(Aus den pharmak. Instituten der Universitäten Leipzig und Marburg a. L.)

Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen bei erhaltenem Kreislauf, bes. über die Natur des Tetanus des Herzens im Muskarinzustand und die der negativ ino- tropen Wirkung auf die Herzmuskelzuckung.

Von

Dr. phil. **Richard Rhodius** und Prof. Dr. **Walther Straub**.

(Mit 2 Textfiguren und Tafeln III und IV.)

Inhalt.

	Seite
1. Methode und Vermutungen über den möglichen chemischen Mechanismus der Muskarinwirkung	493
2. Die Vergiftungserscheinungen. Aufstellung der möglichen Typen des Vergiftungsverlaufes	495
3. Das Verhalten der einzelnen Herzabteilungen im Laufe der Vergiftung nach Feststellungen am Kardiogramm.	498
4. Die Reizbarkeit des Ventrikelmuskels während der Muskarinwirkung. .	499
5. Der Muskarinzustand und seine komplexe Natur. Die Tetanisierbarkeit des Ventrikelmuskels und die Treppennatur des Tetanus	501
6. Die Unhaltbarkeit der Vagustheorie der Muskarinwirkung bezüglich der negativ inotropen Muskarinwirkung	505

Die meisten der über die Muskarinwirkung am Herzen vorliegenden, äusserst zahlreichen Untersuchungen stützen sich auf Beobachtung der Frequenz der Schlagfolge am freigelegten Herzen oder gelegentliche graphische Registrierungen der Druckpulse des Ventrikels im Verlaufe einer Vergiftung am sog. Williams'schen Apparate, zwei Methoden, die nach dem heutigen Stande der Physiologie des Herzens nicht mehr ausreichen, um Unterlagen für eine genügende Vorstellung vom Wesen der Muskarinwirkung überhaupt zu liefern. Das über die Muskarinwirkung am Herzen von den verschiedenen Autoren geförderte Tatsachenmaterial ist denn auch

so vielseitig, dass es nur schwer unter einheitliche Gesichtspunkte gebracht werden kann.

Da die allgemeine Physiologie des Herzens fast ausschliesslich auf Messung der Frequenz des Herzschlages und der Änderungen der Längenausdehnung des Muskelementes sich stützt, ergab sich die Notwendigkeit, die Kardiogramme des Herzens unter verschiedenen Stadien der Muskarinwirkung auf ihre Abweichungen vom Normal-kardiogramme zu prüfen.

Soweit uns bekannt, haben bisher bloss Cushny¹⁾ und Walther²⁾ unter Benutzung der Gaskell'schen resp. Engelmann'schen methodischen Prinzipien unter Bedingungen gearbeitet, die im Sinne der allgemeinen Physiologie des Herzens unter der Muskarinwirkung Resultate haben geben können.

Die Untersuchungen der gen. Autoren sind am Ventrikel des ausgeschnittenen Herzens angestellt, die Vergiftung wurde durch lokale Applikation des Giftes bewerkstelligt.

Wir haben es für erforderlich gehalten, dass zunächst der Verlauf der Vergiftung bei natürlicher Verteilung des Giftes auf dem Wege der Resorption unter beständiger graphischer Registrierung der Kardiogramme verfolgt wird, und zu diesem Zweck die vorliegende Untersuchung unternommen. Dabei hat sich herausgestellt, dass auf diese Weise neue Einblicke in das Wesen der Muskarinwirkung gewonnen werden können, die manche durch blosses Frequenzbeobachtung schwer verständliche Erscheinungen aufzulösen vermögen.

Methode.

Um ein klares Bild über die Entwicklung und den Verlauf der Vergiftung zu bekommen, registrierten wir auf der Schleife eines Kymographions während der ganzen Versuchsdauer die Herz-tätigkeit.

Die Kardiogramme wurden nach Engelmann's Anordnung von der Herzspitze aus verzeichnet. Zur Immobilisierung des Versuchstieres trennten wir ohne Blutverlust mit einer Nadel in der Höhe der ersten Halswirbel das Gehirn vom Rückenmark. Hält man so vorbereitete Tiere dauernd in Rückenlage, was ja die Versuchsbedingungen ohnehin mit sich bringen, so bleiben sie während des

1) A. R. Cushny, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31 S. 432. 1893.

2) A. Walther, Pflüger's Arch. Bd. 78 S. 597. 1899.

ganzen Versuches so ruhig, dass eigentlich kaum eine Fesselung mehr nötig ist.

Wir kamen auf diese Art der „Narkose“, nachdem wir zu unserem Schaden erfahren hatten, dass alle sonstigen Beruhigungsmittel unseren Zweck a priori vereitelten, ganz besonders aber Äther oder Curarin selbst nach stärksten in den Lymphsack injizierten Dosen von Muskarin¹⁾ gar keine oder höchstens minimale Muskarinerscheinungen auftreten liessen.

Wir haben diese merkwürdigen Erscheinungen, da sie in dem Wesen der Muskarinwirkung motiviert sein müssen, mit spezieller Aufmerksamkeit verfolgt und müssen ihrer, bevor wir weiter gehen, eine kurze Erwähnung tun.

Wir fanden, dass die typische Muskarinwirkung schon dann am Herzen nicht mehr auftritt, wenn man Dosen Curarin oder Äther gibt, die die Reflexe noch nicht völlig aufheben. Ferner gelingt es nicht selten, eine eben aufgetretene Muskarinwirkung durch rasche Ätherinhalation zum Verschwinden zu bringen, d. h. das Herz pulsiert unter solchen Umständen trotz Muskarin ungeschwächt weiter. Da in solchen Fällen die lokale Applikation von Muskarin aufs Herz noch von Erfolg war, kann man nur annehmen, dass das Nichtzustandekommen der Wirkung unter den obigen Bedingungen durch Änderung der Resorption, d. h. der Resorptionsgeschwindigkeit verursacht sein muss.

Legte man der Muskarinvergiftung denselben chemischen Verteilungsmechanismus zugrunde, wie es von dem einen von uns²⁾ für einige andere Alkaloide ermittelt wurde, dass nämlich die Alkaloide im spezifisch affizierbaren Organe gespeichert werden, und das Maximum der Speicherung mit dem Maximum der Wirkung zusammenfällt, so wäre für den Fall der Muskarinvergiftung bei verminderter Resorption nicht verständlich, warum dieses Maximum anscheinend überhaupt nicht erreicht wird.

Injiziert man subkutan einem Frosch, der in dem oben beschriebenen Zustande der Behinderung des Eintretens der Muskarinwirkung durch Ätherisierung sich befindet, oder selbst einem, dessen

1) Wir benutzten zuerst ein durch Oxydation von Baumwollsamencholin dargestelltes Muskarin, einige Versuche sind mit alkoholischem Fliegenpilzextrakt angestellt, ohne indes Unterschiede zu zeigen.

