XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Dynamik des Froschherzventrikels bei nicht tödtlicher Digitalisvergiftung.

Von

Walther Straub.

(Hierzu Tafel XXI und 10 Figuren im Text.)

Die vorliegende Untersuchung enthält die Analyse der Wirkung mehrerer Digitalisglykoside am Ventrikel des ausgeschnittenen Froschherzens auf Grund der gegenseitigen Beziehungen zwischen Füllung und Frequenz, Anfangsspannung und Pulsvolum (isotonische Zuckung), sowie Füllung und Druck (isometrische Zuckung).

Die Durchführung fusst auf den durch O. Frank's¹⁾ Untersuchungen festgestellten Principien der Dynamik des Herzmuskels, auf die ich zuvor noch genauer eingehen zu müssen glaube.

Frank hat die Herzthätigkeit rein mechanisch nach den Principien zergliedert, die Fick für die Thätigkeit des Skelettmuskels aufgestellt hat, und den Beziehungen der mechanischen Momente der Ruhe zu denen der Thätigkeit die Terminologie der Muskelmechanik angepasst.

Es ergab sich, dass für den Herzmuskel ebenso wie für den Skelettmuskel die Spannung in der Ruhelage maassgebend ist für den Grad der Thätigkeit in den beiden mechanischen Grenzfällen, der Thätigkeit unter Verkürzung ohne Spannungsveränderung (isotonische Zuckung) und der unter Spannungsänderung ohne Verkürzung (isometrische Zuckung). Die Beziehung der Verkürzungsgrösse (gemessen am Pulsvolum) zur Grösse der Ruhebelastung (Anfangsspannung, Füllung) für alle möglichen Werthe der letzteren nennt Frank „die Dehnungscurve der isotonischen Maxima“, und die der Spannung zur Ruhebelastung „die Dehnungscurve der isometrischen Maxima“. Die Beziehung der Ruhelänge der einzelnen Muskelelemente zur jeweiligen Anfangsspannung, die beim Skelettmuskel die „Dehnungscurve des ruhenden Muskels“ ausdrückt, lässt sich bei dem rhythmisch thätigen Herzmuskel nicht erlangen; Frank hat an

1) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Z. f. Biol. 32. 1895. — Derselbe, Die Wirkung von Digitalis (Helleborëin) auf das Herz. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München. 1897. II. — Derselbe, Isometrie und Isotonie des Herzmuskels, Z. f. Biol. 41. 1899.

ihrer Stelle die Beziehung der maximalen diastolischen Füllung zur Anfangsspannung, ausgedrückt durch die „Dehnungscurve der isotonischen Minima“, gesetzt.

Alle diese Beziehungen (Dehnungscurven) sind aus Reihenbeobachtungen zu construiren und nicht unmittelbar aus der registrirten Thätigkeit zu entnehmen.

Die natürliche Thätigkeit des Ventrikels erfolgt als Combination der eben mitgetheilten Beziehungen; sie beginnt isometrisch und endet isotonisch. Der Uebergangspunkt von einer Phase zur anderen ist scharf in der Oeffnung der Aortenklappen gegeben, von dem Moment an lastet auf dem Ventrikel der Blutdruck, gegen den dann die weitere Zuckung isotonisch erfolgt. Der maximale Druckwerth der isometrischen Phase wird also grösser sein als der Blutdruck. Unter Anlehnung an die Terminologie der Muskelmechanik verläuft demnach die natürliche Zuckung des Ventrikels als Unterstützungszuckung, wobei das unterstützende Moment die Aortenklappen sind, die in der Diastole den Blutdruck von den Ventrikelwänden absperren.

Die gegenseitigen Beziehungen zwischen Druck und Volum bei dieser Art von Zuckungen sind verwickeltere, Frank konnte indess darthun, dass die diese Beziehungen repräsentirende „Dehnungscurve der Maxima der Unterstützungszuckung“ zwischen den Dehnungscurven der isotonischen und isometrischen Maxima verlaufen muss.

Für die Beurtheilung der Wirkung eines Agens auf das als Organ functionirende Herz kommt von der Gesamtheit der durch die „Dehnungscurven“ bestimmten Möglichkeiten nur ein sehr geringer Antheil in Betracht, der begrenzt ist durch das Maximum an Druck, das in der Diastole das Maximum an Füllung erzeugt, d. i. nur der Anfangstheil der „Dehnungscurve der isotonischen Minima“, oder für die Organfunction die Druckmaxima der (isotonischen) Vorhofszuckung, also jedenfalls nur einige Millimeter Quecksilber.

Auch aus der Beobachtungsthatsache, dass in der Organfunction des Herzens Ventrikelfüllung und Pulsvolum nahezu identisch sind, lässt sich der Bereich des praktisch Verwirklichten von dem des theoretisch Möglichen trennen. Nach Frank (Die Wirkung von Digitalis, These 3) steigen nämlich die ausgeworfenen Volumina mit wachsenden Drucken, um später wieder abzunehmen. Es wird also nur der Anfangstheil der „Dehnungscurve der isotonischen Maxima“ bis höchstens zum Umkehrpunkt von praktischer Bedeutung sein.

In einer früheren Arbeit über das allgemein physiologische Verhalten des Ventrikelmuskels unter Digitaliswirkung¹⁾ habe ich festgestellt, dass die Digitalisglykoside die Erregbarkeit und die Erregung der Herzmuskelzellen herabsetzen, also eine negativ bathmotrope und negativ inotrope Wirkung äussern²⁾. Ich habe erläutert, wie die negativ bathmo-

1) W. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarin's am ausgeschnittenen, suspendirten Froschherzen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 45. S. 346.

2) Ich habe in der citirten Abhandlung die constatirte Einwirkung auf zwei Grundvermögen der Herzmuskelzellen im Sinne H. E. Hering's als zwei unlösbar

trope Wirkung zu einem Sinken der Frequenz der Pulse auf die Hälfte führen muss, und constatirt, dass man durch geeignete Dosirung diese Halbiring zum bleibenden Zustande machen kann. Die Halbiring kann, wie ferner gezeigt wurde nach den schon von Bowditch constatirten und neuerdings von F. B. Hofmann¹⁾ genauestens analysirten Beziehungen zwischen Pausenlänge und Zuckungshöhe in der rhythmischen Thätigkeit, die gleichzeitig aufgetretene negativ inotrope Wirkung übercompensiren, was bei der Function des Herzmuskels im Organ eine Vermehrung des Pulsvolum bedeutet.

Es fragt sich nun, welche Bedeutung haben die beobachteten negativen Beeinflussungen zweier Grundeigenschaften des Herzmuskels für die Leistung des Organs, kann speciell mit ihnen ein Effect erzielt werden, der im Sinne der Heilwirkung der Digitalisglykoside als ein positiver aufzufassen ist.

Es erwuchs also die Aufgabe, im ganzen Verlaufe einer durch die Giftmenge bestimmten endlichen Zustandsänderung nach den Frank'schen Principien die mechanische Analyse der Ventrikeltätigkeit durchzuführen.

Um den Plan in möglichst einfacher Weise durchzuführen, habe ich bloß zwei mechanische Momente verfolgt, nämlich einmal die Beziehung der Anfangsspannung zur Ventrikelfüllung (Dehnungscurve der isotonischen Minima) und dann die der Ventrikelfüllung zum Druckmaximum bei isometrischer Thätigkeit, also dem Falle der maximalen Kraftentfaltung (Dehnungscurve der isometrischen Maxima). Die erste Beziehung giebt Aufschluss über den zeitlichen Zustand der Elasticität des pulsirenden Ventrikels (aber nicht des ruhenden Herzmuskels [Frank]), die zweite, die der natürlichen Zuckung in bestimmter Weise coordinirt ist (s. o.), lässt die Kreislaufsänderungen bis zu einem gewissen Grade discutiren. Die Beziehung Druck : Pulsvolum bei isotonischer Thätigkeit habe ich nur für die niedersten Druckwerthe ermittelt, nämlich für jene, die zur Herbeiführung der maximalen diastolischen Füllungen nöthig wird, also einige Millimeter Quecksilber. Die Ermittlung der ganzen „Dehnungscurve der isotonischen Maxima“ hätte eine complicirtere Apparatur verlangt und damit die Zuverlässigkeit der Resultate der lange dauernden Versuche beeinträchtigt.

