XLII.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität
in Prag.

Ueber experimentell erzeugten Pulsus alternans.

Von

Cand. med. **Emil Starkenstein.**

(Hierzu Tafel XIX.)

I. Einleitung.

In einer in unserem Laboratorium ausgeführten Arbeit hat Adler (1) auf die eigenartige physiologische Wirkung der Glyoxylsäure $\begin{pmatrix} \text{COH} \\ | \\ \text{COOH} \end{pmatrix}^1$ hingewiesen, sowie das Schicksal dieser Substanz im Thierkörper verfolgt. Bei dem Umstande, als ein Hauptsymptom der Glyoxylsäurewirkung, der Pulsus alternans, in gleicher Dauer und Regelmässigkeit bei keiner bisher bekannten Substanz auftritt, ferner der Pulsus alternans eine klinisch wichtige Herzstörung bedeutet, schien es gerechtfertigt: 1. die Bedingungen des Glyoxyl-alternans mit den bisher bekannten toxischen Alternansfällen in Beziehung zu bringen und die letzteren auf ihre Identität zu prüfen; 2. nach Antagonisten dieser Wirkung zu suchen, um speciell die klinisch meist verwendeten Herzmittel in ihrer Möglichkeit, den Pulsus alternans zu fördern oder zu hemmen, kennen zu lernen.

Als Pulsus alternans bezeichnete Traube (2) im Jahre 1872 „eine Aufeinanderfolge hoher und niedriger Pulse, die in der Art vor sich geht, dass regelmässig auf einen hohen ein niedriger Puls folgt und dass dieser niedrige Puls von dem nächstfolgenden hohen durch eine kürzere Pause geschieden ist als von dem hohen Pulse, der ihm vorhergeht“. In den darauffolgenden Jahren erschienen eine Reihe hierauf bezüglicher Publicationen. Ich erwähne die von Riegel (3), Fraentzel (4), Schreiber (5), Henoch u. a. m.

Während früher der Pulsus alternans mit dem Pulsus bigeminus identificirt wurde, zielten die neueren Untersuchungen gerade darauf

1) Das Präparat verdanken wir der chemischen Fabrik Kinzlberger & Co. in Prag.

hin, feste Grenzen zwischen den beiden Formen zu ziehen. Das Hauptgewicht wurde darauf gelegt, zu entscheiden, ob der kleinere Puls selbstständig oder eine Extrasystole ist, da Herzbigeminie durch Extrasystolen einen Pulsus alternans vortäuschen kann.

Diese Frage wurde zum ersten Mal von H. E. Hering (6) im Jahre 1902 aufgeworfen. Er nennt die durch Herzbigeminie entstandene Pulsform Pulsus pseudo-alternans. Im Jahre 1904 gelang es ihm durch Constatirung des Pulsus alternans am menschlichen Herzen den Nachweis zu führen, dass der am Säugthierherzen vorkommende Herzalternans auch eine in das Bereich der klinischen Beobachtungen fallende Herzunregelmässigkeit darstellt. [Vgl. Hering (7).] In dieser Richtung sind auch die Untersuchungen Rihl's (8) zu erwähnen, der echten Herzalternans bei fünf Patienten der Klinik (darunter vier Nephritiker) beobachtete.

Bezüglich der zeitlichen Folge von grossen und kleinen Pulsen trifft Hering zur Differenzirung von echtem Pulsus alternans und dem durch Herzbigeminie bedingten folgende Unterscheidung: „Ist der kleine Puls mit Beziehung auf den ihm vorausgehenden grossen Puls vorzeitig, dann handelt es sich um Herzbigeminie; ist der kleinere Puls rechtzeitig, dann kann Herzbigeminie vorliegen oder Herzalternans; ist der kleinere Puls nachzeitig, dann dürfte meistens Herzalternans vorhanden sein.“

Wenckebach (9) hingegen sieht als echten Pulsus alternans auch jene alternirenden Pulse an, bei denen der Unterschied der Periodendauer vor und nach der Systole immer nur sehr gering war, es sei denn, dass die kleine Welle etwas verfrüht oder etwas verspätet, oder vielleicht abwechselnd in der einen oder in der anderen Weise auftrat, bei denen ferner die schwachen Contractionen als Nicht-Extrasystolen nur schwache, sonst aber normale Herztöne zu hören gaben.

Auf Grund dieser Definition sucht Wenckebach für eine Reihe von in der Litteratur angeführten Alternansfällen den Nachweis zu erbringen, dass es sich dort thatsächlich um Herzalternans handelte, eine Auffassung, die jedoch in vielen Fällen mit der Hering'schen Definition im Widerspruch steht.

Die Verspätung der kleinen Pulswelle sieht Wenckebach wie auch Muskens (10) als eine Reizleitungsstörung an.

