III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Pharmakologie der Wärmenarkose des Kaltblüterherzens.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

Von

Dr. Cäsar Amsler und Prof. Dr. Ernst P. Pick,

Assistenten am Institut.

(Mit 10 Kurven.)

Die Erscheinung, daß der Ventrikel des Froschherzens beim Erwärmen auf eine bestimmte Temperatur in völligen diastolischen Stillstand verfällt, um beim Abkühlen seine normale Tätigkeit wieder zu erlangen, ist dem Phänomen der Narkose so sehr ähnlich, daß man sie wohl ohne weiteres als Wärmenarkose des Herzens auffassen darf. Bereits Cl. Bernard (1) hat die durch Wärme am Froschmuskel erzeugte und durch Abkühlung reversible Nervenlähmung als durch Anästhesie bedingt gedeutet, und Hans Meyer (2) hat den beim Erwärmen des ganzen Frosches eintretenden schlafähnlichen Zustand, welcher durch Abkühlen des Tieres reversibel ist, als Wärmenarkose bezeichnet. Wiewohl seit den Untersuchungen von Schelske (3) und Cyon (4) in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts eine große Literatur über den Einfluß erhöhter Temperatur auf das Froschherz entstanden ist, liegen über die Ursache des in Frage stehenden Wärmestillstandes nicht viele Untersuchungen vor. So faßte Cyon, ausgehend von der Vorstellung, daß plötzliches Erwärmen des Herzens von 20 auf 40° C die nervösen Herzteile reize, den Wärmestillstand als Erregung der vagalen Hemmungsapparate auf. Da jedoch Aristow (5) dieselbe Erscheinung auch am atropinisierten Herzen beobachtete, nahm letzterer an, daß die erhöhte Temperatur die Kontraktionsfähigkeit des Muskels und die Tätigkeit der Nervenzellen des Herzens herabsetzt. Dieselbe Ansicht äußerten Ludwig und Luch-

singer (6), während Stewart (7) aus der Beobachtung, daß die ganglienfreie Herzspitze auf Erwärmen genau so reagiert, wie der ganze Ventrikel, den Schluß zog, daß der Wärmestillstand des Herzens bedingt ist nicht durch Lähmung der motorischen Ganglien, sondern durch Versagen der Muskulatur. Ide (8) nahm als Ursache eine reversible Änderung in der stofflichen Zusammensetzung des Herzmuskels an. Endlich hat Unger (9) beobachtet, daß an dem durch Stanniussche Ligatur zwischen dem Sinus und den Vorhöfen stillgestellten, auf eine bestimmte Temperatur erwärmten und im Bereich des Ventrikels elektrisch gereizten Herzen sich nur der Ventrikel auf den Reiz hin zusammenzog, die Vorhöfe aber in Ruhe verharrten (Unterbrechung der umgekehrten Reizleitung nach Engelmann). Daraus zog er den Schluß, daß der Wärmestillstand auf Schädigung des Reizleitungssystems beruht. Aus diesen Literaturangaben geht hervor, daß die Ursache des Wärmestillstandes von den verschiedenen Autoren ganz verschieden gedeutet, und die Schädigung fast aller Herzqualitäten für das Eintreten desselben verantwortlich gemacht worden ist. Unsere früheren Beobachtungen am lichtempfindlich gemachten Herzen (10) erbrachten den Beweis, daß das Reizleitungssystem für den Lichtschaden am empfindlichsten ist, und es schien uns daher nicht unmöglich, daß der durch Wärmenarkose erzeugte Ventrikelstillstand in erster Linie durch Aufhebung der atrioventrikulären Reizleitung bedingt ist, wie denn von den verschiedenen Herzqualitäten die Reizleitung durch Gifte überhaupt am leichtesten und daher zuerst geschädigt werden zu können scheint. Der Irreversibilität der Lichtschädigung und der völligen Reversibilität der Wärmenarkose kommt hierbei keine prinzipielle Bedeutung zu, da dieser Unterschied nur eine Folge verschiedener Dosierung ist.