Für einen Punkt der Vergiftung mit einem Digitalisglykosid — nämlich die Frequenzhalbiring durch Helleboröin — ist die Untersuchung von O. Frank²⁾ schon durchgeführt. Ich werde später eingehend auf diese Untersuchung zurückkommen.

Zur Durchführung des Programms habe ich mir eine specielle Versuchsanordnung ausgearbeitet, die von der Frank'schen äusserlich etwas abweicht. Sie soll zunächst ausführlicher besprochen werden, weil ich

miteinander verkuppelte Wirkungen aufgefasst. Inzwischen bin ich von der Stichhaltigkeit dieses toxikologischen Argumentes abgekommen und erkenne die Einwände von H. Meyer und N. H. Alcock (Engelmann's Archiv. 1903. 235) an.

1) F. B. Hofmann, Pflüger's Archiv. 1901. Bd. 84. S. 140.

2) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München. 1897. S. 26 d. Sep.-Abdr.

sie für geeignet erprobt habe, zur Prüfung des dynamischen Verhaltens des Herzens unter pharmakologischen Eingriffen.

Versuchsanordnung.

Es kam darauf an, den Verlauf der Vergiftung durch Dosirung zu beherrschen und einen durch ein bestimmtes Symptom gekennzeichneten Punkt mit Sicherheit zu erreichen. Als diesen Punkt wählte ich den Eintritt der Halbierung. Dabei leitete mich die chemische Vorstellung, dass mit dem Einbringen des Giftes in den Organismus oder das System, in dem das isolirte Organ arbeitet, ein Wandern des Giftes in das Herz vor sich geht, wobei schliesslich ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem alles oder fast alles Gift im Herzen enthalten ist, so dass also die Tiefe der Vergiftung von der absoluten Menge des Giftes bedingt ist. Demgemäss hat die Concentration blos die Bedeutung eines Geschwindigkeitsfactors. Zur Erreichung des oben angedeuteten Zweckes ergibt sich die Forderung, die gewählte Dosis in nicht zu starker Verdünnung wirken zu lassen, m. a. W. das im System befindliche Flüssigkeitsquantum gering zu halten. Ich bin schliesslich mit 5 ccm Ringer'scher Lösung ausgekommen, ein Werth, der der absoluten Blutmenge der verwandten Frösche ziemlich nahe kommen dürfte.

Fig. 1.

Der von mir verwandte, in Fig. 1 schematisch dargestellte Apparat ist in der Idee genau dasselbe wie die Frank'sche Versuchsanordnung (O. Frank: Die Wirkung von Digitalis etc. S. 15 d. Sep.-Abdr.). Der Ventrikel arbeitet dauernd mit dem im Röhrensystem enthaltenen Quantum Flüssigkeit. Das Herz ist in einem Luft-Plethysmographen; die Anfangsspannungen werden erzeugt und variiert durch Heben und Senken des Flüssigkeitsgefässes D bei geschlossenem Hahn H_2 und offenem Hahn H_1 ; wird durch Schluss des Hahns H_1 in Diastole des Ventrikels die Flüssigkeit gegen D hin abgesperrt, so erfolgt die nächste Zuckung isometrisch; der Druck wird durch das Gummimanometer M angezeigt. Die Aufnahme der Dehnungcurve der isometrischen Maxima erfolgt dann in

der Weise, dass man bei offenem Hahn H_1 das Gefäss D soweit senkt, dass eben keine Bewegung mehr in der Füllflüssigkeit erfolgt, dieser Stand wird als Anfangsspannung 0 notirt. Dann wird D um 1 cm gehoben, in Diastole Hahn 1 gesperrt und darauf die isometrische Zuckung bei Anfangsspannung 1 cm H_2O registrirt u. s. w. bis zu einer Anfangsspannung, die keinen sichtlichen Zuwachs an Pulsvolum mehr zur Folge hat. Die Volumschwankung des Ventrikels misst die Seifenblase S^1), die mit dem Plethysmographeninneren communicirt. Steht Hahn 1 offen, so registrirt die Seifenblase die zu der betreffenden Anfangsspannung gehörende isotonische Zuckung, successives Heben des Gefässes D ergibt dann den Anfangstheil der Dehnungscurve der isotonischen Maxima.

Die Bewegung der Seifenblase orientirt, wie bemerkt, über das Verhältniss des Pulsvolums zur Füllung und Anfangsspannung, d. h. den Verlauf der Dehnungscurve der isotonischen Maxima. Aus oben erörterten Gründen habe ich mit einer geringen Breite von Anfangsspannungen operirt, nämlich jener, die zur maximalen Füllung ausreichen. Da andererseits in meinen Versuchen diese Anfangsspannungen gleichzeitig die Belastungen bei der isotonischen Thätigkeit sind, könnte ich über den Verlauf der Dehnungscurve der isotonischen Maxima nur für ihren kleinsten, oben definirten Theil aussagen. Es hat sich herausgestellt, dass bei isotonischer Thätigkeit unter den kleinen Belastungen Pulsvolum und Herzfüllung auch während der Digitaliswirkung identisch sind, die Dehnungscurve der isotonischen Maxima in ihrem Anfangstheil also ungeändert verläuft. Ich nehme dieses practisch bedeutungslose Resultat vorweg und lasse im Folgenden die Dehnungscurve der isotonischen Maxima ausser Betracht.

In dem Rohr G ist die Giftlösung enthalten, die im gewünschten Moment nach Herstellung einer negativen Anfangsspannung zugelassen wird. (Nach Zugabe der Giftlösung muss natürlich eine neue Anfangsspannung 0 ermittelt werden.)

Die Verzeichnung der Manomoterausschläge und der Pulsation der Seifenblase erfolgte auf photographischem Wege, also ohne Arbeitsverlust durch Reibung, und zwar in vergrössertem Maassstabe durch Zwischenschaltung eines photographischen Objectivs zwischen Object und Registrirapparat. Die Aichung des Manometers geschah mit dem Quecksilbermanometer, die der Seifenblasenausschläge durch Aichungsblasen von bekanntem Gehalt, unter Controle durch Berechnung nach der Kugelinhaltsformel.

Die beiden Dehnungscurven wurden in folgender Weise ermittelt: Hahn H_1 offen; Anfangsspannung = 1 cm H_2O = D_1 verzeichnet 2 oder 4 isotonische Zuckungen, dann Hahn H_1 geschlossen, verzeichnet 1 isometrische Zuckung, Hahn H_1 wieder geöffnet und mehrmals einige isotonische Zuckungen, darauf dasselbe Verfahren mit Anfangsspannung

1) Ueber die Theorie und Praxis dieser von Garten in die physiologische Technik eingeführten Mess- und Registrirmethode siehe S. Garten: Ueber ein neues Verfahren zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen und seine Anwendung auf den Volumpuls. Pflüger's Archiv. 1904. Bd. 104. S. 351.

2 cm $H_2O = D_2$ u. s. f. Zum Schlusse Rückgang auf D_0 . Die Controle des Grades der Entleerung bei den einzelnen Anfangsspannungen giebt der Vergleich des Standes D_0 mit den systolischen Seifenblasenständen bei den verschiedenen Anfangsspannungen, sind die Punkte D_0 und Systole D_s auf der aufgenommenen Curve auf gleicher Höhe, so waren Füllung und Pulsvolum identisch.