2) Straub, *Archivio di Fisiologia* vol. 1 p. 55. 1903, und Pflüger's Arch. Bd. 98 S. 233. 1903.

Kreislauf gerade durch eine Muskarinwirkung stark geschädigt ist, eine Grenzdosis Strychnin¹⁾, so treten die typischen Strychninkrämpfe nur vielleicht später auf, als sie es ohne diese Eingriffe tun würden. Es besteht also im Falle, in dem die Muskarinwirkung ausbleibt, noch eine genügende Intensität der Resorption für ein anderes Alkaloid. Daraus folgt aber, dass zum Zustandekommen der Muskarinwirkung offenbar ein gewisser optimaler Grad der Resorptionsgeschwindigkeit gehört.

Damit steht auch die von uns gemachte Beobachtungstatsache im Einklang, dass im allgemeinen die gleiche Dosis und Konzentration Muskarin von grosser Oberfläche (Bauchlymphsack) resorbiert, sicherer wirkt als von kleinerer (Schenkellymphsack). Auch die Feststellung von M. Löwit²⁾, dass es nicht möglich ist, eine anscheinend schwache Muskarinwirkung durch neuerliche Injektion selbst extrem grosser Dosen des Giftes zur starken zu machen, konnten wir noch dahin erweitern, dass die fraktionierte Beibringung einer im ganzen wirksamen Muskarindosis meistens keinerlei Effekt äussert.

Die oben erwähnte Tatsache, dass die Narkose eine schon eingetretene Wirkung vernichtet, sowie die, dass es nicht selten gelingt, eine eben eingetretene Muskarinwirkung durch rasches Verblutenlassen des Tieres zu beheben, scheinen dem Alkaloid überhaupt einen ganz abweichenden Mechanismus seiner Wirkungsäusserung zuzuschreiben, auf den wir uns aber diesmal nicht weiter einlassen wollen.

Wir haben also festgestellt, dass der Eintritt der Muskarinwirkung an ein gewisses Optimum der Resorptionsgeschwindigkeit geknüpft ist.

Diese steht aber ausserhalb der beherrschbaren Versuchsbedingungen, woraus bedauerlicherweise für unsere Untersuchung folgen musste, dass wir die beobachteten Wirkungen in keine graduelle Relation zur angewandten Giftmenge bringen durften. Wir haben denn auch auf die Dosierung verzichtet und benennen im folgenden stark oder schwach eine Vergiftung, die lange oder kurze Zeit Symptome äussert.

Die Vergiftungserscheinungen³⁾.

Der offenbar niedrigste Grad der Vergiftung ist der durch die Fig. 13 auf Taf. III repräsentierte, bei dem es sich bloss um den

1) Am Muskarinfrosch natürlich an dieselbe Stelle, an der vorher das Muskarin injiziert wurde.

2) Löwit, Pflüger's Arch. Bd. 28 S. 319. 1881.

3) Es ist uns wohlbekannt, dass manche der im folgenden zu beschreibenden Beobachtungen schon von andern Untersuchern gemacht wurden; wir haben das nicht immer speziell erörtert, da es uns hier auf den Zusammenhang der Erscheinungen im ganzen Verlauf der Vergiftung ankam.

periodischen Ausfall von einzelnen Systolen handelt. Die Erscheinung verschwindet in der Weise, dass der Ausfall immer seltener und seltener wird. Das ganze Phänomen entsteht und vergeht sehr rasch.

Die höheren Grade der Vergiftung, die sich manchmal (z. B. in Fig. 1 *b* auf Taf. III) an ein solches Stadium leichtester Wirkung anschliessen, äussern sich durch allmählich zunehmende Rhythmusverlangsamung (Fig. 1 Taf. III *c, d, e*) bis zu einem gewissen Maximum. Die Erholung dauert im allgemeinen länger als das Eintreten der Vergiftung.

Die Zunahme der Schlagfrequenz während der Erholung ist selten eine so regelmässige (Fig. 2 Taf. III *f, g, h, i*) wie die Abnahme beim Eintreten der Vergiftung, nicht selten treten Erscheinungen zutage wie die in Fig. 1 Taf. III *f* mitgeteilten, dass nämlich die noch sehr verlangsamte Frequenz ganz plötzlich durch einen raschen Rhythmus für einige Zeit unterbrochen wird.

Es ist ersichtlich, dass sich die Vergiftung leichtesten Grades von der eben beschriebenen stärkeren hinsichtlich der verzeichneten Erscheinungen und graduell unterscheidet.

Nicht immer ist auf der Höhe der Vergiftung, wie im zitierten Beispiel, die Schlagfolge rhythmisch. In Fällen besonders starker Frequenzbeeinflussung herrscht dann meistens Arrhythmus, nicht selten auch Gruppenbildung (Taf. III Fig. 2 *c, d, e*). Wir konnten niemals beobachten, dass sich auf diese Weise ein völliger Stillstand etablierte, immer handelte es sich um Verlangsamung der Frequenz. Bei der blossen Beobachtung der Schlagfolge ohne graphische Registrierung kommt man allerdings nicht selten zu viel höheren Graden der Verlangsamung [etwa Intervalle von 5—10 Minuten Dauer]¹⁾, trotzdem kann es sich auch hier prinzipiell um nichts anderes handeln als um Frequenzverlangsamung. Man sollte demnach konsequenterweise nicht von diastolischem Stillstand²⁾, sondern von mehr oder weniger starker Verlangsamung der Frequenz sprechen, die von Muskarin hervorgebracht wird.

Die Abnahme der Höhen der Systolen geht in weiten Grenzen parallel der Frequenzabnahme (Taf. III Fig. 1 *c, d*, Taf. III Fig. 2 *d, e, f*);

1) Siehe z. B. bei Harmsen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50 Tabelle auf S. 382 u. 383. 1903.

2) Gar keinen Sinn hat der Ausdruck: „absoluter Stillstand von x Stunden“, dem man nicht selten in der Literatur begegnet.

während der Erholung wachsen dann die Zuckungshöhen wieder mit den Frequenzen (Taf. III Fig. 1 *e, f* und Fig. 2 *g, h*). Die beiden Erscheinungen können indes doch nur mittelbar miteinander verbunden sein, denn es kommt nicht selten vor, dass die Zuckungshöhen bei bestehender Frequenzverlangsamung sogar grösser werden (Taf. III Fig. 2 *b, c*).

Wir beobachteten aber auch sichere Fälle, in denen unter nachgewiesener Muskarineinwirkung¹⁾ keine Änderung der Frequenz, aber fortschreitende Abnahme der Hubhöhen zur Registrierung kam.