Die Erklärungsversuche für den Pulsus alternans stützen sich naturgemäss auch auf die im Thierexperiment über diese Pulsform gemachten Erfahrungen. In dieser Beziehung finden sich in den Curven zahlreicher experimentell-pathologischer Arbeiten über Giftwirkungen aller Art nur gelegentlich Pulsformen, die als Pulsus alternans gedeutet werden können. In den meisten dieser Arbeiten wird der Pulsus alternans aber bloss nebenbei erwähnt, ohne dass auf die Bedingungen seines Auftretens näher eingegangen würde. Von derartigen Arbeiten sind die von Hoffmann (11), Engelmann (12), Frank (13), Rünke (14), Magnus (15), Langendorf (16), Gross (17), Hedbom (18), Braun und Mager (19), Gottlieb (20), Götlin (21) zu erwähnen.

In den meisten dieser Fälle handelt es sich um vorübergehenden Pulsus alternans, der zu Beginn des Versuches am isolirten Herzen theils spontan auftrat, zum Theil erst durch Intoxicationen hervorgerufen wurde.

Da es aber nicht möglich war, constant mit demselben Agens Pulsus alternans zu erzeugen, so war auch nicht die Entscheidung zu treffen, welche Rolle das betreffende Gift dabei spiele. Nun besitzen wir aber, wie einleitend gesagt, in der Glyoxylsäure ein Mittel, mit dem es gelingt, bei Anwendung genügend concentrirter Lösungen¹⁾ constant lang andauernden Pulsus alternans zu erzeugen.

Als Beispiel hierfür siehe Curven I, II und III auf Tafel XIX. Curve III ist der Arbeit Adler's (1) S. 227 entnommen.

Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Ich verweise in Bezug auf weitere Einzelheiten auf die Curven in der Arbeit Adler's (l. c.), wo auch bereits der Nachweis erbracht ist, dass es sich hier um einen echten, der Hering'schen Definition entsprechenden Herzalternans handelt.

Von anderen Agentien, deren Injection der Literatur nach Pulsus alternans bedingt, sind vor allem die Körper der Digitalisreihe hervorzuheben.

Bereits in der ersten klinischen Arbeit über den Pulsus alternans schreibt Traube (2): „Die im Beginn der Epikrise gegebene Uebersicht des Falles muss uns in der Ueberzeugung bestärken, dass das Phänomen entschieden, wenigstens zum Theil ein Digitalisproduct war. Ich beobachtete das Phänomen während der dritten Periode der Krankheit, also in dem Zeitraume, wo der Patient nach dem Gebrauch einer grösseren Quantität der Digitalis in einen zufriedenstellenden Zustand gekommen war. . . . Mit der Abnahme der Digitaliswirkung begann auch der Pulsus alternans zu verschwinden. Es war zuletzt nur noch an den Carotiden wahrzunehmen.“ In der Folgezeit fanden diese Beobachtungen insofern theilweise Bestätigung, als es nicht gelang durch Digitalistherapie einen bestehenden Pulsus alternans zu beseitigen.

Wie erwähnt, zeigt es sich nun auch im Experiment, dass unter bestimmten Bedingungen Digitaliskörper der Anlass für das Entstehen des Pulsus alternans sein können. Braun und Mager (19) berichten zwar in ihren Arbeiten über Verschwinden des alternirenden Typus des unvergifteten Herzens nach Digitalis, doch scheint es sich hier nur um gelegentliches Aussetzen des Pulsus alternans gehandelt zu haben, da selbst nach eigener Beobachtung der Autoren einseitiges Alterniren bestehen blieb, ja sogar oft der Alternans erst nach Injection von Körpern der Digitalisreihe auftrat.

Nach diesen Erfahrungen war es nöthig, des Näheren zu untersuchen, ob nicht Digitalis und Glyoxylsäure in eine pharmakologische Gruppe gehören.

In Bezug auf den Warmblüter lässt sich schon a priori ein Moment anführen, das eine Differenz beider Stoffe beweist. Die Glyoxylsäure

1) Für eventuelle Nachuntersuchung sei hervorgehoben, dass sehr stark verdünnte Lösungen von Glyoxylsäure das in Rede stehende Phänomen nicht auftreten lassen.

bewirkt nach protrahirter Intoxication Blutdrucksenkung, Digitalis bekanntlich das Entgegengesetzte, wenigstens im Anfang und auf der Höhe ihrer Wirkung.

Seit den klassischen Versuchen von Schmiedeberg und Böhm gilt der Frosch als das entscheidende und meist herangezogene Versuchsthier für diese Substanzgruppe, daher habe ich zunächst den Vergleich der beiden Stoffe an dieser Thierart durchgeführt.