Fig. 2.

Die Fig. 2 giebt schematisch das Aussehen der auf dem photographischen Papier verzeichneten Vorgänge. Die obere Curve ist vom Druckhebel, der sich abwärts bewegt, gezeichnet, die untere vom tiefsten Punkte der Seifenblase, ihr Curvengipfel ist die maximale Diastole, das Thal die Systole des Herzens, der Vertikalabstand beider ($V_b - V_s$) die Differenz der Druckmesser zweier Kugeln, die auf gemeinschaftlichem Fusspunkt aufsitzen (S_1 und S_2 der Fig. 1). Ist Hahn H_1 offen, so verzeichnet bloss die Seifenblasencurve die Angaben für den Herzinhalt. Ist der Hahn H_1 , wie beabsichtigt, im Momente der stärksten Diastole geschlossen worden, so ist der Stand der Blasencurve derselbe wie vorher bei der Diastole unter isotonischer Thätigkeit. Damit hat man die Controle darüber, ob der Hahn H_1 im richtigen Momente geschlossen wurde, denn im anderen Falle würde der Stand des Blasescheitelpunktes ein tieferer sein (vergl. die Felder $H\alpha$ und $H\beta$ der Fig. 2). $H\beta$ ist Schluss des Hahnes H_1 bei unvollendeter Diastole, das Herz arbeitet mit geringerer Füllung, die isometrische Zuckung fällt niedriger aus.

Anmerkung. Einige der mitgetheilten Versuche, und zwar die mit Antiarinvergiftung, wurden unter constanter, maximaler Füllung bewirkender Anfangsspannung durchgeführt und die Füllungen durch Abdrehen des Hahns H_1 während verschiedener Momente der Diastole variiert. Dabei bekommt man natürlich bloss die Dehnungscurve der isometrischen Maxima, und zwar nur in Bezug auf die Füllung, nicht aber auf die messbare Anfangsspannung, während die Dehnungscurve der isotonischen Minima nicht zu erhalten ist.

Zur leichten Feststellung der correspondirenden Punkte der über einander verzeichneten isotonischen und isometrischen Curve habe ich nach S. Garten's¹⁾ Vorgang durch einen Epikotister Verticalinsen erzeugt, die gleichzeitig als Zeitmarken gelten können. Ein horizontales Liniensystem in Millimeterabständen lieferte die Graduirung einer Cylinderlinse (s. Garten ibidem).

Die Geschwindigkeit der Zustandsänderung während der Contraction, also die Curvenform, blieb im Laufe der ganzen Untersuchung unberücksichtigt. Es wurden bloss Maxima und Minima verzeichnet.

Herrn cand. med. G. Boehm bin ich für freundliche Assistenz zu Dank verpflichtet.

I. Versuche mit Antiarin.

1. Versuch vom 1. Mai 1904. Angewandte Giftmenge 0,00001 g. Während des ganzen Versuchs constante Anfangsspannung von 3 cm H₂O-Druckhöhe. Variation der Füllung durch Schluss von Hahn H₁ zu verschiedenen Zeiten des Ablaufs der Diastole. Die Vergiftung ist eine tödtliche, zum systolischen Stillstand führende.

a) Normal.	Füllungen Dazu Drücke der isometrischen Maxima	0,05 15	0,06 18	0,10 25	0,13 30	0,15 cem 32 mm Hg
b) 3 Min. nach Einbringung des Giftes in das System.			0,06 13	0,10 17	0,14 21	0,17 cem 22 mm Hg
c) 10 Min. später, kurz nach der Rhythmushalbirung.		0,01 12	0,08 17	0,09 21	0,10 24	0,12 0,21 cem 25 25 mm Hg
d) 5 Min. später		0,08 10	0,09 15	0,14 17	0,20 17	0,21 cem mm Hg

Fig. 3.

Dehnungscurven der isometrischen Maxima im Verlaufe der Antiarinvergiftung.
c und d nach Halbirung.

1) S. Garten, Abhandlungen der Königl. Sächs. Gesellsch. der Wissensch. Math.-phys. Klasse. 1901. Bd. 26. S. 335.

Resultat: Noch vor Eintritt der Halbirung sinken die isometrischen Maxima gleicher Füllungen. Mit dem Eintritt der Halbirung steigen die isometrischen Maxima im Vergleich zu denen der Vorperiode, erreichen aber nicht die Werthe der Normalperiode. Innerhalb der Thätigkeit im Halbrhythmus sinken die isometrischen Maxima weiterhin.

Die maximalen Füllungen haben im Laufe der oben mitgetheilten Stadien absolut zugenommen (von 0,15—0,20). Später nahmen sie in dem Maasse ab, als der Vergiftungszustand sich dem systolischen Stillstand nähert (von 0,20—0,05 ccm beobachtet). In Fig. 3 sind die oben unter a—d mitgetheilten Stadien der Vergiftung graphisch zusammengestellt, sie zeigt, wie das Sinken der Dehnungcurve der isometrischen Maxima (a, b) durch die Halbirung vorübergehend unterbrochen wird (c und d), dabei aber gleichzeitig die absoluten Füllungsmaxima wachsen und zwar anscheinend continuirlich, bis zu dem bei c erreichten Maximum.

2. Versuch vom 30. April 1904. Angewandte Giftmenge 0,000003 g Antiarin (also ca. $\frac{1}{3}$ der des vorigen Versuchs), Versuch mit constanter Anfangsspannung. Vergiftung noch tödtlich.

a) Normal.	Füllungen Dazu Drücke der isometrischen Maxima	0,01 4	0,05 24	0,07 40	0,08 46	0,10 ccm 48 mm Hg
b) 3 Min. nach Vergiftung			0,06 28	0,09 36	0,12 38	0,14 : 0,16 ccm 40 : 42 mm Hg
c) 10 Min. nach Vergiftung (Hal- birung)				0,07 34	0,11 40	0,16 ccm 54 mm Hg
d) 20 Min. nach Vergiftung			0,04 16	0,05 20	0,10 ccm 28 mm Hg	

Fig. 4.

Dehnungcurve der isometrischen Maxima während der Antiarinvergiftung.
c im Beginn des Halbrhythmus.

Resultat: Die ebenfalls noch tödtlich verlaufende Vergiftung, deren Einzelheiten in Fig. 4 graphisch dargestellt sind, hat bezüglich

der Dehnungscurven der isometrischen Maxima dieselbe Gesetzmässigkeit, wie bei der dreifach stärkeren Vergiftung erzielt (d. h. Sinken der Dehnungscurve: vergl. a mit c und d).

Die Pulsvolumina bei constanter Anfangsspannung haben dauernd zugenommen. Dabei ist jedoch in Abschnitt c eine Besonderheit zu Tage getreten: es treten kurz nach der Halbirung höhere, absolute Druckwerthe der isometrischen Zuckung auf, als in der Norm. Die Füllungen bei denen diese übernormalen Druckwerthe auftreten, sind gleichfalls grösser, als die des Normalzustandes. In der weiteren Verfolgung dieser Erscheinung constatirte ich, dass sie jedesmal zu beobachten ist, wenn man bei schwachen Vergiftungen, kurz nach eingetretenem Halbrhythmus, die Curven aufnimmt. Sie ist ferner nur bei den Füllungsgraden vorhanden, die absolut grösser sind, als die maximalen der Normalperiode. In der Fig. 5 sind zwei Momente aus einem zur Erforschung der Bedingungen des Phänomens angestellten Versuch abgebildet. Die obere Curve ist vom Druckhebel geschrieben, die untere vom Scheitelpunkt der

Fig. 5.

Halbrhythmus.

Normal.

Zunahme der isometrischen Maxima gleichen Füllungsdruckes bei Zunahme der Füllung im Halbrhythmus.