Die Änderungen positiver oder negativer Natur, die die Phänomene der Herztätigkeit — Rhythmus und Hubhöhe — unter der Muskarinwirkung erleiden, sind ersichtlich in recht mannigfacher Weise zu beobachten. Die Durchsicht unseres Versuchsmaterials ergab uns, dass von allen a priori möglichen Kombinationen nur drei realisiert werden. Von diesen drei kann — statistisch — nur eine als die Regel, die anderen als Seltenheiten gelten. Die drei vorkommenden Kombinationen von positiver, negativer oder fehlender Beeinflussung von Frequenz oder Hubhöhe sind die folgenden:

1. Verlangsamung der Schlagfolge und gleichzeitig dauernde Verminderung der Hubhöhen (Regel);
2. Verlangsamung der Schlagfolge unter Vergrößerung der Hubhöhen (kommt zuweilen im Anfang einer später nach Typus 1 verlaufenden Vergiftung vor);
3. Konstanz der Schlagfolge und kontinuierliche Verminderung der Hubhöhen (selten).

Die Kombinationen: Beschleunigung der Frequenz unter Konstanz, Vergrößerung oder Verkleinerung der Hubhöhen, sowie Konstanz der Frequenz unter Vergrößerung der Hubhöhen kommen nach unseren Feststellungen nicht vor.

Aus den drei realisierten Möglichkeiten geht hervor, dass das Muskarin bei seiner Wirkung am Herzen nur an zwei Prozessen der normalen Herztätigkeit seine Wirkung äussert, dem der Erzeugung der Kontraktionsreize und dem des Reizerfolgs, der Kontraktion.

Zur weiteren Erklärung des Falles 2 (Erhöhung der Zuckung unter Verlangsamung der Frequenz) ist an das Gesetz des normalen Herzmuskels zu erinnern, dass innerhalb eines gewissen Optimums dem langsamen Rhythmus höhere Zuckungen zukommen als dem

1) Nachgewiesen durch das Verhalten nach Atropinisierung.

frequenteren. Wir werden also im Falle 2 keine positive Beeinflussung des Kontraktionsprozesses und negative der Frequenz, sondern eine isoliert negative der Frequenz der Herzreize zu erblicken haben. Daraus folgt dann, dass das Muskarin seine beiden Wirkungen isoliert oder kombiniert, aber jeweils nur im Sinne einer Hemmung äussert.

Die Herzabteilungen während der Muskarinvergiftung.

Im Kardiogramm Taf. IV Fig. 3 *I* bedeutet *s* die Sinuskontraktion, a_1 den Beginn, a_2 das Ende der Vorhofskontraktion. Im ganzen Versuch sind die Zeitmarken (die abwärtsgehende erste Bewegung gilt) die durch Beobachtung ermittelten Momente der Sinus- (*s*) oder Vorhof- (*a*) Systolen.

Wenige Sekunden nach der Einbringung des Giftes in den Lymphsack verändert sich das Normalkardiogramm (Fig. 3 *I*) schon in der Art, dass die Vorhofszuckung niedriger wird. Diese Abschwächung nimmt noch innerhalb des ungeänderten Normalrhythmus (cf. das Ende von Fig. 3 *II*) sehr rasch zu. Das Kardiogramm wird nun immer detailärmer (Fig. 3 *III*, *IV*), bis schliesslich die Deformation durch den Vorhof überhaupt verschwindet (Fig. 3 *V*). Der Augenschein ergibt aber, dass sich der Vorhof in den Stadien Fig. 3 *IV*—*VII* noch an der Atrioventrikulargrenze sichtlich kontrahiert. Gleichzeitig sinkt die Frequenz. (In dem Versuch, aus dem Fig. 3 stammt, nicht sehr bedeutend, wir haben aber die analoge Kardiogrammänderung auch bei stärkerer Frequenzbeeinflussung konstatiert.)

Schliesslich verschwindet jede sichtbare Vorhofkontraktion, während die Sinuskontraktion, anscheinend ungeschwächt, sogar auf dem Kardiogramm sich markiert (Fig. 3 *VIII*). Die Höhe der Kurve, welch letztere also schon von Stadium *III* an eigentlich die Ventrikelszuckung und nicht mehr das Kardiogramm bedeutet, nimmt nun kontinuierlich ab.

Die zeitliche Aufeinanderfolge von Sinus-, soweit sichtbar, Vorhofs- und Ventrikelsystole ist im allgemeinen kaum geändert. Bloss in Stadien starker Abschwächung der registrierbaren Ventrikelskontraktionen, wobei das Blut im Herzen schon sedimentierte, zeigt sich eine beträchtliche Verlangsamung der Folge: Sinus-Ventrikelsystole (Fig. 3 *IX*).

Es ergibt sich also, dass sich im Laufe der Vergiftung am Vorhof und Ventrikel eine kontinuierliche Abnahme der Zuckungshöhen

bemerkbar macht. Am Vorhof verschwindet die Kontraktilität zu-
meist gänzlich, während sich am Ventrikel nur graduelle Unter-
schiede entwickeln. Bei der Erholung eilt denn auch der Ventrikel
dem Vorhof voraus.

Die Sinuszuckung lässt sich, solange überhaupt Bewegung am
Herzen sichtbar ist, stets nachweisen, also auch in dem Falle, dass
keine sichtbare Vorhofskontraktion zustande kommt¹⁾.

Ganz besonders müssen wir betonen, dass alle überhaupt sicht-
oder registrierbaren spontanen Systolen des Ventrikels auf eine vor-
hergehende des Sinus erfolgen, und dass wir niemals, auch nicht bei
stärkster Verlangsamung und Abschwächung der Ventrikelsuckung,
eine vom Ventrikel nicht beantwortete Sinuszuckung gesehen haben.

Die ^{Wirkung}~~Versuche~~ der Verlangsamung der Schlagfrequenz liegt also
in der Wirkung des Muskarins auf das Sinusgebiet.

Die Hohlvenen liessen sich bei graphischer Registrierung nicht
genügend scharf beobachten. Spezielle Versuche belehrten uns aber,
dass die Sinuspulse stets isorhythmisch den Venenpulsen erfolgen.

Die Kontraktilität des Vorhofs ist in den oben erwähnten Fällen sicher
aufgehoben, seine Leitfähigkeit aber nicht, denn die Ventrikelsystole folgt auf
eine vorgehende Sinussysole. Bethe (l. c.) sieht darin ein Argument gegen die
myogene Auffassung der Herztätigkeit überhaupt. Wir können dem nicht bei-
pflichten, denn einmal wird die Leitungsgeschwindigkeit der Erregung vom Sinus
zum Ventrikel tatsächlich verringert²⁾ (cf. Taf. IV Fig. 3 IX), dann aber ist die
Verminderung der Kontraktilität der Herzmuskeln durch Muskarin eine Er-
scheinung eigener Art, die in besonderer Weise mit der Muskarinwirkung zu-
sammenhängt, wovon später noch ausführlicher zu handeln sein wird.

Die Reizbarkeit des Ventrikelmuskels während der Muskarinwirkung.