II. Froschversuche mit Glyoxylsäure. Differenzirung gegenüber den Körpern der Digitalisreihe an Kalt- und Warmblütern.

Der Verlauf der Glyoxylsäurevergiftung am Frosch gestaltet sich folgendermaassen: Injicirt man nach Blosslegung des Herzens einer *Rana temporaria* von circa 30 g 0,02 g glyoxylsaurer Natron in 0,5 ccm (entsprechend 0,016 g freier Säure) so beobachtet man bereits nach 10 Minuten eine unregelmässige Herzaction. Die Systolen werden immer kräftiger, die diastolische Dehnung des Ventrikels immer geringer und diese ist oft von einer zweiten Systole unterbrochen. Die Herzspitze bleibt bei fortschreitender Vergiftung blutleer, es entwickelt sich deutliche Herzperistaltik: „Wogen und Wühlen“. Nun tritt in vielen Fällen deutlich vernehmbare Gruppenbildung auf mit Verlängerung der Diastole. Das Herz schrumpft und bleibt schliesslich in Systole stehen, die Vorhöfe dagegen in Diastole. Die Vergiftungsdauer schwankt zwischen $\frac{1}{2}$ —1 Stunde.

An *Rana esculenta* kommen die Erscheinungen meist nicht so deutlich zum Ausdruck, doch ist der Endeffect der gleiche, wie bei *Rana temporaria*.

Lässt man ein Herz mit Hilfe der Engelmann'schen Suspensionsmethode schreiben, so kommt im Wesentlichen dasselbe zum Ausdruck, was bereits bei directer Beobachtung zu bemerken war: frühzeitige Gruppenbildung mit Herzpausen in Diastole, Plateaubildungen als Ausdruck der verlängerten Systole und Unterbrechung der Diastole durch eine rudimentäre Systole. (Taf. XIX, Curve IV und V.)

Bei dieser Methode wurde in keinem Falle Alterniren am Froschherz beobachtet, wohl aber konnte bei directer Beobachtung bisweilen ein Abwechseln von stärkeren und schwächeren Contractionen wahrgenommen werden. Dieser Umstand könnte darauf beruhen, dass die durch die Suspensionsmethode bedingte locale mechanische Dehnung des Ventrikels für das kleine Froschherz immerhin eine Schädigung bedeutet.

Vergleicht man die Wirkung der Glyoxylsäure auf das Froschherz mit der der Digitaliskörper, so ergibt sich zwischen beiden eine weitgehende Aehnlichkeit. Vor allem sind es die Endeffecte: der systolische Herzstillstand, dann das „Wogen und Wühlen“ und die Gruppenbildungen, die beiden gemeinsam sind.

Ein Unterschied zwischen beiden besteht jedoch darin, dass bei den Gruppenbildungen nach Strophantin die einer längeren Diastole folgende Systole meist bedeutend höher ist, als die vorhergehende. (Siehe Taf. XIX, Curve VI u. VII.)

Zum nähern Vergleich beider Stoffe bedurfte es noch genauer Untersuchung. Insbesondere war die Messung der Herzarbeit nöthig. Diese

wurde im Wesentlichen nach der von Dreser (22) angegebenen Methode durchgeführt, nur wurde statt der Doppelcanüle in die Aorta je eine einfache in die Aorta und Vena cava inferior unter Erhaltung der natürlichen Herzklappenfunction eingebunden.

Während nun mit diesem Verfahren eine bedeutende Vermehrung der Herzarbeit durch die Digitaliskörper nachgewiesen werden kann, tritt nach Glyoxylsäurevergiftung stets eine Abnahme ein.

Der Grund hierfür liegt wohl darin, dass bei der Digitaliswirkung neben der Verlängerung der Systole eine Verlängerung der diastolischen Dehnung besteht, wodurch es zur Vergrößerung des Pulsvolumens kommt. Nach Glyoxylsäurevergiftung dagegen kommt es meist nur zu einer zeitlichen Verlängerung der Systole ohne Zunahme ihrer Höhen und ohne entsprechende Zunahme der Diastolen. Dies ist auch aus den beigegeführten Curven zu ersehen.

Die pharmakologische Gleichwerthigkeit oder Verschiedenheit zweier Körper stützt sich ferner auf den Befund einer gegenseitigen Beeinflussung (Summierung oder Aufhebung der Wirkungen) sowie auf ihr gleichartiges Verhalten zu Antagonisten.

Körper der Digitalisreihe selbst als Antagonisten für die Wirkung der Glyoxylsäure zu verwenden, schien mit Rücksicht auf den gleichen Endeffect beider Substanzen ausgeschlossen.

In der That liessen sich auch die beiden Wirkungen summiren. Bei Fröschen, denen die kleinsten, eben als wirksam erprobten Dosen von Strophantin und Glyoxylsäure gemeinsam injicirt werden, erfolgt der Herzstillstand in Systole in viel rascherer Zeit als nach Injection des einen Stoffes allein.

Ueber antagonistische Wirkung in der Digitalisgruppe finden sich nur folgende Angaben: Einerseits kann Digitalis den Muskarinstillstand aufheben (Schmiedeberg) und den durch Chloralhydrat gesunkenen Blutdruck durch Pulsolumvergrößerung heben. [Williams (26).] Andererseits kann Delphinin dem systolischen Herzstillstand der Digitaliswirkung entgegenarbeiten [Boehm (23)] und Blausäure den nach Antiarin auftretenden systolischen Stillstand in einen diastolischen überführen [Hedbom (24)].

