögerte Ventrikelkontraktionen (die Verspätung stark ausgesprochen; zwischen dem Beginn der Vorhof- und Ventrikelsystolen Intervall von 2—3 Sekunden!); Ringer's Lösung; — *g*) Fortsetzung: 1 Minute nach *f* wurde eine mechanische Reizung des Herzens ausgeführt, welche sofort normale Herzaktion hervorrief.

Fig. 6. *h*) Normale Cardiogramme; Ringer's Lösung; — *i*) Fortsetzung: 30 Sekunden nach dem Beginn der Skatoleinführung mit Beimischung von Atropin; graphische Dissoziation von Vorhof(*A*)- und Ventrikel(*V*)-Systolen. — Sekunden- und halbe -Länge.

Fig. 7. Fortsetzung von *i*)—*k*) Ventrikel steht still; man sieht nur Vorhofkontraktionen, schliesslich erzeugt Skatol völlige Asystolie; Herz gedehnt; in *M* = Verlangsamung der Trommeldrehung; — *l*) Ringer-Lösung hat fast gar nicht geholfen; mit Hilfe der mechanischen Reizung werden aber sofort ziemlich starke Herzkontraktionen hervorgerufen mit deutlicher Dissoziation von *A* und *V*; nach Verlauf von $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten treten normale Cardiogramme zum Vorschein (*o*). In *N* = Trommelbewegung verlangsamt.