Die Tatsache, dass die Frequenzverminderung unter Muskarin-
wirkung nicht durch Unterbleiben von Antworten auf zustande-
gekommene Erregungen, wie etwa bei Wirkung der Digitaliskörper,
entsteht, lässt a priori vermuten, dass die Reizbarkeit der Herz-
muskulatur nicht herabgesetzt ist.

1) Bethe (Allgem. Anat. u. Physiol. d. Nerven S. 444) konnte in diesem
Stadium auch mit dem Mikroskop keine Bewegung am Vorhof sehen.

2) Deshalb glauben wir auch nicht, dass nur die Kontraktilität herabgesetzt
ist, sie ist es höchstens in besonders ausgesprochenem Grade gegenüber den
anderen Qualitäten des Herzmuskels.

Durch A. Walther's¹⁾ Untersuchung über den Tetanus des Muskarinherzens ist festgestellt, dass die normale rhythmische Schwankung der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels durch Muskarin in der Weise geändert wird, dass Extrareize, die in der Norm in der Gipfelnähe unwirksam, im tieferen absteigenden Teil der diastolischen Kurvenphase aber wirksamer waren, nach der Muskarinwirkung schon in Gipfelnähe eine Extrasystole auslösen. Diese von Walther gefundene „Verkürzung der refraktären Periode“ ist im Sinne einer Steigerung der Reizbarkeit innerhalb der Herzperiode aufzufassen, sie sagt aber nichts aus über den Zustand der allgemeinen Reizbarkeit, über den man erst durch Vergleich der Schwellenwerte im fortschreitenden Verlaufe der Vergiftung ein Urteil bekommt, worauf übrigens auch Walther (S. 621 der zitierten Abhandlungen) ausdrücklich hinweist.

Wir haben nun im Verlauf der Muskarinvergiftung untersucht, ob der Reiz, der im Normalzustand überhaupt noch eine Extrasystole auslöst, seiner Stärke nach mit fortschreitender Vergiftung Schwellenreiz blieb oder überschwellig wird. Das Resultat gibt folgende Tabelle:

Zeit	Höhe der Spontan.-Systole	Intervall zweier Systolen	Rollenabstand des Schwellenreizes
Normal	12,7 mm	1,7 Sek.	100 mm
30 Sek. nach Vergiftung	13,0 „	2,7 „	105 „
2 Min. „ „	13,0 „	4,3 „	110 „
4 „ „ „	10,3 „	17,5 „	115 „
10 „ „ „	10,5 „	27,0 „	125 „
Kurz nach Atropin . . .	20,1 „	3,3 „	90 „
2 Min. später	16,5 „	1,7 „	105 „

Es hat sich also mit fortschreitender Muskarinwirkung eine Erniedrigung der Schwelle des Extrareizes ergeben. Die Atropinisierung machte die Erscheinungen wieder rückgängig.

Das Resultat des Versuches spricht für eine Steigerung der allgemeinen Reizbarkeit des Ventrikelmuskels unter Muskarinwirkung. Wir müssen aber bemerken, dass wir auch auf Fälle stießen, in denen ein gleiches Resultat zweifelhaft war. Im allgemeinen glauben wir angeben zu können, dass die allgemeine Reizbarkeit dann erhöht gefunden wurde, wenn, wie besonders deutlich im zitierten Versuche, die Frequenz ohne beträchtliche Ver-

1) Walther, l. c.

minderung der Höhe der Einzelzuckung herabgesetzt war; leider sind wir nicht in der Lage, einen derartigen Verlauf der Vergiftung von vornherein zu beherrschen; wir möchten deshalb unsere verallgemeinernden Angaben nur mit Vorbehalt gemacht haben¹⁾).

Der Muskarinzustand des Herzens.

Nach unseren früheren Feststellungen ist es, nachdem einmal ein gewisser Grad von Wirkung erreicht ist, nicht möglich, durch neuerliche subkutane Injektion von Gift stärkere Vergiftungssymptome zu erzielen, es ist also offenbar durch die erste Vergiftung eine Art von Zustand im chemischen Mechanismus der Wirkung geschaffen worden, der mehr oder weniger lange bestehen bleibt. Die physiologischen Äusserungen dieses Zustandes machen aber keineswegs den Eindruck der Konstanz im physiologischen Sinne, vielmehr herrscht hier nicht selten Regellosigkeit und Regelwidrigkeit, so dass der Verdacht rege wird, also wäre das an sich schon unverständliche augenscheinliche Weiterlaufen der Vergiftung durch irgend etwas, was ausserhalb der eigentlichen Muskarinwirkung steht, beeinflusst, der ganze physiologische Muskarinzustand also komplex. Die Feststellung des komplizierenden Momentes war das Ziel unserer weiteren Versuche.

Wir verfolgten zunächst die Entwicklung der von A. Walther gefundenen Tetanisierbarkeit des Herzmuskels im Laufe der Muskarinvergiftung und fanden (vgl. Taf. IV Fig. 4 und die Tafelerklärung), dass sie stets dann allmählich zutage tritt, wenn sich auch die Muskarinwirkung an der Frequenz und Höhe der Zuckung (unsere Angaben beziehen sich nur auf den Ventrikel) beiderseits mit einer gewissen Gleichmässigkeit entwickelt. Das eine Tetanuskriterium, die Superposition der einzelnen Reizeffekte, kann a priori nach dem Gesetz der maximalen Zuckung des Herzmuskels nur dann auftreten, wenn die Höhe der spontanen oder auf einen einzelnen Reiz erfolgenden Zuckung kleiner geworden ist als sie im Normalzustand war. Ob das andere Kriterium — die Verschmelzung der einzelnen Reizeffekte — von der durch das Muskarin bewirkten Verlangsamung

1) Dass es sich in unseren Fällen um normale Reizbarkeitsschwankungen handelte, wie sie Trendelenburg kürzlich wieder beschrieb (Engelmann's Arch. 1903 S. 279), glauben wir nicht, dagegen spricht schon die fast momentane Unterbrechung des Vorgangs durch Atropin.

der Frequenz oder der Herabsetzung der Hubhöhe bedingt ist, ist zunächst fraglich.

Wir beobachteten nun, dass in Fällen, in denen die Frequenz lange normal bleibt, während dieser Zeit anfangs keine Verschmelzung der einzelnen Reizeffekte auftritt. Erst mit deutlicher Verlangsamung der Frequenz entwickelt sich das Phänomen der Verschmelzung (Taf. IV Fig. 4 *f, g*).

Das spricht dafür, dass für die Verschmelzung¹⁾ der einzelnen Reizeffekte die Verlangsamung der Schlagfolge ausschlaggebend ist. Wir haben deshalb zunächst diese Beziehung weiter verfolgt.