Antagonisten der Glyoxylsäure waren zunächst unter herzlähmenden Agentien zu vermuthen. In erster Linie habe ich das Chloralhydrat herangezogen.

Combinirt man die kleinsten ganz sicher wirksamen Dosen von Glyoxylsäure mit solchen von Chloralhydrat, so schlägt das Herz längere Zeit ungeschädigt fort und zeigt endlich eine verlangsamte Schlagfolge. Zum Auftreten der typischen Glyoxylsäureerscheinungen kommt es hierbei in keinem Falle. Injicirt man Chloralhydrat bei beginnender Glyoxylsäurewirkung, so tritt eine Hemmung derselben ein und es kommt allmählig zum Herzstillstand in Diastole.

Anders verhält sich das Chloralhydrat gegenüber dem Strophantin, das ich für diese Versuche als Vertreter der digitalisartig wirkenden Körper gewählt habe. — Meist tritt hier die Wirkung des Strophantins

ungeschwächt ein, in einigen Fällen scheint das Chloralhydrat sogar fördernd zu wirken.

Dies steht im Einklang mit den Erfahrungen Schmiedeberg's (25) und Williams' (26), dass der durch Chloralhydrat gesunkene Blutdruck durch Digitalis wieder in die Höhe getrieben werden kann. Somit besteht ein einseitiger functioneller Antagonismus zwischen Chloralhydrat und Glyoxylsäure zu Gunsten des ersteren, aber auch zwischen Chloralhydrat und Strophantin zu Gunsten des Letzteren: hier ist somit wieder ein wesentlicher Unterschied dieser beiden zur Digitalisgruppe gehörigen Stoffe gegeben.

Injectirt man einem Frosch in Verbindung mit Glyoxylsäure unter denselben Bedingungen wie früher statt Chloralhydrat Chinin. hydrochloricum, so zeigen sich ähnliche Erscheinungen wie vordem. Eine Zeit lang schlägt das Herz ungeschädigt, dann kommt es zur Verlangsamung der Schlagzahl, oft zum Herzstillstand in Diastole.

Aber auch dem Strophantin gegenüber überwiegt Chinin deutlich.

Chinin und Strophantin gleichzeitig injectirt bedingt ein zeitliches Hinausschieben des Eintrittes der Strophantinwirkung; ist die Schlagzahl eines Herzens durch Chinin herabgesetzt, so kann sie durch Strophantin wieder gehoben werden.

Bevor wir auf die aus diesen Versuchen sich ergebenden Schlüsse näher eingehen, möchte ich als Beleg noch einige kurze Auszüge aus den Versuchsprotokollen anführen. (Siehe Tabelle I u. II.) Das Gewicht der Versuchsthiere (*Rana temporaria*) betrug durchschnittlich 30 g.

Tabelle I.

Zeit	Normalversuch	Zeit	Antagonistischer Versuch
	I.		Ia.
11 ¹⁰	55 Herzschläge in einer Minute.	11 ⁸	12 Herzschläge in 10 Sec.
11 ¹⁴	Inject. 0,5 cem = 0,008 g Glyoxylsäure.	11 ¹⁰	Injection von 0,4 cem einer 5proc. Chloralhydratlösg. u. 0,5 cem = 0,008 g Glyoxylsäure.
11 ¹⁶	Kräftigere Systolen, schwache Diastolen.	11 ²⁰	12 Herzschläge in 10 Sec.
11 ²⁵	Beginnende Herzperistaltik.	11 ⁴⁰	8 Herzschläge in 10 Sec.
11 ⁴⁰	30 Herzschläge in einer Minute.	11 ⁵⁰	20 Herzschläge in 40 Sec., zunehmende Verlängerung der Diastolen.
12	Ventrikelstillstand in Systole.	12	15 Herzschläge in 40 Sec., Versuch abgebrochen.
	II.		IIa u. IIIa.
11 ¹⁰	10 Herzschläge in 10 Sec.	11 ⁴	10 Herzschläge in 10 Sec.
11 ¹²	Inject. 0,1 cem einer 0,1proc. Strophantinlösung.	11 ⁵	Injection von 0,1 cem einer 0,1proc. Strophantinlösung u. 0,4 cem einer 5 proc. Chloralhydratlösung.
11 ¹⁵	Herzperistaltik.	11 ¹⁵	Beginnende Herzperistaltik.
11 ²⁰	Ventrikelstillstand in Systole.	11 ²⁰	Herzstillstand in Systole.
	III.		
5 ¹⁸	33 Herzschläge in 30 Sec.		
5 ²⁰	Injection 0,4 cem einer 5proc. Chloralhydratlösung.		
5 ⁴⁵	7 Herzschläge in 30 Sec.		
6	Herzstillstand in Diastole.		

Tabelle II.