Methodik.

Die Methodik unserer Versuche lehnt sich eng an die für unsere frühere Arbeit benützte Versuchsanordnung an und gestaltete sich folgendermaßen: Das nach Straub suspendierte und mit Sauerstoff versehene Froschherz (wir verwendeten fast nur Eskulentenherzen) erwärmten wir in der Weise, daß wir den das Herz umgebenden Wassermantel (s. die Abbildung in unserer eben erwähnten Mitteilung) durch eine Warmwasserschlange aus Glas heizten. Zugleich wurde die das Herz speisende Ringerlösung erwärmt, indem durch eine in die Trichterkanüle eingeführte U-förmig gebogene Glasröhre warmes Wasser floß. Beide Leitungen (Gummischläuche) wurden aus einem Ostwaldschen Warmwasserbad, dessen Inhalt konstant bei 80° C

gehalten war, gespeist. Der Wassermantel wurde fortwährend erwärmt, so daß die Temperatur der das Herz unmittelbar umgebenden Luft eine konstante Höhe von etwa 38°C aufwies. Zur Abkühlung der Ringerlösung diente ein Gefäß mit kaltem Wasser, welches mit der durch das U-Rohr führenden Leitung verbunden war. Sowohl die Temperatur der das Herz umgebenden Luft, wie der Nährlösung ließ sich durch Quetschschrauben leicht regulieren und wurde durch dauernd eingeführte Thermometer gemessen. Die Trichterkanüle und das die Luftwärme messende Thermometer waren in einem flachen Kork befestigt, der seinerseits den Raum innerhalb des Wärmemantels, in welchem das Herz hing, verschloß. Die Herzbewegungen wurden in üblicher Weise auf ein Kymographion übertragen.

Über die den Wärmestillstand auslösende Temperatur.

In der Regel entwickelt sich der Stillstand des Herzens derart, daß bei einer bestimmten Temperatur der Nährflüssigkeit, in unseren Fällen fast immer um 38°C herum, der Ventrikel in Diastole stillsteht, während Vorhöfe und Sinus noch mehr oder weniger regelmäßig weiterpulsieren. Hier und da kommt es jedoch vor, daß dabei das ganze Herz aussetzt. Diese Temperatur ist genau dieselbe, bei welcher die Wärmenarkose des ganzen Frosches eintritt. Die Angaben anderer Autoren, daß sich der Wärmestillstand schon bei niedrigerer, oder erst bei höherer Temperatur einstellt (Flatow 11 z. B. beobachtete das Einsetzen des Wärmeschocks zwischen 32 und 35°C , Ide und Aristow bei 50°C), sind durch die Versuchsanordnung begründet und entsprechen nicht den tatsächlichen Verhältnissen. Auffälligerweise liegen die von Straub (12) am glattemuskuligen Aplysienherzen festgestellten Schocktemperaturen über 40° . Stewart beobachtete bei der Schildkröte Ventrikelstillstand bei 49°C , während die Vorhöfe noch unverändert weiterschlugen.

Entwickelt sich der Wärmestillstand beinahe immer bei der angegebenen Temperatur, so braucht die Tätigkeit des Ventrikels beim Abkühlen nicht sofort unterhalb derselben wieder einzusetzen, sondern kann erst bei Temperaturgraden zurückkehren, bei denen ursprünglich noch gar keine wesentlichen Veränderungen der Herztätigkeit beobachtet wurden. Nach Schelske setzt die Herzfunktion erst wieder bei einer Temperatur von 14°C ein, eine Beobachtung, die auch von anderen gemacht worden ist. Zuweilen sahen auch wir, daß sich der Ventrikel erst bei niedrigeren Temperaturgraden wieder erholte. Zumeist jedoch setzte die regelmäßige Tätigkeit zwischen 30 und 35°C wieder ein.

Analyse des Wärmostillstandes.