Zu diesem Zwecke warteten wir das Auftreten einer deutlichen Verlangsamung des spontanen Rhythmus ab und reizten dann den Ventrikel mit induzierten Doppelschlägen in einer Frequenz, dass etwa 3—4 Schläge auf die normale Herzperiode entfielen; dazu benutzten wir einen automatischen Unterbrecher, der die Reize mit genügender Rhythmizität gab. Die Reizstärke wurde, wo nichts Besonderes angegeben, etwas überschwellig gehalten, doch nur insoweit, dass der Schliessungsschlag noch unwirksam blieb.

Es ergab sich zunächst, dass bei jedem „Tetanus“ nur die ersten Superpositionen verschmolzen waren, während später ein Rhythmus folgte. (cf. Taf. III Fig. 5 *a d*, Fig. 6 *a, b, c*.) Wir können also nur die ersten Summationen eines derartigen Tetanus als vollkommen tetanisch bezeichnen.

Bei einiger Geschwindigkeit der registrierenden Trommel kommt die Zahl und Grösse der durch den tetanisierenden Reiz ausgelösten Reizerfolge — der Erregungen — deutlich zum Ausdruck (Taf. III Fig. 5, 6, 7 usw.). Man kann also den Beziehungen der Reizstärke und Frequenz zum Phänomen des Tetanus nachgeben.

Der erzielbare Effekt ist in weiten Grenzen unabhängig von der Frequenz des Reizes. In der Taf. IV Fig. 6 ist die Reizfrequenz in *a* 0,8 Sek., in *b* 0,33 Sek., in *c* 0,17 Sek., die Frequenz der Erregungen ist nahezu ungeändert. Überhaupt erfolgen die Erregungen nur von einem gewissen Minimum der Reizfrequenz an den Reizen isorhythmisch (vergl. Taf. III Fig. 7 *a* mit *b* und *c*, und Fig. 8 *a* mit *b*).

1) Wir setzen als selbstverständlich voraus, dass die Verschmelzung nur ein mechanisches Phänomen ist, die ihn zugrunde liegenden chemischen Prozesse aber diskontinuierlich sind. Das lässt sich in Analogie mit dem Skelettmuskel annehmen, auch ohne dass erst das Elektrokardiogramm des Herztetanus untersucht wird.

Für dieses Minimum kann man natürlich keinen absoluten Wert angeben, es scheint aber in einer gewissen Beziehung zum Grade der durch das Muskarin bewirkten Frequenzverlangsamung zu stehen. So liegt z. B. in Taf. III Fig. 6 *a* die Grenze, bei der eben noch Isorhythmie der Reize und Erregungen herrscht, bei 0,8 Sek. Intervall bei einer Spontanfrequenz von etwa zwei Sekunden, andererseits in Taf. III Fig. 8 *a* bei 1,6 Sek. Intervall der künstlichen Reize bei einer spontanen Frequenz von 15 Sek. Die Frequenz der Erregungen ist im letzteren Beispiel bei einer Reizfrequenz von 0,14 Sek. dieselbe wie bei der Reizfrequenz von 1,6 Sek. (cf. Taf. III Fig. 8 *a* und *b*).

Die Erregungen sind unter sich streng rhythmisch. Die genauere Ausmessung bei zu frequentem Reiz ergibt, dass wohl jede Erregung auf einen Reiz hin erfolgt, dass aber eben nicht jeder Reiz eine Erregung auslöst.

Von der Stärke der Reize ist die Frequenz der Erregungen nur dann beeinflusst, wenn die Frequenz der Reize so gross gewählt ist, dass keine Isorhythmie zwischen Reizen und Erregungen herrscht, dann wächst die Frequenz der Erregung mit der Stärke des Reizes. (Vergl. Taf. III Fig. 7 *a b c*.) Unter diesen Bedingungen ist dann die Gesamtverkürzung im Tetanus bei starken Reizen grösser als bei schwachen (Fig. 7 *b* und *c*). Es geht aus den Beobachtungen hervor, dass im Tetanus das Gesetz der maximalen Zuckungen und die refraktäre Periode zur Geltung kommen.

Im allgemeinen erfolgen die Erregungen während des kurzen Tetanisierens dauernd in dem Rhythmus, den sie von Anfang an einschlagen; man sollte also vermuten, dass die Reizbarkeit während des Tetanisierens konstant bleibt. Indessen zeigt es sich bei lange dauernder Tetanisierung mit Schwellenreizen (Schwelle des Normalzustandes), dass der Erregungsrhythmus wechselt, und zwar langsamer wird, indem die Frequenz der Beantwortungen der Reize abnimmt, statt jedes zweiten Reizes z. B. nunmehr jeder dritter eine Erregung auslöst (cf. Taf. IV Fig. 9 *a*), oder ein Alternieren Platz greift (cf. Fig. 9 *b*). Daraus muss man schliessen, dass die Reizbarkeit doch während des Tetanisierens allmählich abnimmt, oder unter Beziehung auf Walther's Feststellung, dass die bei spontaner Schlagfolge unter Muskarinwirkung verkürzte refraktäre Periode durch die frequenten Erregungen während des Tetanisierens wieder — vielleicht nur bis zum Normalwert — anwächst.

Die Form der Einzelzuckungen im Tetanus resp. Muskarinzustande.

Da die Frequenz der Erregungen des Muskels während der Tetanisierung im allgemeinen konstant bleibt, kann das spontane Verschwinden der Verschmelzung anfänglicher Superpositionen nur durch eine gleichzeitige fortschreitende Änderung der Form der Einzelzuckung während der Tetanisierung bedingt sein.

Es hat sich denn auch tatsächlich herausgestellt, dass die Kurvenform sich unter der Reizung ändert in der Art, dass die Geschwindigkeit der Systole und der Diastole vergrößert wird, ohne dass die Kurvenhöhe abnimmt. Man vergleiche in der Textfig. 1 die erste (spontane) Ventrikelkurve mit der letzten auf Reiz erfolgten. Die Ursache der Änderung der Kurvenform ist wirklich die raschere Frequenz, denn nach Rückkehr zum langsamen Spontanrhythmus stellt sich auch die alte Kurvenform wieder ein, die durch die frequente Reizung vernichtet worden war (Taf. III Fig. 8 und Taf. IV Fig. 10).

Die sich in Fig. 2 dem Halbkreis nähernde Kurve der spontanen Herztätigkeit ist überhaupt die typische Form der Kurve im Muskarinzustande, die frequente Reizung verwandelt sie in die Form des Normalzustandes. Der Ablauf der Muskarinkurve ist gegen die Norm nach der Zeit verlängert, nach der Höhe verkürzt.

Darin haben wir nun die gesuchte Erklärung für die anfängliche Verschmelzung der Superpositionen beim sog. Tetanus und deren spontaner Wiederauflösung.

Die erste Superposition setzt sich auf einen mehr oder weniger plateauartigen Gipfel resp. bei grösserem Intervall der tetanisierenden Einzelreize auf eine träge verlaufende Diastole in Gipfelnähe auf. Das kann auch noch für die zweite oder dritte Superposition der Fall sein, da aber die Diastole bei fortdauernder

Reizung das Bestreben zeigt, immer rascher abzufallen, werden die einzelnen Superpositionen, je später sie nach Beginn der Tetanisierung erfolgen, immer tiefer an dem diastolischen Kurvenschenkel herabsinken, und der Tetanus damit sich bei konstanter Erregungsfrequenz spontan in einen Rhythmus auflösen.