Seifenblase. (Man sieht, wie im Halbrhythmus die Volumina grösser sind, wie vorher, und gleichzeitig die zugehörigen Drucke wachsen.) Bei den Füllungszunahmen, die vor der Halbirung schon im Normalrhythmus auftreten, ist die Erscheinung nicht zu finden. Die Bedingungen des Zustandekommens sind also Pausenvergrösserung und Füllungszuwachs und die Erscheinung direkt eine Folge der Halbirung und erst indirekt eine der Vergiftung.

Die folgenden Versuche sind unter Variation der Anfangsspannung mit Hülfe des Gefässes D (Fig. 1) angestellt, ergeben also auch die Dehnungscurven der isotonischen Minima.

Versuch 3 vom 6. Mai 1904. Angewandte Giftmenge 0,000006 g Antiarin.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5	6 cm H ₂ O
a) Normalzustand.						
Diastolische Füllung ¹⁾	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,07 cem
Druck	2,5	5	9	14	16	17
b) 1 Min. nach Vergiftung	0,01		0,03	0,05	0,06	0,08
	3		7	12	15	18
c) 3 Min. später	0,02	0,05	0,06	0,07	0,08	0,10
	4	8,5	10	11	12	17
d) 3 Min. später	0,02	0,04	0,06	0,08		0,10
	3	5	9	10		10
e) 3 Min. später.	0,02	0,08	0,10	0,12	0,12	0,12
Halbirung vollendet.	5	11	15	18	16	14 ²⁾
f) 4 Min. später	0,03	0,06	0,10	0,11	0,12	0,12
	6	11	15	17	18	15

Resultat: Die Dehnungscurve der isotonischen Minima sinkt im Laufe der Vergiftung in der angewandten Belastungsbreite von 0—6 cm H₂O dauernd bis zu einem Maximum. Die Dehnungscurve der isometrischen Maxima verhält sich wie früher; Abschnitt c, 4 zeigt die bei dem vorigen Versuch 2 discutierte absolute Druckzunahme auf übernormale Werthe.

In diesem Versuch wurde das Herz nach Aufnahme der Reihe f noch 2½ Stunden lang unter der Anfangsspannung von 4 cm H₂O beobachtet, dabei war schliesslich das Verhältniss $\frac{\text{Druck}}{\text{Volum}} = \frac{16}{0.10}$ gegen $\frac{17}{0.11}$ bei der gleichen Anfangsspannung des Zustandes f in oben-

Fig. 6a.

Dehnungscurve der isometrischen Maxima der Stadien. a, d, e des Versuchs 3. a im Halbrhythmus.

1) Bezüglich der Gesetzmässigkeit dieser Abnahme der Maxima bei wachsenden Anfangsspannungen, aber constanter Füllung, siehe O. Frank, Dynamik, S. 10 des Sep.-Abdr.

2) Für den Belastungsgrad identisch mit dem Pulsvolum.

Fig. 6b.

Dehnungcurve der isotonischen Minima der Stadien. a, d, e des Versuchs 3. c im Halbrhythmus.

stehender Tabelle. Es dürfte demnach angenommen werden, dass der durch die Werthe: Halbrhythmus, $\frac{\text{Druck}}{\text{Volum}} = \frac{16}{0.10}$, Anfangsspannung 4 cm H₂O definierte Zustand des Herzventrikels, der Endzustand ist, dem die chemischen Vorgänge im System Ventrikel + 5,0 ccm Ringer'sche Lösung zustrebten, nachdem 0,000006 g Antiarin in das System gebracht worden waren.

Der nächste Versuch wurde mit einer noch kleineren Dosis von 0,0000025 g Antiarin angestellt und die Dehnungscurven bloss im Normalrhythmus festgestellt.

Versuch 4, vom 8. Mai 1904. 0,0000025 g Antiarin.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5	6 cm H ₂ O
a) Normal 4 Uhr 55 Min. Volum	0,02	0,04	0,07	0,11	0,16	0,20
Druck	3	5	10	17	20	20
b) 5 Uhr 7 Min. (1 Min. nach Vergiftung)	0,01	0,02	0,04	0,05	0,09	0,16
	3	6	10	13	20	30
c) 5 Uhr 18 Min.	0,02	0,07	0,10	0,15	0,16	0,19
	3	8	13	16	9	14

Resultat: Der Versuch giebt in seiner Abtheilung b ein principiell neues Resultat: Verminderung der Füllung gleicher Anfangsspannung unter gleichzeitiger Vergrößerung der isometrischen Maxima, also eine positive Wirkung. Vergl. die graphische Darstellung Fig. 7a und b. Die weitere spezielle Verfolgung der Erscheinung ergab, dass sie eintritt, wenn man mit Giftdosen arbeitet, die

eben gerade für die Herbeiführung des Halbrhythmus ausreichen und den Ganzrhythmus verhältnissmässig lange bestehen lassen, dann zeigt sich die Erscheinung als erstes Stadium der Vergiftung im Ganzrhythmus, vielleicht lässt sie sich durch noch weiteres Herabgehen mit den Dosen auch als einzige und bleibende Wirkung des Giftes herbeiführen, doch habe ich darüber keine Versuche angestellt.

Fig. 7 a.

Fig. 7 b.

Gegen die mögliche Annahme, dass bei der nach Einbringung des Giftes nöthigen Neufeststellung der Anfangsspannung 0, versehentlich ein negativer Druck hergestellt würde, spricht, abgesehen von der Constanz der Erscheinung, schon der Umstand, dass die isometrischen Drucke über die Normalwerthe der gleichen Füllung steigen.

Die Erscheinung ist eine Ausnahme von den Frank'schen Gesetzen, eine Sache für sich. Nach diesen war zu erwarten, dass der verminderten Herzfüllung ein gleichfalls vermindertes Maximum der isometrischen Zuckung zukäme; dann hätte es sich um einzige Wirkung auf die Elasticität gehandelt; ich möchte diese an der Energieentwicklung sich abspielende Wirkung eine „rein positive“ nennen, zum Unterschied

von der oben für den Halbrhythmus constatirten Erscheinung, die als Folge der vermehrten Füllung sich erklärt und die man vielleicht „pseudo-positive Wirkung“ nennen könnte.

II. Versuche mit Helleborein.

1. Versuch vom 5. Mai 1904. Giftmenge 0,0002 g.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5 cm H ₂ O
11 Uhr 25 Min. normal. Füllung	0,005	0,08	0,14	0,16	—
Druck	4	10	20	23	—
12 Uhr 04 Min. 29 Min. nach	—	0,07	0,15	0,18	—
Vergiftung	—	5	8	10	—
12 Uhr 18 Min.	0,06	0,15	0,17	0,20	0,21
nach der Halbirung	5	12	15	18	18
12 Uhr 30 Min.	0,04	0,10	0,18	0,21	0,23
	5	10	14	16	18

Resultat: Die Vergiftung verlief nicht tödlich, das Präparat wurde noch 3 Stunden lang beobachtet. Die Erscheinungen nach der Vergiftung sind analog den bei der Antiarinvergiftung aufgetretenen, d. h. es trat Zunahme der Füllungen gleicher Anfangsspannung unter Abnahme der zugehörigen Gipfel der isometrischen Maxima auf. Die Halbirung brachte die schon für Antiarin constatirte Erhöhung der Dehnungscurve der isometrischen Maxima (pseudopositive Wirkung).

2. Versuch vom 4. Januar 1905. 0,0006 g Helleborein.

Aufangsspannungen	1	2	3	4
11 Uhr 55 Min. normal.				
Füllungen	0,08	0,13	0,17	0,20
Drücke	8	14	21	32
12 Uhr nach Halbirung	0,10	0,22	0,33	0,38
	13	32	36	37
12 Uhr 30 Min.	0,11	0,25	0,32	0,42
	20	30	35	34

Resultat: Wie im vorigen Versuch; besonders deutliche Zunahme der Dehnungscurve der isometrischen Maxima nach der Halbirung. Keine tödtliche Vergiftung auf Grund 3stündiger weiterer Beobachtung.

