XVIII.

Kleinere Mittheilungen.

Eine thatsächliche Berichtigung die vaguslähmende Wirkung des Cumarins betreffend.

Von

Professor Dr. H. Köhler.

Während ich auf persönliche Angriffe oder absprechende Urtheile über meine Arbeiten, wie die im 4. und 5. Hefte des V. Bandes dieses Archivs S. 394 enthaltenen auch nur mit einer Silbe zu antworten weder Lust, noch Veranlassung verspüre, kann ich nicht umhin, da, wo Resultate früherer Untersuchungen auf Grund von anderer Seite gemachter, anscheinend widersprechend ausgefallener Beobachtungen als zweifelhaft hingestellt werden, mein Recht zu wahren. Zu meinem Bedauern muss ich hierbei auf die a. a. O. dieses Archivs ganz besonders (in obigem Sinne) mitgenommene Cumarinarbeit (Centralblatt 1875. S. 867. 881) noch einmal zurückkommen. Im 6. Heft des V. Bandes dieses Archivs S. 429 äussern die Herren DD. Harnack und Witkowski gelegentlich einer ganz ausgezeichneten Untersuchung über Physostigmin und Calabarin betreffs meiner a. a. O. gemachten Angabe, dass Cumarin die Vagusendigungen lähmt, Folgendes: „in Bezug auf das Cumarin hat Köhler in jüngster Zeit angegeben, dass bei Fröschen, welche damit vergiftet wurden, Vagus- und Sinusreizung erfolglos bleiben. Dies stimmt mit dem Obigen völlig überein, nur möchten wir bezweifeln, ob es sich dabei, wie Köhler annimmt, um Lähmung der Vagusendigungen handelt, oder ob nicht auch hier die gleichen Ursachen wie beim Physostigmin und Campher obwalten.“ Wenn ich die Herren Verff. recht verstehe, so sahen sie ein durch Muscarin zum Stillstand gebrachtes Herz nach der Cumarinbeibringung seine rhythmischen Contractionen wieder beginnen. Letzteres konnte geschehen, entweder weil Cumarin die Vagusendigungenreizung als den Vagus paralysirendes Gift übercompensirte, oder weil Cumarin analog dem Physostigmin einen so mächtigen Reiz auf den Herzmuskel bez. die musculomotorischen Ganglien ausübte, dass die cardioinhibitorischen nervösen Elemente ihre Hemmungswirkung nicht zur Geltung bringen konnten. Durch wiederholt angestellte Cumarin-Versuche an Fröschen und Warmblütern hatte ich mich davon überzeugt, dass schliesslich ein Zeitpunkt eintritt, wo nach Injection toxischer Cumarinmengen das freigelegte, augenscheinlich gelähmte Herz auch durch die intensivsten Inductions-

ströme (bei örtlicher Application) nicht zu kräftigen Contractionen gebracht werden kann. Diese Thatsache hätte man vielleicht mit dem im Vorstehenden Bemerkten in Zusammenhang bringen und dahin deuten können, dass die primäre Reizung der musculomotorischen Herzganglien in einem späteren Stadium der Cumarinvergiftung einer Lähmung derselben Platz mache. Hiermit würde aber, da, wie ich bereits in früheren Arbeiten wiederholt betont habe, das Calabargift den Herzmuskel bis zum Tode ungelähmt lässt, die Aehnlichkeit der Wirkungen beider Gifte eine sehr wesentliche Einbusse erfahren.