1. Mechanische und elektrische Erregbarkeit des stillstehenden Ventrikels.

Das im folgenden angewandte Verfahren zur Analyse des Wärmostillstandes ist im allgemeinen dasselbe, wie wir es zur Analyse des Lichtschocks anwendeten. Die einfache Beobachtung lehrt, daß in den allermeisten Fällen, wie es auch Unger sah, während des Stillstandes des Ventrikels Sinus und Vorhöfe ihre regelmäßige Schlagfolge mehrminder beibehalten. Diese Erscheinung wies in Analogie zu unseren Erfahrungen am lichtgeschädigten Herzen von vornherein auf die vorzügliche Beteiligung des Reizleitungssystems an dem Ventrikelstillstand hin. Wie aus Kurve 1 ersichtlich ist, kann

Kurve 1. Bei *a* Eintreten des Ventrikels in den diastolischen Stillstand bei einer Temperatur von $38,5^{\circ}\text{C}$. *b* Mechanische, *c* und *d* elektrische Reizung des Ventrikels mit Öffnungsinduktionsstrom bei 5 cm Rollenabstand. Temperatur konstant $38,5^{\circ}\text{C}$.

der eben in Diastole eingetretene Ventrikel sowohl mechanisch, wie durch die schwächsten, das normale Herz eben noch beeinflussenden Öffnungsinduktionsschläge unverändert erregbar sein. Allerdings pflegt die Erregbarkeit des Muskels auf Induktionsströme und mechanische Reize ohne weitere Steigerung der Temperatur bald und allmählich abzunehmen (s. Kurve 2b). Daraus geht hervor, daß nach und nach die Schädigung von der Reizleitung auch auf die automatischen motorischen Ganglien des Ventrikels und dessen Muskulatur übergreift, ohne jedoch, was wichtig ist, die Reversibilität durch Abkühlen zu verlieren. Gerade Kurve 2b zeigt, daß ein bis zum Nichtansprechen auf elektrische Reize durch Wärme geschädigter Ventrikel schon beim Abkühlen auf Temperaturen, die noch keine regelmäßige Herztätigkeit auszulösen imstande sind, die elektrische Reizbarkeit völlig wieder erlangt. Daß die Erregbarkeit des stillstehenden Ventrikels nach nicht zu langer Dauer der Erwärmung noch ganz intakt sein kann, zeigt auch die Tatsache, daß ein einziger Induktionsschlag manchmal, bei stets

Kurve 2a. Bei $1 \times 38^\circ \text{C}$, Eintreten des Wärmestillstandes.

Kurve 2b. Kurz vor *a* Anlegen der Stannius'schen Ligatur zwischen Vorhöfen und Ventrikel. Bei *a* und *b* noch deutliche mechanische und elektrische Reizbarkeit bei 5 cm Rollenabstand. (Die mehr auseinanderstehenden Perioden bedeuten die mechanischen, die engen die elektrischen Reize.) Von *c* bis *f* Abnehmen der Reizbarkeit. Bei *g* spricht der Ventrikel weder auf mechanische, noch auf elektrische Reize mehr an. Temperatur konstant 38°C . *a'* bis *g'* Wiederherstellung der mechanischen und elektrischen Reizbarkeit schon bei Temperaturen, die zum Wiedereinsetzen der regulären Ventrikeltätigkeit noch nicht genügen. *a'' b''* Fast völlig normale Ventrikelfunktion auf Zusatz von 2 Tropfen Adrenalin 1:1000 unmittelbar nach der Reizung bei *g'*.

gleichbleibender Temperatur, minutenlang dauernde Perioden regelmäßiger Herzaktivität auszulösen vermag (s. Kurve 3).

2. Über den Wärmestillstand des Stanniusherzens.