Merkwürdig ist hierbei nur, wie wenig Nachwirkung auf die Kurvenform des spontanen langsamen Rhythmus die Tetanisierung hat, was sich deutlich bei wiederholter Tetanisierung zeigt. Nach Ausweis der Taf. IV Fig. 11 muss das Tetanisieren recht oft wiederholt werden, bis der vorher noch tetanisierender Wechsel der Reizfrequenz einen einfachen Rhythmuswechsel zuwege bringt.

Die Unterlagen für die hier entwickelten Gesetzmässigkeiten lassen sich nur in den Anfangsstadien des Muskarinzustandes mit Sicherheit gewinnen; besteht dieser lange Zeit ungestört, so kommen Tetani wie die in der Taf. IV Fig. 12, bei denen keine spontane Auflösung mehr erfolgt; wir erklären sie uns jetzt zwanglos dadurch, dass die gestreckte Form der Einzelkurve hier besonders lange bestehen bleibt.

Die Natur des Muskarinzustandes.

Wie ersichtlich, hat sich nunmehr das Problem des Muskarintetanus des Herzmuskels in das der Folgen der Frequenzänderung am Muskarinherzen verwandelt, speziell das der Folgen der Beschleunigung. Nun ist aber bekanntlich am normalen Herzen die zwangsweise Beschleunigung des Rhythmus von einer Verkleinerung der Hubhöhen des Muskels gefolgt; wie ersichtlich (Taf. III Fig. 8 b, Taf. IV Fig. 9 u. 10), ist im Muskarinzustand das Umgekehrte der Fall, beim Übergang vom langsamen Spontanrhythmus zum frequenten Zwangsrhythmus steigen die Kurvenhöhen an. Dabei kann es sich um beträchtliche Grade handeln. So ist es uns nicht selten gelungen, die Ventrikelkurven im Muskarinzustand allein durch Ausprobieren einer optimalen Frequenz auf ihre alte Höhe im Normalzustande zu treiben.

Die Folgen der Frequenzvermehrung im Muskarinzustande lassen sich also jedenfalls nicht mit den Erscheinungen bei geringgradiger Frequenzvermehrung des spontan schlagenden normalen Herzens analogisieren. Sie sind aber gleichsinnig mit den Folgen einer Frequenzvermehrung bei jenem anderen Zustande des unvergifteten Herzens, in den es gerät, wenn es gezwungen wird, in äusserst langsamem Rhythmus, etwa mit minutenlangen Intervallen, zu schlagen.

Im äusserst langsamen Rhythmus sind bekanntlich die Hubhöhen

abnorm niedrig, während sie durch ein Optimum der Reizfrequenz wieder auf Normalhöhe gebracht werden; erst weitere Beschleunigung des Rhythmus bringt dann die gesetzmässige Abnahme der Hubhöhen. Dass der Muskarinzustand auch ausserdem Analogie enthält zum Zustand des Herzens im sehr langsamen Rhythmus, geht auch daraus hervor, dass hier wie dort der ^{schwache} Frequenzrhythmus durch das Phänomen der Treppe¹⁾ eingeleitet wird (Taf. III Fig. 5 e, Taf. IV Fig. 10 u. a. m.).

Fig. 2. Fig. 16 auf Taf. IV der Hofmann'schen Arbeit. 1 Erste Kontraktion einer Treppe nach langem Stillstand des Ventrikels. 2 Achte Kontraktion nach Beginn der Ventrikelreizung, vor der Vaguswirkung. 3 Elfte Kontraktion nach Beginn der Ventrikelreizung, während der stärksten Vaguswirkung.

Nach neueren Untersuchungen von F. B. Hofmann²⁾ haben die Treppenkurven, d. h. die niedrigen Kurven eines extrem langsamen Rhythmus, eine charakteristische Form; sie sind gegen die Norm verlängert in der Art, wie die der Hofmann'schen Arbeit entnommene Textfig. 2 es zeigt. Dieselbe gestreckte Form hat nun die Kurve des Muskarinzustandes, wie wir oben zeigten; die Treppenkurven wie die Kurven im spontanen Rhythmus des Herzens im Muskarinzustande lassen sich durch Frequenzsteigerung willkürlich in Normalkurven zurückverwandeln.

Endlich stellten wir fest, dass wie nach Hofmann am unvergifteten Herzen bei extremer Frequenzverlangsamung, so auch im Muskarinzustande das Stadium der mechanischen Latenz auf einen künstlichen Reiz verlängert ist. Wir fanden:

Zeit	Dauer der Herzperiode	Kurvenhöhe	Dauer der mechanisch. Latenz
Normal	1,5 Sek.	15 mm	0,41 Sek.
2 Min nach Muskarin . .	3,0 "	7 "	0,59 "
6 " " " . .	4,0 "	8 "	0,92 "

1) H. P. Bowditch, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig Bd. 6 S. 156. 1871.

2) F. B. Hofmann, Pflüger's Arch. Bd. 84 S. 130 (bes. S. 149). 1901.

Von A. Walther ist nachgewiesen worden, dass auch der Vorhof im muskarinvergifteten Zustande Tetanus gibt. Wir fanden, dass er in früheren Studien unserer Versuche durch frequente Reize ebenso wieder „erweckt“ werden kann wie der Ventrikel. Man wird also wohl berechtigt sein, prinzipiell die Erscheinungen am Vorhof mit denen am Ventrikel zu analogisieren, d. h. den Vorhof als ebenso unter Treppenbedingungen stehend zu beurteilen. Die Unterschiede sind nur quantitativer Natur, insofern, als der Vorhof die Beantwortung der ihm zukommenden Reize allmählich ganz einstellt, während der Ventrikel im allgemeinen nicht bis zum vollständigen Verschwinden seiner Kontraktilität gelangt.

Der Muskarinzustand des Herzmuskels im Ventrikel und Vorhof weist also alle die Kriterien auf, die ihn im unvergifteten Zustande unter Treppenbedingungen charakterisieren. Hier wie dort sind die Hubhöhen abnorm niedrig, lassen sich aber allein durch frequente Reizung auf die normale Höhe korrigieren; die Kurvenform ist in beiden Zuständen in gleicher charakteristischer Weise verändert, ebenso wie in beiden Fällen das Stadium der mechanischen Latenz verlängert ist¹⁾. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir den Muskarinzustand des Herzens so definieren, dass unter Muskarinwirkung die Erfolgsorgane der spontanen Herzreize unter Treppenbedingungen geraten.