3. Versuch vom 5. Januar 1905. 0,0005 g Helleborein.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5
a) 4 Uhr 48 Min. normal.					
Füllung	0,03	0,06	0,10	0,13	0,18
Druck	3	4	5	6	7 mm Hg
b) 4 Uhr 55 Min. 1 Min.	0,02	0,05	0,09	0,12	0,15
nach Vergiftung	5	7	10	12	13
c) 6 Uhr 30 Min.	0,05	—	0,11	—	0,20
	3	—	6	—	7

Resultat: Im Stadium b kommt hier die für die Antiarinvergiftung constatirte rein-positive Wirkung zur Beobachtung. (Zunahme der isometrischen Drucke, trotz Abnahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen.)

Es bestehen also in der Wirkung des Antiarins und Helleboreins keine Unterschiede der Art, sondern nur solche des Grades. Die mitgetheilten Versuche, die sich mit vielen anderen decken, zeigen, dass bei einer zur Hervorbringung eines bestimmten Effectes (Halbrhythmus, systolischer Stillstand) durch ihr absolutes Gewicht befähigten Giftmenge der Verlauf der Vergiftung ein viel langsamerer ist, was nach den Eingangs erörterten chemischen Vorstellungen über den Vergiftungsverlauf einer geringeren Reactionsgeschwindigkeit entspräche. Nebenbei sind die absoluten Dosen bei Helleborein grösser als bei Antiarin. Specieell ist noch zu bemerken, dass die Zunahme der isometrischen Maxima im Halbrhythmus über die Werthe der Norm (pseudopositive Wirkung) bei der Helleboreinvergiftung besonders leicht und lange zu beobachten ist.

III. Digitalin.

Die mit Digitalin¹⁾ angestellten Versuche verliefen ganz conform den Helleboreinversuchen, so dass ich auf detaillirte Wiedergabe verzichten kann.

IV. Strophantin.

Versuche vom 17. Januar 1905 mit 0,0003 g Strophantin.

Anfangsspannung	1	2	3	4 cm H ₂ O
a) 5 Uhr 25 Min. normal. Volum Druck	0,07 13	0,15 24	0,19 28	0,24 ccm 25 mm Hg
b) 5 Uhr 33 Min. unmittel- bar nach Vergiftung	0,03 4	0,10 20	0,14 32	0,20 34
c) 5 Uhr 37 Min.	0,03 4		0,08 21	0,13 30
d) 5 Uhr 53 Min.	0,05 5	0,10 20	0,14 25	0,17 27
e) 6 Uhr 9 Min.	0,03 3	0,10 10	0,18 20	0,23 23
f) 6 Uhr 20 Min.	0,03	0,10 7	0,18 17	0,23 19
g) 6 Uhr 40 Min. nach der Halbirung	0,12 20	0,20 25	0,25 25	0,28 24

Auch hier ist das Resultat conform dem mit den anderen Glykosiden erzielten; zunächst eine rein positive Wirkung, dann Abnahme der isometrischen Maxima gleicher Füllung, die durch die Halbirung gebessert

1) Es wurde ein von Prof. Kiliani isolirtes Digitalein, das mir Prof. Boehm zur Verfügung stellte, benutzt. Das Präparat ist noch kein ganz einheitlicher Körper, aber jedenfalls viel reiner, als die als Digitalin im Handel befindlichen Gemenge.

Fig. 8a.

Dehnungcurve der isometrischen Maxima. Strophantinversuch.

Fig. 8b.

Dehnungcurve der isotonischen Minima. Strophantinversuch.

Fig. 9.

Strophantinversuch. Aenderungen der Pulsvolumina gleicher Anfangsspannungen (2, 3, 4 cm H₂O) nach der Zeit.

wird. Vergleiche die graphische Darstellung Fig. 8a u. b. Die Fig. 9 giebt die zeitliche Aenderung der Pulsvolumina gleicher Anfangsspannungen und zeigt, wie die diastolischen Füllungen gleicher Drucke Anfangs sinken und später abnorm gross werden¹⁾.

Zusammenfassung der Resultate.

Mit den untersuchten Digitalisglykosiden, Antiarin, Helleborein, Digitalin und Strophanthin lassen sich willkürlich folgende Erscheinungen herbeiführen und experimentell beherrschen:

1. Abnahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen unter gleichzeitiger Zunahme der Druckmaxima der correspondirenden isometrischen Zuckungen (rein positive Wirkung). Vielleicht kann man in der Erscheinung das Analogon der gefässverengernden Wirkung sehen. Der positive Effekt ist jedenfalls ein allgemeines Phänomen, denn ich konnte früher nachweisen, dass auch die Erregbarkeit des Ventrikels unter Digitaliswirkung in den ersten Stadien der Vergiftung gesteigert ist. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 45. Taf. III. Fig. 7A.)

2. Zunahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen (wie schon von Williams²⁾ constatirt) unter gleichzeitiger Abnahme der correspondirenden Maxima der isometrischen Zuckung (negative Wirkung).

3. Eine Besonderheit gilt für den Halbrhythmus, indem die bei der isometrischen Zuckung erzielten Maxima über die der vorhergehenden Stadien des Ganzrhythmus, bei geeigneter Dosirung auch über die des Normalzustandes, unter Vergrösserung der Füllungen gleicher Anfangsspannung wachsen³⁾ (pseudopositive Wirkung). Die Erscheinung erklärt sich aus dem allgemein physiologischen Verhalten des Herzmuskels⁴⁾, der Rhythmusverlangsamung innerhalb gewisser Grenzen mit Erhöhung der Einzelzuckung beantwortet. (Pausengesetz, Bowditsch, F. B. Hofmann, l. c.)

4. Eine Folge der sub 3 angeführten Besonderheit ist es, dass in einem solchen Stadium der Verlauf der Dehnungcurve der isometrischen Maxima mit dem der analogen Curve des Normalzustandes sich deckt (Fig. 8a) insofern, als bis zum Füllungsmaximum des Normalzustandes im Halbrhythmus jedem Füllungswerth der Druckwerth des normalen entspricht.

5. Die sub 2 und 3 genannten Erscheinungen lassen sich willkürlich als Stationärzustand durch Dosirung herbeiführen.

1) Ich wollte auch das Digitoxin in den Kreis der Untersuchung ziehen, besonders weil es in den später zu erwähnenden Versuchen von Gottlieb und Magnus eine Rolle spielt, indess ist seine Wasserlöslichkeit so gering, dass ich für meine Zwecke keine Lösung mit bekanntem Gehalt herstellen konnte.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13. S. 8.

3) Wobei es dahingestellt bleiben muss, ob dem gleichen Füllungszuwachs am normalen Ventrikel nicht vielleicht ein noch grösserer Druckzuwachs entsprochen hätte.

4) Wahrscheinlich überhaupt aller irritablen Substanzen; vgl. F. B. Hofmann, der dasselbe Verhalten für die motorische Nervenendigung nachwies. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 103. S. 291.

6. Bei der für die Untersuchung gewählten Breite der Anfangsspannungen von 0—5 cm H₂O ist das Pulsvolum gleich der Füllung; die „Dehnungscurve der isotonischen Maxima“ also nicht gesunken.

Die Untersuchungen von O. Frank.