Lehren die angeführten Befunde, nämlich die zumeist unveränderte Tätigkeit von Sinus und Vorhöfen bei stillstehendem Ventrikel und die meist unverminderte mechanische und elektrische Reizbarkeit der Kammer, daß die Reizerzeugung und die Ventrikelmuskulatur beim Einsetzen des Wärmeshocks noch so gut wie intakt geblieben sind, während die atrioventrikuläre Reizleitung durch Erwärmung unterbrochen wurde, so beweisen Versuche an Herzen, die nach Einsetzen des Ventrikellstillstandes durch Stanniussche Ligatur an der Atrioventrikulargrenze unterbunden worden waren, daß die autonomen motorischen Kammerzentren im Augenblick der eintretenden Schädigung funktionsfähig geblieben und durch Adrenalin, welches nach Gottlieb (13) hauptsächlich diese Apparate zu erregen vermag, wieder zu nahezu regelmäßiger Tätigkeit zu bringen sind (s. Kurve 2b).

3. Versuche, den Wärmestillstand durch Gifte zu beheben.

Bereits Schelske hatte beobachtet, daß die durch Wärme stillstehende Kammer des Froschherzens bei Vagusreizung wieder zum Schlagen gebracht werden kann, aber erst Stewart (14) hat in einwandfreier Weise gezeigt, daß bei sorgfältigst ausgeführter Vagusreizung der eben in den Wärmestillstand eingetretene Ventrikel für kürzere Zeit in mehr oder weniger regelmäßigen Gang zu setzen ist,

Kurve 3. Bei a 39°C , Wärmestillstand der Kammer. Bei b , c und d je ein Öffnungsinduktionsschlag bei 7 cm Rollenabstand. Temperatur bleibt unverändert hoch bei 39°C .

während Sinus und Vorhöfe infolge der Vagusreizung stillstehen, welches Spiel mehrfach wiederholt werden kann. Durch Untersuchungen von Rothberger und Winterberg (15) wissen wir, daß das Unterbleiben des vagalen Hemmungseffektes auf die Kammer bei faradischer Reizung des Vagus unter dem Einfluß der verschiedensten Gifte dadurch bedingt ist, daß bei eingetretener Reizleitungsunterbrechung durch diese Gifte die Kammerautomatie durch Reizung teilweise im Vagus verlaufender Acceleransfasern geweckt wird. Allerdings ist hier zu bemerken, daß Loewi (16) weder am Frosch, noch beim Kaninchen »im Stadium der Vaguslähmung« durch Muskarin und Pilocarpin Kammerautomatie hat hervorrufen können. Schon aus den Versuchen von Schelske und Stewart geht daher unseres Erachtens hervor, daß zur Zeit des begonnenen Wärmestillstandes der Kammer eine funktionelle Unterbrechung zwischen Vorhöfen und Ventrikel bei gleichzeitig erhaltener Reizbarkeit des automatischen motorischen Ventrikelapparates besteht. Es lag daher nahe, zu prüfen, inwieweit Gifte, welche vorwiegend auf die Kammerautomatie einwirken, das in Wärmekrise diastolisch stillstehende Herz wieder zum Schlagen zu bringen vermögen. Naturgemäß ist bei derartigen Versuchen darauf zu achten, daß einerseits die Muskulatur mechanisch und elektrisch erregbar, andererseits aber der Wärmestillstand doch so ausgeprägt ist, daß er nicht durch spontane Pulsationen, welche einen Effekt der angewandten Gifte vortäuschen könnten, gestört wird. Endlich mußte man sich am Ende jedes Versuches davon überzeugen, ob die Schädigung durch Abkühlung tatsächlich auch reversibel war. Wir prüften Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin, Spartein und Baryt.

a) Adrenalin.