Daraus folgt weiter die Richtigkeit der seinerzeit schon von A. Walther diskutierten Vermutung, dass der Tetanus des muskarinvergifteten Herzens einfach eine „Treppe“ ist.

Wir sind also in der Erforschung der Muskarinwirkung am Herzen zur Feststellung gelangt, dass die Frequenz der Herzreize herabgesetzt wird und gleichzeitig die Erfolgsorgane (Ventrikelmuskulatur, Vorhofmuskulatur) unter die Bedingungen der Treppe geraten.

Es ist nun naheliegend, anzunehmen, dass die jeweils durch das Muskarin bewirkte Verlangsamung der Frequenz der Reize die Ursache für die Entwicklung des Treppenstadiums ist. Dann wären alle Erscheinungen an den Erfolgsorganen mittelbare Folgen der Vergiftung, Ventrikel und Vorhof selbst aber unvergiftet und sogar möglicherweise giftfrei.

1) Wie sich die allgemeine Erregbarkeit des unvergifteten Herzmuskels unter Treppenbedingungen verhält, ist uns aus der Literatur nicht bekannt geworden.

So verlockend diese Vermutung angesichts der oben erwähnten (S. 505) Möglichkeit, den Muskarinzustand durch frequente Reizung augenscheinlich in Normalzustand zu verwandeln, ist, so können wir sie doch nicht zur unsrigen machen, und zwar aus zwei Gründen.

Erstens ist die Frequenzverlangsamung, bei der das Muskarinherz ausgesprochene Treppensymptome zeigt (Taf. III Fig. 8 *a*, Taf. IV Fig. 9 u. a. m.), bei weitem nicht ausreichend, um ein unvergiftetes Herz unter die gleichen Bedingungen zu versetzen, dazu gehören minutenlange Pausen.

Dabei ist allerdings vorausgesetzt, dass sich das ausgeschnittene, künstlich gereizte Organ quantitativ ebenso verhält, wie das unverletzte, das abnorm selten spontane Reize bekommt — eine Voraussetzung, die vielleicht früher oder später nicht mehr aufrecht zu erhalten sein wird.

Zweitens können wir auf Grund unserer sehr zahlreichen Versuche behaupten, dass kein strenger gradueller Zusammenhang zwischen der Grösse der Frequenzverlangsamung und dem Grade des Treppenzustandes herrscht. Gibt doch z. B. in Taf. III Fig. 5 schon der Übergang vom Rhythmus *c* zu *d* zunächst einen ausgesprochenen Tetanus.

Drittens ist manchmal zur Entwicklung von Treppenbedingung überhaupt keine Verlangsamung der Schlagfolge nötig, wie der durch Taf. IV Fig. 12 illustrierte Fall zeigt, in dem bei dauernder Normalfrequenz nach Ausweis der Tetani Treppenzustand herrscht.

Aus diesen Gründen haben wir anzunehmen, dass der Treppenzustand an Vorhof und Ventrikel nach Muskarinvergiftung Folge der Einwirkung von Muskarin auf diese Herzabteilungen ¹⁾ selbst ist und prinzipiell unabhängig von etwa gleichzeitig auftretender Verlangsamung ²⁾ der Schlagfolge, mit anderen Worten: das Muskarin äussert am Herzen zwei voneinander in weiten Grenzen unabhängige Wirkungen, eine an den Orten der Produktion der rhythmischen Herzreize, die mit abnorm langen Pausen entstehen, die andere an den Erfolgsorganen, die unter Treppenbedingungen versetzt werden.

Damit wird nun auch die Komplexität des Muskarinzustandes klar und Erscheinungen, wie sie in Taf. III Fig. 2 sich zeigen, verständlich.

1) Zum gleichen Resultat kam auch Walther (l. c. S. 614) auf Grund von Versuchen am Scheidewand-Nervenpräparat, also dem ausgeschnittenen Organ, dessen Ventrikel bei isolierter Sinusvergiftung nicht tetanisierbar ist.

2) Ohne dass damit eine Begünstigung der Entwicklung des Treppenzustandes durch gleichzeitige Frequenzverlangsamung in Abrede gestellt sein soll.

Die Vagustheorie der Muskarinwirkung.

Die Erscheinungen am Herzen nach der Muskarinvergiftung decken sich anscheinend mit denen, die das normale Herz nach der Vagusreizung zeigt. Es war denn auch naheliegend und seinerzeit durchaus gerechtfertigt, dass man die Wirkung des Muskarins als Reizung des Vagus irgendwo im Herzen auffasste, um so mehr, als der Antagonist des Muskarins, das Atropin, für sich allein den Effekt einer peripheren künstlichen Vagusreizung vernichtete. Durch Cushny¹⁾ wurde diese Theorie in bezug auf die Lokalisation des Angriffs des Muskarins zwar weniger bestimmt gestaltet, immerhin aber sieht C. als Angriffsort des Giftes eine extramuskuläre Einrichtung vor, die durch Muskarin in dauernden Reizzustand versetzt wird und dieselben Erscheinungen bringt wie die Vagusreizung.

Nach unserem Dafürhalten kann diese Ansicht in vollem Umfang nicht mehr in Geltung bleiben.

Es handelt sich darum, die Frequenzverlangsamung und die Herabsetzung der Kurvenhöhe, jede für sich, zu erklären, und es fragt sich zunächst, ist es möglich, dass eine Vagusreizung die Erscheinungen an der Kurvenform, die wir oben als Treppenkurven erkannt haben, zuwege bringt?

Die verneinende Antwort auf die Frage ist aus F. B. Hofmann's²⁾ Untersuchung zu entnehmen, in der die Formgesetze der Ventrikelkurve unter Vaguswirkung und anderen, die Kurvenhöhen hemmend beeinflussenden Bedingungen ermittelt wurden. Nach F. B. Hofmann ist die durch Vagusreizung abgeschwächte Ventrikelkurve das verkleinerte Abbild der Normalkurve optimaler Frequenz, also dieser geometrisch ähnlich, hat auch normales Stadium der mechanischen Latenz (siehe Fig. 2 S. 506). Die künstliche direkte Reizung des Herzmuskels während gleichzeitiger Vagusreizung bringt nur Vaguskurven zum Vorschein. Treppenkurven unterscheiden sich von Vaguskurven durch dieselben Merkmale wie von Normalkurven. Da die Muskarinkurven nun, wie oben gezeigt wird, äusserlich Treppenkurven sind, und die künstliche direkte Reizung des Muskels im Muskarinzustand den Typus der Zuckungs-

1) Cushny, l. c. S. 452.

2) F. B. Hofmann, l. c. S. 154.

kurve in einen charakteristischen anderen (den normalen) verwandelt, folgt, dass die Beeinflussung der Zuckungshöhe und Form im Muskarinzustande nicht durch Vagusreizung oder sonst einem irgendwo extramuskular angreifenden analogen Reizzustande kommt, sondern durch Wirkung des Muskarins auf die Muskulatur selbst.