Die Dynamik des Ventrikels des Froschherzens ist von O. Frank als erste Nutzenanwendung der von ihm ausgearbeiteten Technik der Dynamik des Normalzustandes untersucht worden. Frank kam zu folgenden Resultaten:

In demjenigen „Stadium der Helleborëinvergiftung, in dem eine Verlangsamung des Herzschlages bereits eingetreten ist, ohne dass die Regelmässigkeit der Schlagfolge gestört ist,

50. bleibt die Dehnungscurve der isometrischen Maxima im grossen Ganzen unverändert. Möglicherweise werden die Maxima etwas erhöht.

53. Die Dehnungscurve der isotonischen Minima wird nur für den Theil verändert (erniedrigt), bei dem die Einzelcurven nicht die horizontale Strecke im Minimum aufweisen, also nur bei den niederen Drucken.

63. Die Veränderungen der Arbeit bezw. des Effectes durch Digitalis lassen sich unmittelbar aus den Sätzen 50, 54 ableiten. Bei der natürlichen Zuckung des Herzmuskels kann eine Erhöhung der Arbeit der einzelnen Zuckung nur für die niedrigen Anfangsdrucke eintreten.

64. Bei den geringsten Anfangsdrucken kann die Erniedrigung des Minimums der Zuckungscurve so weit gehen, dass trotz der Verlangsamung eine Erhöhung des mittleren Effectes stattfindet.“

Unter der, wie mir scheint, berechtigten Voraussetzung, dass Frank's Untersuchungen an dem im Halbrhythmus thätigen, mit Helleborëin vergifteten Herzen angestellt sind, ergiebt sich völlige Uebereinstimmung zwischen Frank's und meinen Resultaten. In diesem Stadium ist die Dehnungscurve der isometrischen Maxima normal, d. h. den einzelnen Füllungen entsprechen die isometrischen Druckwerthe der Normalperiode, die Füllungen (und Pulsvolumina) sind aber abnorm gross (nach Frank (53) ist die Dehnungscurve der isotonischen Minima gesunken).

Es besteht aber nach meinen Beobachtungen die Besonderheit, dass die Dehnungscurve der isometrischen Maxima wieder normal ist. Bestände in diesem, durch ein gewisses chemisches Gleichgewicht definirbaren Vergiftungszustande Ganzrhythmus, so wäre auch hier die Dehnungscurve gesunken. Allgemein sinkt also diese Dehnungscurve, speciell aber kann diese negative Beeinflussung durch einen ganz anderen Vorgang (Halbirung) compensirt werden; es ist sogar möglich, dass sie übercompensirt wird, dies besonders dann, wenn der Ausgangsrhythmus einen gewissen Grenzwert der Frequenz nach unten nicht überschreitet, d. i. nicht abnorm langsam ist. Der Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Frank'schen Untersuchungen und den meinigen ist demnach nur ein scheinbarer und dürfte sich durch Berücksichtigung der Frequenzänderung im Halbrhythmus und deren allgemein physiologischen Consequenzen beseitigen lassen.

Der ganze Bereich aller möglichen Fälle der Herzmechanik, wie er durch Frank's Diagramm, Fig. 1, S. 3 d. Sep.-Abdr. gegeben ist, kommt für die Beurtheilung der Wirkung der Digitaliskörper nicht in

Betracht, vielmehr nur jener aller kleinste Theil, der durch die im Organismus möglichen Anfangsspannungen definirt ist, dessen oberste Grenze demnach durch die absolute Kraft des Vorhofes gesteckt ist. Nach Frank (Dynamik, S. 25 d. Sep.-Abdr.) ist das etwa 5—10 mm Hg.¹⁾

Bedeutung der beobachteten Thatsachen für den Kreislauf.

Die aus den vorliegenden Beobachtungsthatsachen ableitbaren unmittelbaren Folgen der Wirkung der Digitaliskörper für den Kreislauf müssen sich am Pulsvolum resp. der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Gefässen äussern. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, kann der beobachteten ersten, rein-positiven Wirkung (Verkleinerung des Pulsvolums und Erhöhung der isometrischen Maxima) für die Norm²⁾ keine Bedeutung zukommen, dem folgenden Stadium (Vergrösserung des Pulsvolums unter Verminderung der isometrischen Maxima im Ganzrhythmus) kann unter gewissen Bedingungen eine Zunahme der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit zu verdanken sein. Dies muss eintreten, wenn die Füllungen gleicher Anfangsspannungen schon vergrössert sind (die Dehnungscurve der isotonischen Minima gesunken ist) zu einer Zeit, wo noch kein oder nur ein unbedeutender negativer Einfluss auf die Druckkraftentwicklung (Dehnungscurve der isometrischen Maxima) stattgefunden hat³⁾. Die isometrische Zuckung ist mechanisch der obere Grenzfall der Druckleistung des Ventrikels; wenn der Grad der Belastung (der Blutdruck), mit der die natürliche Zuckung in ihrer isotonischen Componente (s. o.) verläuft, schon in der Norm wesentlich kleiner ist, als die maximal entwickelbaren Druckkräfte, so können diese noch eine Verminderung ertragen, ohne praktisch schädigende Kreislaufsfolgen zu äussern. Dann kann allein durch die zunehmende diastolische Dehnbarkeit (Sinken der Dehnungscurve der isotonischen Minima) schon im Ganzrhythmus eine Geschwindigkeitszunahme des Blutstroms erzielt werden. Die Beobachtungsthatsache, dass am gefensterten Frosch in diesem Stadium der Vergiftung der Ventrikel sich ebenso vollständig contrahirt wie in der Norm, spricht a priori für die obige Auffassung, für die noch ganz allgemein geltend zu machen ist, dass der Organismus immer mit Ueberschuss arbeitet.

Der bei stärkeren Vergiftungen aus anderen Gründen (Erregbarkeitsabnahme) eintretende Halbrhythmus muss in seinen willkürlich herbeiführbaren Anfangsstadien keinen unbedingten fördernden Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit (und damit den Blutdruck) haben; einen be-

1) Auch dieser Werth, der ja einer isometrischen Zuckung entnommen ist, ist noch viel zu hoch. Ich fand in meinen Versuchen, dass im Allgemeinen schon von 5 cm H₂O Anfangsspannung ab kein Zuwachs der Ventrikelfüllung mehr erfolgt. — Jacobj maass während der Thätigkeit des Vorhofes noch geringere Druckwerthe. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44. 1900.)

2) Während der Erscheinung unter den pathologischen Kreislaufsbedingungen der Aortenstenose praktische Bedeutung zukommen könnte.

3) Die Beobachtung von Gottlieb und Magnus, dass am Säugethierherzen bei constanter Anfangsspannung (nicht Füllung) durch Digitalis die Maxima der isometrischen Einzelzuckungen wachsen, lässt sich vielleicht dafür geltend machen.

dingten aber dann, wenn das Pulsvolum einer Systole des Halbrhythmus grösser ist als das zweier im normalen Ganzrhythmus.

Bei dieser Betrachtung ist von der Gefässwirkung der Digitaliskörper abgesehen und vorausgesetzt, dass das Pulsvolum auch grösser werden kann, d. h. genügend Blut dem Herzen zuströmt.

Fig. 10.

In der beistehenden Fig. 10 habe ich versucht, die Aenderung der diastolischen Ventrikelfüllungen im Laufe einer continuirlich zunehmenden Vergiftung nach der Zeit darzustellen. Zunächst nehmen die diastolischen Füllungen gleicher Anfangsspannung unter die Norm ab, steigen dann auf abnorm hohe Werthe, deren Betrag durch den eintretenden Halbrhythmus plötzlich vergrößert wird, auch im Halbrhythmus ist die Tendenz zur Vergrößerung der Füllung noch zu bemerken; am unteren Umkehrpunkt der Curve setzt dann der Process ein, der sich als Schrumpfung äussert und mit dem systolischen Stillstand endigt.

Blutdruckversuche.