Zeit	Normalversuch	Zeit	Antagonistischer Versuch
	IV.		IVa.
6 ²⁰	10 Herzschläge in 10 Sec.	12 ¹⁰	24 Herzschläge in 20 Sec.
6 ²¹	Injection von 0,5 cem einer 1 proc. Lösung von Chinin. hydrochlor.	12 ¹²	Inj. von 0,008 g Glyoxylsäure.
		12 ²⁰	Kürzere Diastolen.
6 ²⁵	9 Herzschläge in 10 Sec.	12 ²⁵	Kleine Herzschläge, Diastolen kaum merklich.
6 ³⁵	10 Herzschläge in 20 Sec.		Auf eine Inj. v. 0,2 cem einer 1 proc. Lösung von Chinin. hydrochl. erfolgen einige kräftigere Herzschläge, Verlängerung d. Diastolen.
6 ⁴⁵	15 Herzschläge in einer Minute.		Schliessl. Herzstillstand in Diastole.
7	Herzstillstand in Diastole.		
	V.		Va.
6 ³⁴	10 Herzschläge in 10 Sec.		12 Herzschläge in 10 Sec.
6 ³⁵	Inject. von 0,1 cem einer 0,05 proc. Strophantinlösung.	6 ⁴⁰	Inject. von 0,1 cem einer 0,05 proc. Strophantinlösung u. 0,5 cem einer 1 proc. Chininlösung.
6 ⁵²	Beginnende Herzperistaltik.	6 ⁴⁵	Beginnende Herzperistaltik.
6 ⁵⁵	„Wogen und Wühlen“.	7 ¹⁴	Ventrikelstillstand in Systole.
7	Herzstillstand in Systole.	7 ⁴⁰	

Kalisalze wirken der Glyoxylsäure entgegen. Neutralisirt man die Glyoxylsäurelösung mit Kalium statt mit Natrium, so tritt die für die Glyoxylsäure charakteristische Wirkung zeitlich etwas später ein.

Atropin ändert, wie bereits Adler angeführt hat, an der Glyoxylsäurewirkung nichts. Ein durch Muskarin zum diastolischen Stillstand gebrachtes Herz kann durch Glyoxylsäure in systolischen Herzstillstand übergeführt werden.

Zur Blausäure verhält sich die Glyoxylsäure so wie das Antiarin. [Hedbom (35)]. Das durch die Blausäurewirkung in Diastole stillstehende Herz kann durch äussere Application von Glyoxylsäure in Systole übergeführt werden.

Für die Differenzirung der Angriffspunkte von Glyoxylsäure und Digitaliskörper kommen hier lediglich Chloralhydrat und Chinin in Betracht. Von früheren Arbeiten über die Herzwirkung des Chloralhydrats sind die von Boehme (27), Rhode (28), Harnack und Witkowski (29 und 30) und Hedbom (18) anzuführen. Die Untersuchungen der genannten Autoren führten zu dem Schluss, dass die Verlangsamung der Schlagfolge beim Froshherzen durch Chloralhydrat auf einer Schädigung, der Stillstand auf einem Erlöschen der Reizerzeugung beruht. Das Chloralhydrat wirkt also hauptsächlich lähmend auf die automatischen Bewegungscentren. Die Wirkung auf die Muskulatur kommt kaum in Betracht.

Chinin dagegen wirkt nach den Untersuchungen von Santesson (31), Hedbom (18) u. a. vorwiegend direct auf die Muskulatur.

Ausgehend von diesen Erfahrungen einerseits, von dem Verhalten dieser Körper zur Glyoxylsäure und von den von mir beobachteten antagonistischen Erscheinungen anderseits, kommen wir zu dem Schluss, dass am Froshherzen die Glyoxylsäure sowohl direct auf die Musculatur (nur

quantitativ bedeutend schwächer als die Digitaliskörper) als auch auf die automatischen Bewegungscentra erregend wirkt.

Es entspricht den Anschauungen über den Angriffspunkt des Chinins, dass seine muskellähmende Wirkung die schwächere muskelerregende der Glyoxylsäure und die Reizwirkung derselben auf die automatischen Bewegungscentren leicht überwindet, und dass auch die muskellähmende Wirkung des Chinins und die muskelerregende des Strophantins einander entgegenwirken.

Die bisher angeführten Versuche am Froschherzen zeigen, dass Glyoxylsäure- und Digitaliskörperwirkung zwar in eine pharmakologische Gruppe gehören, jedoch ihrem Verhalten zu Antagonisten und nach den Verhältnissen der Herzarbeit betrachtet keineswegs als gleichartig angesehen werden können.

Obwohl oben zur Differenzirung der beiden Körper am Warmblüter schon ein Moment, die Blutdrucksteigerung bei Strophantin angeführt wurde, so möchte ich noch eine Thatsache anführen, die den Gegensatz beider Stoffe bekräftigt, nämlich die Wirkung auf die Gefässe. Nach den Untersuchungen von F. Pick (32) zeigt die Messung der Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus den peripheren Gefässen zwar niemals im Anfang, wohl aber auf der Höhe der Digitalisvergiftung eine deutliche gefässverengernde Wirkung.