An dieser Auffassung ändert auch der bestehende Atropinantagonismus nichts, denn man weiss schon seit Bowditsch¹⁾, dass Atropin am Herzmuskel keine Treppe zustande kommen lässt.

Unsere auf dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von der Physiologie des Herzens basierten Versuche haben also die seinerzeit schon von Gaskell²⁾ ausgesprochene Vermutung der myogenen Natur der Muskarinwirkung am Herzen bezüglich ihrer einen Hälfte bestätigt. Über die Natur der anderen Hälfte der Muskarinwirkung — der negativ chronotropen — Sichereres schliessen zu lassen, sind sie nicht geeignet. Wir begnügen uns deshalb damit, die eigentliche Natur der scheinbar negativ inotropen Muskarinwirkung festgestellt zu haben, und gehen nicht auf die Diskussion der Natur der negativ chronotropen Herzwirkung der Muskarins ein.

Tafelerklärung.

Alle Kurven laufen von links nach rechts.

Fig. 1. Januar 1905. Esculenta. Zeit = Sekunden.

a Normalzustand.

b—f Ausschnitte aus der ganzen Kurve während der Vergiftung und beginnenden Erholung (*f*).

g nach Atropin etwa 4 Stunden nach *a*.

b zeigt die ersten Vergiftungssymptome als Aussetzen des Rhythmus.

d Höhepunkt der Wirkung. 2 Stunden lang beobachtet.

Fig. 2. Januar 1905 wie oben. Dauer der Beobachtung 12 Stunden.

a normal.

b beginnende Wirkung. Zunahme der Kurvenhöhen bei Abnahme der Frequenz.

c—e Arrhythmusgruppen mit Treppe.

f—i Erhöhung.

1) Bowditsch, l. c. S. 166 und 167.

2) Gaskell, Journ. of physiol. vol. 3 p. 61. Siehe auch Schäfer's Text-book vol. 2 p. 22.

Fig. 3. Änderung des Kardiogramms während der Vergiftung. Zeit = Sekunden.

I Normalkardiogramm. Die Signale der zweiten Reihe (die Abwärtsbewegung gilt) sind die beobachteten Momente der Vorhofsystole (*a*) und Sinussyctole (*s*). Die ihnen koordinierten Punkte des Kardiogramms wurden nach dem Versuch ohne sonstige Änderung der Anordnung mit dem Schreibhebel ausgezeichnet.

II x Moment der Vergiftung, die Schleife wird etwa 30 Sekunden lang arretiert, die Abnahme der Vorhofzuckung wird gegen Ende des Kurvenausschnittes schon deutlich.

III fast keine Deformation durch den Vorhof mehr, Sinuszacken noch deutlich.

VI bis 20 Sekunden nach *III*.

V 30 Sekunden nach *IV*. Vorhof verzeichnet nicht mehr, macht aber laut Beobachtung noch schwache Kontraktionen an der Atrioventrikulargrenze.

VI 30 Sekunden nach *V*.

VII 2 Minuten nach *VI*.

VIII 5 Minuten nach *VII*. Keine sichtbare Vorhofsystole, Sinuszacken auf dem Kardiogramm deutlich.

IX 30 Minuten später; man beachte das grosse Intervall Sinus-Ventrikelsystole.

Fig. 4. Temporaria. September 1905. Entwicklung der Tetanisierbarkeit, die beiden Abschnitte folgen mit 10 Sekunden Intervall aufeinander. Reizstärke konstant $>$ Schwelle. Zeit = Sekunden.

a Normal: Reizeffekt = Rhythmusänderung; $\times$ Vergiftung.

b noch kein Unterschied gegen *a*.

c—g Zunahme der Verschmelzung, die erst bei *g* nahezu vollständig wird. (Von der gegen *f* rascheren Frequenz der Reize ist abzusehen, es entscheidet die Frequenz der Reizerfolge.)

Fig. 5. Temporaria. September 1905. Der Reizfrequenz isorhythmische Tetani im Muskarinzustand.

a u. *d* Auflösung der Tetani in Rhythmus. Man beachte den schon tetanisierend wirkenden Reizfrequenzwechsel in *c* (von 1,0 Sek. zu 0,8 Sek.) u. *d* (von 0,8 Sek. zu 0,66 Sek.).

f optimale Reizung, die die Normalhöhe der Zuckungen hervorruft.

Fig. 6. Temporaria. Muskarinzustand. Die Frequenz der Erregungen im Tetanus geht nicht über ein gewisses Maximum hinaus (*c*), bei gleichzeitiger Steigung der Frequenz der Reize.

a Intervall = 0,8 Sekunden; Erregungsfrequenz = 0,8;

b „ = 0,3 „ „ = 0,9 = $3 \times 0,3$;

c „ = 0,14 „ „ = 0,70 = $5 \times 0,14$;

während im Rhythmus jeder Reiz eine Erregung auslöst, ist es im Rhythmus *b* jeder 3., im Rhythmus *c* jeder 5.

Fig. 7. September 1905. Temporaria. Tetani des Muskarinzustandes.

a Reizung mit Schwellenwert des Normalzustandes.

b desgleichen, aber mit einer Reizfrequenz, dass der beantwortete Reiz Superposition in absteigender Art auslöst, also unvollständige Verschmelzung.

c die Verschmelzung wird aber vollständiger, wenn unter Beibehaltung der Reizfrequenz die Reizstärke vergrößert wird (80 in *c* gegen 110 in *b*).

Fig. 8. Wechsel von langsamer spontaner und frequenter künstlicher Reizung im Muskarinzustand.

Die Tetanisierung in *x* bewirkt schliesslich einen Rhythmus mit einer Kurvenhöhe, die die Höhe der vorhergehenden spontanen Systole wesentlich übertrifft. Nach Aussetzen der Tetanisierung geht die Kurvenhöhe, unter spontaner Schlagfolge (cf. die Sinuszacke) rasch wieder in den durch die Tetanisierung unterbrochenen Zustand über. (Das Herz schläft wieder ein.)

Fig. 9 *a* und *b*. Dasselbe Tier wie in Fig. 8.

Bei lange genug dauernder, zu frequenter, d. h. anfangs tetanisierender Reizung mit Schwellenwerten nimmt die Frequenz der Erregungen während der frequenten Reizung ab.

Fig. 10. Dasselbe wie Fig. 8, jedoch von einem anderen Tier. Man beachte die Änderung der Kurvenform während der frequenten Reizung.

Fig. 11. Temporaria. September 1905.

~ Allmähliches Verschwinden der initialen Verschmelzung bei oft wiederholter Tetanisierung.

Fig. 12. Temporaria. Juli 1905.

Unlösbarer, nicht unter der Reizung in Rhythmus übergehender Tetani. Die Spontanfrequenz ist in diesem Falle nur sehr wenig geändert. Das Kurvenstück ist 1½ Stunden nach der Vergiftung aufgenommen.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.