Seit den Untersuchungen Gottliebs ist bekannt, daß das Adrenalin auf die automatischen motorischen Ventrikelzentren wirkt, und Rothberger und Winterberg (15) zeigten am Elektrokardiogramm des Hundeherzens, daß Adrenalin ähnlich wie Muskarin, Physostigmin, Digitalis und Strychnin in mehrminder ausgeprägter Weise die Kammerautomatie zu erregen vermag. Hierher gehört auch die Beobachtung von F. B. Hofmann (17), daß Adrenalin häufig den von den Vorhöfen abgetrennten Ventrikel des Froschherzens wieder zum Schlagen bringt. Es war daher zu erwarten, daß auch bei einsetzendem Wärmestillstand, falls die automatischen Ventrikelzentren dabei intakt sind, Adrenalin das stillstehende Herz zu einer mehrminder regelmäßigen Schlagfolge erwecken kann. Da dies jedoch von der jeweiligen Erregbarkeit der in Betracht kommenden nervösen Apparate abhängig

und eine scharfe Abgrenzung der Wärmeschädigung sehr schwer ist, so ist vom Adrenalin nicht in jedem Falle ein sicherer Effekt zu erwarten. Kurve 2b ($a''-b''$) zeigt, wie der elektrisch gut erregbare Ventrikel auf zwei Tropfen Adrenalin 1:1000 in nahezu regelmäßige automatische Schlagfolge zu versetzen ist. Einen ähnlichen Effekt weist Kurve 4 auf.

Kurve 4. Bei a 39°C , Wärmestillstand. b Mechanische, c elektrische Reizung (Induktionsöffnungsschläge bei 6 cm Rollenabstand). Unmittelbar danach 2 Tropfen Adrenalin 1:1000. d und e Mechanische Reize. Temperatur bisher 39°C . f Abkühlung. g 32°C .

b) Physostigmin.

Die Wirkung des Physostigmins auf den durch Wärme diastolisch stillgestellten Ventrikel ist der des Adrenalins ganz ähnlich (s. Kurve 5).

Kurve 5. a 38°C . Einsetzen des Ventrikelstillstandes. b Mechanische Reizung c Mehrere Induktionsöffnungsschläge bei 5 cm Rollenabstand. d 0,3 Physostigmin 1‰ . Temperatur konstant 38°C . Bei e Abkühlung. f 30°C .

Der Einfluß des Physostigmins auf das Herz wurde von Harnack und Witkowsky (18) durch Erregung der Muskelsubstanz erklärt. Es ist indessen wahrscheinlicher, daß die von uns am durch Wärme stillgestellten Ventrikel beobachtete teilweise Wiederherstellung seiner Funktion durch Physostigmin nicht sowohl durch Steigerung der Erregbarkeit der Muskulatur, als vielmehr durch Einwirkung auf die automatischen Kammerapparate erzielt wurde (vgl. Luchsinger 21).

c) Atropin.

Bekanntlich besteht neben der überwiegenden, den Herzhemmungsapparat lähmenden Atropinwirkung noch eine die motorischen automatischen Apparate des Ventrikels erregende, wie schon Untersuchungen von Boehm (19), Roßbach (20), Luchsinger (21), Langendorf (22) u. a. dargetan haben. So ließen sich z. B. Herzen, die durch Aconitin, Blausäure, Chinin usw., oder durch die Stanniusche Ligatur zum Stillstand gebracht worden waren, wieder, wenn auch nur für eine beschränkte Zeit, durch Atropin zum Schlagen bringen. Die Wirkung des Atropins auf die durch Erwärmung zum Stillstand gebrachte Kammer des Froschherzens geht hervor aus Kurve 6. Man sieht aus diesem Versuch, daß verdünnte Atropinlösungen imstande sind, den Wärmeshock durch Erregung der motorischen automatischen Ventrikelzentren bis zu einem gewissen Grad aufzuheben.

Kurve 6. a Wärmestillstand bei 38° C. b 0,2 Atropin. sult. 50/100. c Abkühlung.

d) Strophanthin und Spartein.