Dieselben Versuche, bei gleicher Methodik mit Glyoxylsäure durchgeführt, zeigten mir, dass weder im Anfangsstadium noch auf dem Höhepunkt der Vergiftung eine Gefässconstriction besteht.

Hier möchte ich anhangsweise noch auf den functionellen Gegensatz von Strophantin und Chinin zurückkommen. Die Froschversuche lassen einen Antagonismus beider Körper erkennen und legen die Vermuthung nahe, dass dieser sowohl bei der Digitalistherapie als auch bei Digitalisintoxication von Bedeutung sein könnte. Ich habe deshalb die entsprechenden Versuche am Warmblüter durchgeführt und zur Erläuterung derselben einige Kurven hier beigefügt.

Curve VIII auf Tafel XIX zeigt normale Carotispulse eines Kaninchens. Nach intravenöser Injection von 3 mal 0,3 ccm einer 0,05 proc. Strophantinlösung kam es zu Pulsunregelmässigkeiten, vorübergehend auch zu Pulsus alternans. Schliesslich wurden die Pulse bei zunehmender Blutdrucksenkung ganz klein. (Curve IX auf Tafel XIX.) In diesem Momente injicirte ich intravenös 0,5 ccm einer 0,5 proc. Lösung von Chinin. hydrochloricum. Curve X auf Tafel XIX ist die directe Fortsetzung von Curve IX und zeigt die geradezu plötzliche Wiederkehr normaler Pulse nach der Chininjection. Nach Injection von weiteren 0,5 ccm der Chininlösung wurden die Pulse ganz normal. (Curve XI auf Tafel XIX.) Interessant ist die anscheinend paradoxe Blutdrucksteigerung nach Chinin. Bei Multiplen der tödtlichen Dosis brachte Chinin keine Besserung mehr.

III. Besprechung der Ursachen des Pulsus alternans.

Wir haben bisher zwei Körper besprochen, die im Stande sind, theils dauernd, theils vorübergehend Pulsus alternans am Kaninchen und

Hund zu erzeugen. Ausserdem lehrt die Literatur, dass noch folgende Agentien Pulsus alternans auslösen können: Veratrin [Hedbom (18)], Natriumhydroxyd [Gross (17)]; ferner Erstickung (Hering), Durchströmung des Herzens mit Gasen [Magnus (15)], Cytolytisches Blut als Ernährungsflüssigkeit [Langendorf (16)], Erhöhung der Frequenz [Hoffmann (11) und Rihl (33)] und ausserdem oft noch die Isolirung des Herzens. Welcher Art die Veränderung sein könnte, die am isolirten Herzen in so vielen Fällen Pulsus alternans bedingt, will ich später noch erwähnen.

Wie lässt sich nun der Pulsus alternans erklären?

Auf Grund früherer Arbeiten Engelmann's, Hoffmann's und Frank's sagt Wenckebach (9): „Pulsus alternans ist die typische Allorhythmie des gestörten Contractionsvermögens“. Ist der Herzmuskel in seinem Contractionsvermögen herabgesetzt, so kann z. B. Frequenzänderung ein Alterniren auslösen.

Wenn wir die früher angeführten Fälle von Pulsus alternans genau untersuchen, so finden wir, dass thatsächlich alles dafür spricht, dass es sich um eine Folge von Contractilitätsstörung handelt. Bei den Alternansfällen von Engelmann, Hoffmann und Rihl wurde die Contractilitätsstörung dadurch erzielt, dass der Herzmuskel durch erhöhte Frequenz ermüdete und so in seinem Contractionsvermögen beeinträchtigt wurde. Eine derartige Ermüdung in Folge von Dauercontraction möchte ich auch bei den Stoffen der Digitalisreihe und der ihnen homolog wirkenden annehmen.

Eine Erklärung für die Wirkung des Antiarins und verallgemeinernd für die Körper der Digitalisreihe giebt Straub (34) in seinen interessanten Untersuchungen. Diese Körper veranlassen den Herzmuskel stärkere Contraktionen auszuführen. Es kommt zur Verlängerung der refractären Phase und schliesslich zur Verkleinerung der Systolenhöhe. In diesem Stadium sehen wir auch bei den Versuchen Straub's Alternans auftreten. (Siehe die Curven in seiner Arbeit.) Ebenso wirkt nun auch die Glyoxylsäure, ebenso das Veratrin. Wir haben es also hier mit positiv inotrop wirkenden Körpern zu thun, die vielleicht eben durch den stärkeren Reiz schliesslich partielle Ermüdung und damit Herabsetzung der Contractilität herbeiführen.

Man darf annehmen, dass bei der Isolirung des Herzens dasselbe irgend eine Reizung ähnlicher Art erfährt, die noch zu Beginn des Versuches vorübergehend Alternans bewirken kann.