Nun bin ich, der Sache geltende Einwände niemals als die Person in Mitleidenschaft ziehende auffassend, stets bereit, wo ich eventuell begangenen Beobachtungsfehlern oder Mängeln der Methode (nicht Schablone!) auf die Spur gekommen zu sein vermuthen darf, früher als abgeschlossen betrachtete Untersuchungen wieder aufzunehmen und gestehe zu, dass der Nachweis, dass Cumarin die Halsvagus- und Venensinusreizung nicht dadurch wirkungslos macht, dass es die musculomotorischen Ganglien in einer die cardioinhibitorischen übercompensirenden Weise reizt, von mir nicht geführt war. Andererseits lag aber auch den Zweifeln der Herren Harnack und Witkowski lediglich nur ein Schluss aus Analogie zu Grunde, und somit mussten neu aufzunehmende Versuche an Fröschen, welchen erst Cumarin bis zum Erfolgloswerden der Vagus- und Venensinusreizung und später ein muskellähmendes Gift, wie Apomorphin beigebracht wurde, zur endgültigen Entscheidung der Frage, ob Cumarin die Vagusendigungen in der That lähmt, oder, wie Physostigmin und Campher, das Herz in angegebener Weise sehr stark reizt, als unumgänglich nothwendig erscheinen. Ich habe solche Versuche mit aus verschiedenen Quellen bezogenem Apomorphin mit stets gleichbleibendem und die Richtigkeit der von mir statuirten Vagusendigungen-Lähmung bis zur Evidenz erhärtendem Resultat theils an normalen, theils an curarisirten Fröschen wohl ein dutzendmal angestellt und gebe von meinen Versuchsprotokollen drei zum Beleg wieder. Die Versuchsanordnung war die von Harnack (a. a. O. S. 419—421) beschriebene mit der Modification, dass nicht der Vagus freipräparirt und direct gereizt, sondern zwei aus feinen (an dünnen Leitungsschnuren mit Siegelwachs befestigten) Karlsbader Nadeln bestehende Elektroden in die Medulla oblongata der Versuchsfrösche — isolirt von einander eingestochen und die freibleibenden Enden der Leitungsschnüre kunstgerecht am Dubois'schen, mit dem Schlittenapparate verbundenen Schlüssel, eingeschraubt wurden. Beim Oeffnen des Schlüssels musste das durch Fensterung des Thorax sichtbar gemachte Froschherz, falls der Vagustonus normal, bez. erhalten war, bei einem Rollenabstande X in Diastole stillstehen. In allen Fällen wurde nach Abzählung der Herzcontractionen in der Norm mit Bestimmung des maximalen Rollenabstandes¹⁾, bei welchem der Stillstand durch eingeschickte Inductionsströme auslösbar war, begonnen und dann erst Cumarin so lange, bis auch bei minimalem Rollenabstande der Medulla oblongata zugeleitete Inductionsströme keinen Herzstillstand mehr hervorriefen, durch die Bauchvene eingespritzt. Die

1) Der Schlittenapparat war mit zwei Daniel'schen Elementen verbunden.

Cumarinlösung war im Verhältniss 1 : 500 angefertigt; ein Theilstrich der Pravaz'schen Spritze entsprach 0,0001 Apomorphin. Alle übrigen Daten sind aus den nachstehenden Versuchsprotokollen ersichtlich.

Versuch I.

Grosse *Rana esculenta*. Apomorphin von Maclagan in einem dunklen Schranke seit mehreren Jahren aufbewahrt.
10 h — m Vorbereitung beendet; Frosch gefenstert; 52 Herzpulse per Minute.

10 h 3 m Herz steht bei 55 Mm. Rollenabstand in Diastole still; nach der Reizung 44 Herzschläge per Minute.

10 h 10 m Injection von 0,001 Cumarin; danach 32 Herzschläge; Stillstand bei 55 Rollenabstand.

10 h 13 m Injection von 0,001 Cumarin; Vagus noch erregbar; dieselbe Pulszahl.

10 h 15 m Dritte Cumarinjection von 0,001; bei 30 Mm. Rollenabstand kommt kein diastolischer Stillstand mehr zu Stande.

10 h 20 m Injection von 0,001 Apomorphin; kein Herzstillstand bei 10 Mm. Rollenabstand; 28 Pulse per Minute.

10 h 25 m Bei übereinandergeschobenen Rollen kein Herzstillstand.

10 h 29 m Nochmals 0,001 Apomorphin injicirt; bei übereinandergeschobenen Rollen erfolgt kein Abstand; nur noch 18 Herzpulse.

10 h 40 m Auch bei Elektrisirung des Venensinus erfolgt kein Stillstand.

Versuch II.

Mittelgrosse *Rana esculenta*; Curare; Apomorphin durch die hiesige Hirschapotheke von Trommsdorf bezogen.

11 h 30 m Vorbereitung beendet; Froschherz schlägt 68mal in der Minute und steht bei 65 Mm. Rollenabstand still.

11 h 32 m Injection von 0,0002 Cumarin; diese kleine Menge Cumarin genügte zur Aufhebung des Herzstillstandes bei Vagusreizung.