Es wurde bereits in zahlreichen älteren Untersuchungen (Knoll, Cushny, Brandenburg 23) darauf hingewiesen, daß verschiedene Digitalisglykoside die Fähigkeit besitzen, im Verlaufe der Vergiftung die Herzkammer unabhängig von den Vorhöfen zum Schlagen zu bringen. Rothberger und Winterberg (24) haben durch ausgedehnte Versuche an Hundeherzen mittels des Elektrokardiogramms gezeigt, daß das Strophanthin die Reizbildung in den automatischen Ventrikelzentren günstig beeinflussen kann, wenn auch schwächer, als die den Digitalisglykosiden in vielfacher Beziehung so analogen Bariumsalze. Es war daher anzunehmen, daß auch der in Wärmestillstand geratene Ventrikel des Froschherzens durch Strophanthin zu automatischer Tätigkeit angeregt würde. Die von uns mit Strophanthin ausgeführten Versuche lehren, daß in der Tat dieses Glykosid eine, wenn auch geringfügige Wirkung in diesem Sinne ausübt

(Kurve 7). Ganz ähnlich verhält es sich mit Spartein, von welchem allerdings viel größere Dosen nötig sind (vgl. Kurve 8).

Kurve 7. a Einsetzen des Wärmostillstandes bei 38° C. b Öffnungsinduktionsschläge bei 5 cm Rollenabstand. c Mechanischer Reiz. Bei d 0,2 Strophanthin 0,1%. e Abkühlung. Bei f 34° C.

Kurve 8. a 38,5° C. b Gruppe von Öffnungsinduktionsschlägen bei 7 cm Rollenabstand. c Mechanische Reize. Bei d 1 cem 1%iges Spartein. e Abkühlung. f 32° C.

e) Baryt.

Im Anschluß an anderweitige Untersuchungen über die Einwirkung von Barium auf das stillstehende Herz, welche A. Fröhlich gemeinsam mit dem einen von uns (P.) ausgeführt hat¹⁾, und die nach Analogie der Experimente von Rothberger und Winterberg (25) die ganz auffallende Empfindlichkeit der automatischen motorischen Kammerzentren für Bariumsalze aufs neue zeigen konnten, haben auch wir an den in Wärmenarkose stillstehenden Herzen untersucht, inwieweit Chlorbarium den Wärmeschock beheben kann. Rothberger und Winterberg fanden bereits nach intravenöser Injektion von 0,5 bis 1 cem einer 10%igen Chlorbariumlösung an Hunden die Entwicklung einer spontanen Kammerautomatie. In unseren Versuchen zeigte es sich, daß bereits Mengen von $\frac{1}{100000000}$ g Chlorbarium eine mehrminder regelmäßige automatische Ventrikeltätigkeit auslösen können (s. Kurve 9), ein Beweis, wie uns scheint, dafür, daß der Wärmostillstand zunächst die automatischen Kammerapparate und die Muskulatur intakt läßt und nur die Reizleitung schädigt. Daraus war zu folgern, daß die Darreichung von Baryt vor dem Wärmostillstand einen gewissen Schutz gegen diesen bilden würde, indem nach Versagen der Reizleitung die Kammerautomatie zur Entfaltung käme und sich

1) Erscheint in diesem Archiv.

Kurve 9. *a* Beginn des Stillstandes bei 39° C. *b* Mechanische und elektrische Reize (Öffnungsinduktionsschläge bei 6 cm Rollenabstand).
c 3 Tropfen BaCl₂ 1 : 10 000 000. Temperatur stets 39° C. Vor *d* Abkühlung. Bei *d* 35° C.

Kurve 10. Bei *a* 4 Tropfen BaCl₂ 1 : 100 000. Bei *b* 38,8° C. Temperatur fortwährend um 39° C.