Aus all dem Gesagten würde sich die Vorstellung ergeben, dass der Pulsus alternans die secundäre Folge vorausgehender Contractilitätsänderungen ist, die durch erhöhte Reizung erzielt werden. Um eine Reizung scheint es sich auch meistens bei den in der Literatur angegebenen Alternansfällen zu handeln. Dass die Stoffe der Digitalisgruppe keine directe lähmende Wirkung auf die Herzmusculatur ausüben, beweist wohl genügend der bekannte Schmiedeberg'sche Versuch, der eben zeigt, dass selbst das systolisch stillstehende Herz noch nicht gelähmt ist. Bei Stoffen, welche direct lähmend auf das Herz wirken, ist ein Alterniren der Herzthätigkeit niemals zu beobachten.

So führt alles zu der Annahme, dass der Pulsus alternans als Folgeerscheinung der durch vorhergehende Reizung bedingten Contractilitätsstörungen auftritt.

Wenn Gross (l. c.) berichtet, „dass der bei seinen Versuchen auftretende Pulsus alternans bemerkenswerther Weise in manchen Fällen trotz Einwirkung anregender Substanzen, die verstärkend wirken, wie CaCl_2 , NaHCO_3 nicht zum Verschwinden gebracht werden konnte“, so spricht das auch für obige Annahme.

Sprachen schon frühzeitige klinische Erfahrungen dafür, bei bestehendem Pulsus alternans die Verabreichung herzerregender Substanzen, wie die Digitalis zu vermeiden (Traube, l. c.), so konnten die durch das Experiment gewonnenen Erfahrungen diese Forderung nur stützen. Ist der Pulsus alternans thatsächlich eine Folge andauernder Reizung, so wäre er möglicherweise durch lähmende Agentien zu beheben. Nach meinen Erfahrungen am Frosch, welche zeigten, dass Glyoxylsäure-Strophantin einerseits, Chloralhydrat-Chinin anderseits Antagonisten sind, war dies auch für den Warmblüter wahrscheinlich.

Thatsächlich gelang es an chloralisirten Kaninchen auch bei Anwendung der dreifachen sonst wirksamen Dosen von Glyoxylsäure nicht, Pulsus alternans zu erzeugen. Dabei zeigte sich auch, dass eine bedeutend grössere Dosis erforderlich war, als beim nicht chloralisirten Thiere, um schädigende Wirkungen zu erzwingen. Bestehender Pulsus alternans ist durch intravenöse Injection von Chloralhydrat ebenfalls zu beseitigen.

Für die antagonistische Wirkung des Chinins spricht schon eine Erfahrung, die Hedbom (l. c.) mittheilt. Dieser fand, dass die am isolirten Herzen auftretenden Unregelmässigkeiten des Herzschlags zuweilen unter dem Einfluss des Chinins regularisirt wurden, und zwar schwanden nach der ersten Zuleitung von Chininblut die Alternirung, nach der zweiten die Gruppen. —

Am Kaninchen sieht man nach intravenöser Injection von Chininhydrochl. den durch Glyoxylsäure erzeugten Pulsus alternans thatsächlich schwinden. Dagegen kam es auch bei Kaninchen, denen zuerst Chinin und dann Glyoxylsäure injicirt wurde, zu alternirenden Pulsationen, wenn auch nicht mit der Constanz und von solch langer Dauer wie am normalen Thier. —

Aus vorstehenden Untersuchungen ergeben sich nun folgende Resultate:

Die Fähigkeit, Pulsus alternans auszulösen, ist keine, den Stoffen der Digitalisreihe allein zukommende Eigenschaft, sondern es kann diese Pulsform ebenso und constanter durch Glyoxylsäure, erzielt werden.

Der Pulsus alternans erscheint als eine Folgeerscheinung von Contractilitätsstörungen, die durch vorausgehende übermässige Erregung bedingt sind.

Unabhängig von allen Anschauungen über die letzte Ursache des Pulsus alternans stützen meine Erfahrungen die bereits angeführte Warnung vor Darreichung von Digitalispräparaten bei bestehendem Pulsus

alternans; es räth vielmehr diese Untersuchung zur Behandlung desselben mit Chinin und Chloralhydrat.

Ausserdem regen die vorstehenden Versuche dazu an, bei bestehender Intoxication mit Stoffen der Digitalisreihe, insbesondere bei Erscheinungen cumulativer Wirkung derselben und auf der Höhe der Vergiftung Chinin als Antagonisten zu verwenden.

Literatur.