11 h 40 m Ein Theilstrich (0,0001) Apomorphin ist ohne Einfluss; auch bei übereinandergeschobenen Rollen des Schlittenapparates erfolgt auf Einleitung von Inductionsströmen in die Medulla oblongata kein Stillstand.

11 h 47 m Wieder 0,0002 Apomorphin injicirt; keine Aenderung; Puls 54.

11 h 52 m Wieder 0,0002 Apomorphin; keine Aenderung; die Herzlähmung wird immer ausgesprochener; Puls 38.

11 h 55 m Wieder 0,0004 Apomorphin; das Herz reagirt sowohl bei der Reizung der Medulla oblongata, als bei directer Reizung des Venensinus auch durch die stärksten Inductionsströme nicht mehr durch Stillstand.

Versuch III.

Grosse *Esculenta*; Curare; Apomorphin durch hiesige Waisenhausapotheke vor Kurzem von E. Merck bezogen.

11 h 23 m Vorbereitung beendet; das Froschherz contrahirt sich 70mal per Minute; bei 65 Mm. maximalem Rollenabstand erfolgt Herzstillstand.

- 11 h 25 m Injection von nach und nach 0,002 Cumarin in die Bauchvene; danach Puls und Vaguserregbarkeit unverändert.
- 11 h 30 m Injection von abermals (theilstrichweise in Absätzen!) 0,002 Cumarin; Vagustonus herabgesetzt; Stillstand bei 60 Mm. Rollenabstand.
- 11 h 35 m Auch bei 40 Mm. Rollenabstand erfolgt kein Stillstand mehr.
- 11 h 47 m Herz steht bei Reizung bei 30 Mm. Rollenabstand in Diastole still.
- 11 h 50 m Allmähliche Injection von nochmals 0,002 Cumarin; Vaguslähmung fast complet; erst bei Venensinusreiz bei 10 Mm. Rollenabstand erfolgt Herzstillstand.
- 11 h 55 m Injection von 0,001 Apomorphin per Bauchvene; Alles unverändert bis auf die Pulszahl, welche 30 beträgt; es erfolgt bei Reizung der Medulla oblongata auch bei 10 Mm. Rollenabstand kein Stillstand.
- 12 h 5 m Die Erregbarkeit hat noch abgenommen; Injection von 0,00075 Apomorphin; jetzt löst sowohl Reizung der Medulla, als des Venensinus bei 5 Mm. Abstand keinen Stillstand mehr aus.
- 12 h 15 m Nochmals wird 0,001 Apomorphin injicirt; Puls 28; auch bei übereinandergeschobenen Rollen ändert sich die Pulszahl nicht; sie bleibt 7 in 15 Secunden, gleichviel ob bei 0 Abstand gereizt wird oder nicht.

Die Resultate der im Vorstehenden mitgetheilten, aus einer grösseren Zahl ausgesuchten Versuche, stimmen, wie ich glaube, so hinreichend überein, dass die in der ersten Mittheilung gebliebene Lücke bezüglich des experimentellen Nachweises der durch Cumarin bedingten Vaguslähmung hiermit ausgefüllt und zugleich unwiderleglich dargethan ist, dass Cumarin den Herzmuskel nicht, wie Physostigmin und Campher, so energisch reizt, dass die Hemmungswirkung der elektrisch gereizten cardioinhibitorischen Centren den langsamer, aber intensiver werdenden Herzcontractionen gegenüber nicht zur Geltung kommen kann. Cumarin gehört vielmehr in die Reihe der den Herz-Vagus und später die musculomotorischen Ganglien des Herzens paralyisirenden echten Herzgifte.

Halle, 26. Juli 1876.

Berichtigungen.

(Band V).

- S. 428 Z. 1 v. o. lies: „Physostigmin“ statt: „Muscarin“.
- „ 429 „ 14 „ „ „ „wirken“ statt „sein“.
- „ 439 „ 10 „ u. „ „modificirt“ statt „afficirt“.
- „ 445 „ 2 „ o. „ „krampfhaft“ statt „krankhaft“.
- „ 445 „ 3 „ u. „ „erstreckt sich auf“ statt „ist“.
- „ 445 „ 2 „ „ „ „die letztere auf eine“ statt „die letztere eine“.
- „ 454 „ 4 „ „ „ „30“ statt „28“.