trotz weiter bestehender Erwärmung eine mehrminder regelmäßige Herzfunktion einstellen würde. In den darauf gerichteten Versuchen (Kurve 10) ließ sich nachweisen, daß Temperaturen, die sonst den Wärmeschock auslösen, insofern ohne Einfluß sind, als nach Versagen der Reizleitung unmittelbar die Ventrikelautomatie einsetzt. In der angeführten Kurve ist ersichtlich, daß die auf den Ventrikel fortgeleitete Vorhofstätigkeit aussetzt, und an deren Stelle das unter Barytwirkung stehende Herz automatisch zu schlagen beginnt. Gleichzeitig sieht man eine von dieser, die automatischen Zentren anregenden Barytwirkung scheinbar unabhängige zweite auf die Muskulatur des Ventrikels, indem sich diese der Systole nähert. Hier sei noch daran erinnert, daß bereits Boehm (26) ein Versagen der Vagushemmung nach Einwirkung von Bariumsalzen beobachtet hat und auch sah, daß der Muskarinstillstand durch Baryt definitiv aufgehoben werden kann.

Die vorstehenden, mit Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin und Spartein, insbesondere aber mit Baryt durchgeführten Versuche lehren, daß der diastolische Wärmestillstand des Herzens den gesamten nervösen und muskulären Ventrikelapparat wenigstens in den ersten Stadien mehrweniger intakt läßt, so daß als Ursache des durch Wärmenarkose bedingten Herzstillstandes in Diastole in erster Linie eine Störung des atrioventrikulären Übergangssystems angenommen werden muß. Es liegt in der Natur der Wärmeschädigung, daß sie sich bei längerer Einwirkung (individuelle Verschiedenheiten der Herzen) nicht scharf auf die Reizleitung allein begrenzen läßt, sondern daß allmählich auch die automatischen motorischen Zentren und die Erregbarkeit der Ventrikelmuskulatur in Mitleidenschaft gezogen werden. Hier und da sieht man endlich, besonders bei Temporarien, daß auch die Reizerzeugung durch die Wärme geschädigt wird, so daß dann der ganze Herzmechanismus außer Funktion gesetzt ist. Hält sich jedoch die Schädigung innerhalb der für die Wärmenarkose gesetzten Grenzen, d. h. also zwischen 38 und 39,5° C, so gelingt es immer, sämtliche Herzfunktionen durch Abkühlen wieder herzustellen. Erster Angriffspunkt der Schädigung und Ursache des diastolischen Ventrikelstillstandes bleibt aber immer das Reizleitungssystem, welches den für die Erwärmung empfindlichsten Teil des Herzapparates darstellt. Die Analyse der Wärmenarkose zeigt zahlreiche Analogien zur Lichtschädigung des isolierten Froschherzens. Auch dort sehen wir den Lichtchock bedingt vor allem durch das Versagen des Überleitungsapparates. Der Hauptunterschied zwischen beiden Schädigungen ist der, daß es sich hier, dem Wesen der Narkose entsprechend, um eine völlig reversible Erscheinung handelt, während die Lichtschädigung so gut wie immer irreversibel bleibt.

Schlußsätze.

1. Der Wärmestillstand des Froschherzens charakterisiert sich durch das diastolische Aussetzen der Kammer, während Sinus und Vorhöfe noch weiterschlagen.
2. Die durch Wärme diastolisch stillgestellte Kammer des intakten sowohl, wie des nach Stannius an der Vorhofkammergrenze eingeschnürten Herzens, bleibt mechanisch und elektrisch erregbar.
3. Der von Schelske und Stewart beobachtete Reizerfolg an der durch Wärme stillgestellten Kammer bei faradischer Reizung des Vagus und Sympathikus beruht auf

Erregung der Kammerautomatie bei aufgehobener Reizleitung.

4. Die Kammerautomatie des durch Wärme stillgestellten Herzens kann in mäßigem Grade angeregt werden durch Adrenalin, Physostigmin, Atropin, Strophanthin und Spartein. In mächtiger Weise dagegen wirkt Baryt. Bereits Dosen von

$\frac{1}{100\,000\,000}$ g versetzen den Ventrikel in automatische, mehrminder regelmäßige Tätigkeit. Schon bei nur wenig größeren Dosen zeigt sich neben der Wirkung auf die automatischen Zentren die zur systolischen Kammerstellung führende tonische Wirkung auf die Muskulatur.