In zahlreichen Versuchen habe ich am Frosch das Verhalten des Blutdrucks, also die Aeusserung der Strömungsgeschwindigkeit, im Laufe von Vergiftungen untersucht, deren Ablauf ich aus den Versuchen am ausgeschnittenen Herzen beurtheilen konnte. Da es mir dabei auf den ganzen Verlauf der Vergiftung ankam, mussten sich die Versuche meist über mehrere Tage erstrecken, was bei Fröschen auf keine technischen Schwierigkeiten stösst.

Zur Technik will ich nur bemerken, dass das druckmessende Quecksilbermanometer mit dem linken Aortenaste communicirte: die Bewegungen des Quecksilbers wurden optisch vergrößert auf photographischem Wege registrirt. Da ich Gummi-manometer nicht tagelang gegen positiven Druck von 20–60 mm Hg dicht fand, musste ich auf diese sonst ja einwandsfreiere Druckmessung verzichten. Die Thiere waren bloss zur Präparation mit Aether narkotisirt und nicht curarisirt.

Das Resultat aller Versuche ist das, dass die Vergiftung mit Digitalisdosen, die gerade die Halbirung bringen, keinen negativen Einfluss

auf den Blutdruck äussert. Ein positiver Einfluss wurde oft im Ganzrhythmus nach der Vergiftung constatirt; über die Genese dieser inconstanten Blutdrucksteigerung lässt sich nichts Bestimmtes aussagen.

Ich lasse Angaben über einige Blutdruckversuche folgen.

Versuche mit absteigenden Giftdosen.

14. Januar 1905: 0,001 g Digitalin führt sehr rasch zur Halbierung und systolischem Stillstand. Blutdruck sinkt continuirlich.

14. Januar 1905: 0,00075 g Digitalin

	Blutdruck:	Druckschwankungen pro Systole:
5 Uhr 15 Min. Normal	35—30 ¹⁾	5
5 " 16 "	37—34	3
5 " 18 "	35—34	1
5 " 19 " Halbierung	28—20	8
5 " 22 " systol. Stillstand	25	—

Resultat: Vorübergehende Blutdrucksteigerung unter Verminderung des Abfalls während der Diastole. Die Halbierung unterbricht die Blutdrucksenkung nicht, der diastolische Abfall im Halbrhythmus ist sehr gross. Der verminderte Druckabfall von 5 Uhr 16 Min. bis 5 Uhr 18 Min. deutet auf Gefässwirkung. Tödliche Vergiftung.

14. Januar 05 Nachm.: 0,0005 Digitalin (tödliche Vergiftung)

	Blutdruck:	Diastol. Abfall:
6 Uhr 7 Min. Normal	22,5—17,5	5
0,0055 Digitalin		
6 Uhr 9 Min.	23—18	5
6 " 11 "	24—19	5
6 " 13 "	25—19	6

Resultat: Steigerung des Blutdrucks unter Constanz des diastolischen Abfalls vor Eintritt der Halbierung.

13. Januar 05: 0,00025 Digitalin (nicht tödliche Vergiftung)

	Blutdruck:	Diastol. Abfall:
5 Uhr 15 Min. Normal	13—10	3
5 " 16 " vergr.	15—12	3
5 " 18 "	18—13	5
5 " 19 "	21—15	6
5 " 20 "	23—17	6
6 " 05 "	21—14	7

Resultat: Steigerung des Blutdrucks unter Zunahme des diastolischen Abfalls. Keine Halbierung während der zweistündigen Beobachtung. Die Drucksteigerung geht vorüber.

1) d. h. im Momente der Systole des Ventrikels herrscht 35, der während der Diastole auf 30 mm Hg absinkt. Der Mitteldruck bleibt unberücksichtigt, da die Curven so eng geschrieben sind, dass der diastolische Abfall zeitlich sich nicht bestimmen lässt. Im Halbrhythmus liegt der Mitteldruck viel näher dem niedrigen Werthe der Druckschwankung.

15. Januar 05: 0,00025 g Digitalin

			Blutdruck: Diastol. Schwankung:	
Verg. 0,00025 g	11 Uhr 45 Min.	Normal	41—36	5
	11 Uhr 47 Min.		41—36	5
	11 „ 53 „		40—35	5
	12 „ 13 „		37—33	3
	12 „ 15 „		28—26	2
	12 „ 18 „	bis 12 Uhr 37 Min. Peristaltik und Halbirung mit allmählig wachsenden Drucken und diastolischen Abfällen.		
	12 „ 37 „	Halbirung	51—41	10
	6 „ 30 „		25—22	3

Resultat: Blutdrucksteigerung tritt erst nach der Halbirung auf unter Vergrößerung des diastolischen Abfalls. Das Thier wurde weitere 36 Stunden unter öfterer Blutdruckregistrirung controlirt, es athmete während der ganzen Versuchsdauer spontan. Das Herz arbeitete bis zum Ende der Beobachtung im halbirten Rhythmus. Der Druck schwankte während dieser Beobachtungsdauer zwischen 41 und 22. Bei Blutdruck 35 mm wurde der Versuch unterbrochen.

Auf Tafel XXI ist ein derartiger sehr lange dauernder Blutdruckversuch mitgetheilt, zu dem noch folgende Erläuterungen zu geben sind.

Die Curven laufen von links nach rechts, die Drucke wachsen von oben nach unten; die oberste Linie ist Druck = 0; Zeit = 5 Sec. (Tafel XXI).

1. Normalzustand. Frequenz 6 Pulse in 10 Sec. bei x Injection von 0,00025 g Digitalin in den Schenkellymphsack,
zwischen 1 und 2 fehlen 2 Minuten.
2. Etwa das Stadium der rein positiven Wirkung am Ventrikel, bei x bewegt sich das Thier. Frequenz dauernd 6 Pulse in 10 Sec. Druck sinkt allmählig, die Druckschwankungen nehmen an Differenzgrösse ab,
zwischen 2 und 3 drei Min. Pause.
3. Frequenz ungeändert. Blutdruck sinkt weiter,
zwischen 3 und 4 sechs Min. Pause.
4. Etwa Stadium der rein negativen Wirkung am Ventrikel (Füllungen wachsen; Drucke der isometrischen Zuckungen nehmen ab). Blutdruck sinkt weiter, Frequenz ungeändert, geringer diastolischer Abfall (Gefässwirkung?),
zwischen 4 und 5 sechs Min. Pause.
5. Kritischer Beginn der Halbirung, am Ventrikel Peristaltik.
6. u. 7. Fortdauernde Peristaltik,
zwischen 7 und 8 zwei Min. Pause.
8. Regulärer Halbrhythmus. Frequenz 3 Pulse in 10 Sec. Blutdrucksteigerung, starker diastolischer Abfall.
9. Nach 3 Stunden. Halbrhythmus besteht noch, langsamer diastolischer Druckabfall (Gefässwirkung?).
10. 8 Stunden nach Beginn des Versuchs.
11. 24 Stunden nach Beginn des Versuchs. Frequenz hat zugenommen. 4 Pulse in 10 Sec.
12. 36 Stunden nach Beginn des Versuchs.

13. 40 Stunden nach Beginn des Versuchs, von 12 ab weitere Frequenzzunahme auf 5 Pulse in 10 Sec. Versuch abgebrochen.

Die Erzwingung des Halbrhythmus durch Digitaliskörper ist für den Frosch jedenfalls ein ertragbarer Eingriff. In einer Beziehung lässt sich darum sogar ein günstiger Einfluss ableiten. Der arterielle Druckabfall im Halbrhythmus erreicht im Allgemeinen¹⁾ wesentlich tiefere Endwerthe als im Normalzustand, die Zuckung des Ventrikels wird demnach im Halbrhythmus mit höherer Unterstützung erfolgen als in der Norm.

Versuche von Gottlieb und Magnus am ausgeschnittenen Säugethierventrikel.