1. Adler, Wirkung der Glyoxylsäure auf den Thierkörper. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. XII. S. 56.
2. Traube, Ein Fall von Pulsus bigeminus etc. Berliner klin. Wochenschr. 1872. No. 16. S. 185.
3. Riegl, Zur Lehre von der arhythmischen Herzthätigkeit. Archiv f. klinische Medicin. Bd. 18. 1876.
4. Fraentzl, Pulsus alternans bei einem grossen, im Verlauf eines acuten Gelenkrheumatismus entstandenen pericardialen Exsudat. Charité-Annalen. Berlin 1874.
5. Schreiber, Ueber den Pulsus alternans. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 7. 1877.
6. H. E. Hering, Ueber den Pulsus pseudoalternans. Prager med. Wochenschr. Bd. 27. 1902.
7. H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Aus den Verhandlungen des 23. Congresses f. innere Medicin in Wiesbaden 1906.
8. Rihl, Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. II. S. 83 ff.
9. Wenckebach, Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903. S. 102 ff.
10. Muskens, An paralysis of the action of the vagus nerve on the heart. Americ. Journal of Physiology. 1898. Vol. I. No. IV. Cit. nach Wenckebach.
11. Hoffmann, Ueber die Aenderung des Contractionsablaufes am Ventrikel und Vorhof des Froschherzens bei Frequenzänderung und im hypodynamen Zustand. Pflüger's Archiv. Bd. 84. 1901.
12. Engelman, Die Unabhängigkeit der inotropen Nervenwirkung von der Leitungsfähigkeit des Herzens für motorische Reize. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abth. 1902.
13. Frank, Die Wirkung der Digitalis auf das Herz. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München. II. 1897.
14. C. L. Rünke, De werking van Antiarine of het hart. Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde. 1902. Deel II. Cit. nach Wenckebach.
15. R. Magnus, Die Thätigkeit des überlebenden Säugethierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47. 1901.
16. Langendorf, Die angebliche Unfähigkeit des lackfarbenen Blutes, den Herzmuskel zu ernähren. Pflüger's Archiv. Bd. 93. 1903.
17. Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung für das isolirte Säugethierherz. Archiv f. die ges. Physiol. Bd. 99. S. 274.
18. Hedbom, Ueber die Einwirkung verschiedener Substanzen auf das Säugethierherz. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. VIII u. IX. 1898—99.
19. Braun und Mager, Die Digitaliswirkung auf das isolirte Säugethierherz. Sitzungsberichte der k. k. Acad. der Wissenschaften in Wien. Bd. CVIII. 1899.
20. Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verhandlungen des XIX. Congresses in Berlin 1896.

21. Götlin, Ueber die Bedingungen für die Activität des überlebenden Froschherzens. Skandin. Archiv f. Physiol. Bd. XII. 1902.
 22. Dreser, Ueber Herzarbeit. Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmacol. Bd. 24. S. 221.
 23. Boehm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Digitoxin und des Digitalin. Pflüger's Archiv. Bd. 5. S. 53.
 24. Hedbom, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Antiarins. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XVIII. S. 45.
 25. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmacologie. 5. Auflage. S. 276.
 26. Williams, Ueber die Ursachen der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XIII. S. 1.
 27. Boehme, Wirkung des Kamphers auf das Chloralherz. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. LII.
 28. Rhode, Wirkung des Chloralhydrats auf das Herz. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. LIV. S. 121.
 29. Harnack und Witkowski, Ueber die Beeinflussung der automatischen Froschherzcentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XI. S. 1.
 30. Harnack, Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunction. Archiv f. Physiologie. S. 415. 1904.
 31. Santesson, Wirkung des Chinins auf das Froschherz. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXII. S. 324.
 32. Friedel Pick, Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 399.
 33. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens. Zeitschrift f. experim. Pathologie u. Therapie. 1. Heft. 1904.
 34. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendirten Froschherzen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLV.
 35. Hedbom, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Antiarins. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLV.
-

Kurve I.

Glyoxylsäureabklingung
am Kaninchen.

Kurve II.

Kurve III.

Karotispulse eines Kaninchens
nach langsamer Infusion v. 10g glyoxyls Natrium in
20cc wässriger Lösung.

Karotispulse eines Kaninchens mit dem Hürthlenschen Manometer ver-
zeichnet. Druck - 104 mm Hg.

Fortsetzung von Kurve I. 1 Minute nach intravenöser Injektion von 0.1410g glyoxylsäure-
nem Natrium in 3cc Druck - 100 mm Hg.

Kurve IV.

Glyoxylsäure am
Frosch.

Suspendiertes Frostdiether. Normal.

Kurve V.

Fortsetzung von Kurve IV nach subcutaner Injektion von 0.02 g glyoxylsäurem Natrium.

Kurve VI.

Suspendiertes Frostdiether.

Kurve VII.

Fortsetzung von Kurve VI nach subcut. Injektion von 0.5ccm einer
0.1% Strophantinslösung.

Strophantidin am Frosch.

Kurve VIII.

Kurve IX.

Strophantidin-Chinin am Kaninchen.

Kurve X.

Kurve XI.

Karotispulse eines Normal-Kaninchens, mit
dem Hürthlenschen Manometer verzeichnet.

Fortsetzung von Kurve VIII nach intravenöser Injektion von 3mal 0.05ccm einer 0.05% Strophantinslösung.

Direkte Fortsetzung von Kurve IX nach Injektion
von 0.5ccm einer 0.5% Lösung von Chininhydrochlorid.

Fortsetzung von Kurve X nach weiterer Injektion der gleichen Chininmenge.