5. Es gelingt mitunter, durch vorherige Darreichung geringer Barytdosen den Wärmestillstand hintanzuhalten.

6. Man kann demnach den durch Temperaturerhöhung erzeugten diastolischen Stillstand des isolierten Froschherzens im wesentlichen als Wärmenarkose des atrioventrikulären Reizleitungssystems auffassen.

Literatur.

1. Cl. Bernard, zitiert nach Richet, Dict. de physiologie, III., S. 237 und 253. — 2. H. H. Meyer, Über die Beziehung zwischen den Lipoiden und pharmakologischer Wirkung. Münch. medicin. Wochenschrift Nr. 31, S. 1577, 1909. — 3. Schelske, Über die Veränderungen der Erregbarkeit durch die Wärme. Heidelberg 1860. — 4. Cyon, Über den Einfluß der Temperaturveränderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge. Ludwigs Arbeiten S. 256 ff., 1886. — 5. Aristow, Einfluß plötzlichen Temperaturwechsels auf das Herz usw. Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. S. 198, 1879. — 6. Ludwig und Luchsinger, Die Wirksamkeit des Nervus vagus als Funktion der Temperatur. Pflügers Arch. Bd. 25, S. 211. — 7. Stewart, The influence of temperature on the heart etc. Journ. of physiology, XIII., S. 59. — 8. Ide, Wie erklärt sich der Stillstand des übererwärmten Herzens? Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. S. 243, 1892. — 9. Unger, Über den Wärmestillstand des Froschherzens. Pflügers Arch. Bd. 149, S. 364. — 10. Amsler und Pick, Pharmakologische Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoreszenzlichtes am isolierten Froschherzen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 82, S. 85. — 11. Flatow, Über den Einfluß der Temperatur auf die Tätigkeit des Froschherzens. Ebenda Bd. 30, S. 363. — 12. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Pflügers Arch. Bd. 86, S. 524. — 13. Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 99. — 14. Stewart, Einfluß der Herztemperatur auf die Tätigkeit der Hemmungsnerven des Herzens. Zeitschr. f. Biol. Bd. 59, S. 531. — 15. Rothberger und Winterberg, Über scheinbare Vaguslähmung bei Muskarin, Physostigmin und anderen Giften, sowie bei intrakardialer Drucksteigerung. Pflügers Arch. Bd. 132, S. 233. Ferner: Dieselben, Ebenda Bd. 135, S. 559. — 16. Loewi, O., Unter-

suchungen zur Physiologie und Pharmakologie des Herzvagus. III. Mitteilung: Vaguserregbarkeit und Vagusgifte. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 70, S. 351. — 17. Hofmann und Holzinger, Über den Einfluß von Extrasystolen auf die Rhythmik spontan schlagender Herzteile. Zeitschr. f. Biol. Bd. 57, S. 313. — 18. Harnack und Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über Physostigmin und Calabarin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 5, S. 401. — 19. Boehm, Studien über Herzgifte S. 31, 1871. — 20. Roßbach und Papilsky, Pharmakologische Untersuchungen Bd. 2, S. 129. — 21. Luchsinger, Eine toxikologische Versuchsreihe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 14, S. 370. — 22. Langendorff, O., Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. Du Bois-Reymonds Arch. f. Phys. 1884, Supplementband. Siehe auch Harnack und Hafemann, Pharmakologische Studien am isolierten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und des Kupfers. Dasselbst auch die ältere Literatur. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 17, S. 145. — 23. Knoll, Cushny, Brandenburg, zitiert nach Rothberger und Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 150, S. 218. — 23. Rothberger und Winterberg, Über den Einfluß von Strophanthin auf die Reizbildungstätigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Ebenda Bd. 150, S. 217. — 25. Dieselben, Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung (ein Beitrag zur Herzwirkung von Barium und Kalzium). Ebenda Bd. 142, S. 461. — 26. Boehm, Über die Wirkung von Barytsalzen auf den Tierkörper usw. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 3, S. 216.