Die meisten Versuche einer wirklichen Analyse der Digitaliswirkung sind am Froschherzen gemacht, die verallgemeinernden Schlüsse unter der Voraussetzung gezogen, dass in der Wirkung der Stoffe auf Herzen anderer Thiere keine Wesensunterschiede vorhanden sind. Würden solche Wesensunterschiede vorhanden sein, so würden alle an Fröschen angestellten Untersuchungen nur einen an sich uninteressanten „Fall“ beleuchten, aber keine allgemeine Bedeutung haben. Das wäre um so bedauerlicher, als sich principielle Fragen doch am sichersten an dem technisch in weitesten Grenzen beherrschbaren Frosch bearbeiten lassen.

Gottlieb und Magnus haben nun eine Analyse der Digitaliswirkung am isolirten Säugethierventrikel ausgeführt und gefunden, dass bei constanter Anfangsspannung im Laufe der Digitalisvergiftung, und zwar während den Anfangsstadien derselben, die isotonischen und isometrischen Zuckungen höhere Werthe erreichen als vorher im Normalzustand, dabei ist die Frequenz nicht verlangsamt²⁾.

Also das Pulsvolum (und damit auch die Füllungen) gleicher Anfangsspannungen wächst im Laufe der Digitalisvergiftung; dies deckt sich mit den Angaben von Frank und mir bezüglich des Froschherzens (Sinken der Dehnungscurven der isotonischen Minima). Die Druckmaxima der isometrischen Zuckungen nehmen in G. u. M.' Versuchen gleichfalls zu; die zweite Erscheinung kann³⁾ als Folge der ersten aufgefasst werden, wenn man annimmt, dass die Dehnungscurve der isotonischen Minima sinkt, bevor (zeitlich) die der isometrischen Maxima noch Veränderungen (siehe oben, Seite 506) erleidet, dann herrscht bezüglich der isometrischen Maxima das Gesetz des Normalzustandes (O. Frank), dass sie nämlich mit wachsenden effectiven Füllungen⁴⁾ zunehmen. Da aber, wie gesagt,

1) In dem in Tafel XXI mitgetheilten Versuch ist dies nicht der Fall.

2) Eine Dehnungscurve im Frank'schen Sinne (also für alle Punkte der Relation: Anfangsspannung — Pulsvolum, resp. Pulsvolum-Druck) kann aus G. und M.'s Untersuchung nicht construiert werden. Aus technischen Gründen bezw. Hindernissen mussten sich G. und M., um im Frank'schen Sinne zu sprechen, begnügen, die Wanderung eines Punktes der im übrigen unbekannten Dehnungscurve im zeitlichen Verlaufe der Digitalisvergiftung zu verfolgen.

3) Die Ergebnisse der G. u. M.'schen Versuche bei isometrischer und isotonischer Anordnung sind nicht unmittelbar vergleichbar, da mit jedem Herzen jeweils nur eine Art der Thätigkeit untersucht werden konnte.

4) Aber nicht „Spannungen“ was vielleicht auch für den Normalzustand noch mehr präcisirt werden musste.

G. u. M.¹⁾ Versuche keine construierbaren Dehnungscurven liefern, lässt sich die Sache nicht entscheiden.

Es erscheint aber nach allem höchst wahrscheinlich, dass auch das Verhalten des Säugethierventrikels unter Digitaliswirkung sich dem allgemeinen, für das Froschherz durchgeführten Prinzipie unterordnet.

Der Halbrhythmus.

Die von mir¹⁾ gefundene Herabsetzung der Erregbarkeit des Ventrikels nach Digitalisvergiftung, ist eine Erscheinung für sich, die sich in ihren Folgen in den Gang der dynamischen Aeusserungen der Digitaliswirkung einschieben und hier mittelbar anscheinend neue Zustände schaffen kann. Ich habe schon in meiner ersten Mittheilung zu dem Thema die unmittelbaren Folgen der Halbierung für den Kreislauf discutirt und war sehr geneigt, in der Halbierung das Wesen der „Heilwirkung“ zu sehen. Da sich aber im Laufe dieser Untersuchung herausgestellt hat, dass sich schon mit Vergiftungen geringeren Grades eine Wirkung auf den Kreislauf erzielen lässt, die im Sinne der Strömungsgeschwindigkeit in den Arterien eine positive sein kann, verliert diese meine Auffassung an Bedeutung.

Neuerdings betont Brandenburg²⁾ diese Abnahme der Erregbarkeit stark, dagegen hat aber H. E. Hering's Schüler Pletnew³⁾ gezeigt, dass sie beim Warmblüter im Stadium des Ganzrhythmus nach der Digitalisvergiftung noch nicht nachzuweisen ist, einem Stadium, wo nach Gottlieb und Magnus (l. c.) sowie meinen vorliegenden Beobachtungen, schon eine dynamische Wirkung vorhanden ist. Ausserdem ist der Halbrhythmus zwar nicht für den Frosch (cf. meine Blutdruckversuche), wohl aber für den Warmblüter (Pletnew u. a.) ein toxisches Vergiftungsstadium, also wohl schwer als Unterlage der Heilwirkung zu gebrauchen.

Uebrigens scheint sich Brandenburg nicht darüber klar geworden zu sein, dass seine eigenen Untersuchungen sich auf das Stadium des Halbrhythmus beziehen, der nach seiner mehrfach geäusserten Ansicht eine „Absterbeerscheinung“ sein soll. Meine Blutdruckversuche am Frosch haben ergeben, dass der Halbrhythmus nach kurzer Zeit sich einstellt und dann Tage lang bestehen bleibt und sich registrieren lässt. Brandenburg zeigte, dass dasselbe zeitliche Verhältniss für die Erregbarkeitsabnahme besteht, welche ihrerseits nach meinen früheren Darlegungen zum Halbrhythmus führen muss.

In lange dauernden Versuchen braucht nun diese Frequenzverlangsamung nicht unbedingt und arithmetisch eine Halbierung zu sein.

Controllirt man die Pulszahl an gefensterten Fröschen, die zwischen der einzelnen Beobachtungen in ihren Töpfen gehalten werden, nach einer Vergiftung, die am präparirten Thiere im Blutdruckversuch sicher die Halbierung bringt, so beobachtet man nicht selten, dass im Vergleich zur

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmacolog. Bd. 45. S. 346.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 53. Band.

3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1904. 1. Bd. S. 80.

Normalfrequenz keine strenge Halbierung vorhanden ist, stets aber ist das Intervall zwischen den einzelnen Systolen beträchtlich vergrößert. Das Auftreten des Halbrhythmus ist nun eine nothwendige Consequenz des Vergiftungsgrades, erscheint er nicht arithmetisch genau, so wird der immerhin abnorme Zustand durch regulatorische Innervation corrigirt sein, wozu gerade das Digitalinherz im Halbrhythmus besonders befähigt ist [Böhm¹⁾, Brandenburg²⁾]. So dürfte sich erklären, dass in Brandenburg's Versuchen nicht immer der Halbrhythmus sich constatiren lässt. Es scheint mir also abermals, dass die Harmonie zwischen meinen und Brandenburg's thatsächlichen Ergebnissen eine erfreulich ausgedehnte ist.

Ich enthalte mich hier absichtlich jeder Speculation über den Mechanismus der Heilwirkung der Digitaliskörper, da die Hydrodynamik der Kreislaufanomalien, die durch Digitalis corrigirt werden sollen, noch nicht analysirt ist, wenn auch zugegeben werden muss, dass das Princip dieser Heilwirkung kein anderes sein kann, als die Herbeiführung einer auch im Normalzustand möglichen Kreislaufänderung.

1) Pflüger's Archiv. 1872. Bd. V. S. 164.

2) Engelmann's Archiv. 1904. Suppl. S. 213.

5

6

7

8

9

10

11

12

13