XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Graz.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des Herzvagus.

III. Mitteilung: Vaguserregbarkeit und Vagusgifte.

Von

O. Loewi.

Schon bei weit zurückliegenden Analysen der Herzwirkung des Pilocarpins (1) und Muscarins (2) wurde beobachtet, daß während der Vergiftung, die sich bekanntlich unter dem Bilde einer Vagusreizung darstellt, die elektrische Vagusreizung oft erfolglos ist. An Versuchen zur Erklärung hat es, wie wir sehen werden, nicht gefehlt, ohne daß eine völlig ausreichende bis heute wäre gefunden worden. In der Folge stellte sich dann heraus, daß nicht nur am Herzen, sondern auch an anderen Organen durch die chemische Vergiftung der Effekt der Nervenreizung wesentlich modifiziert wird und so schien es geboten zu prüfen, ob sich etwa eine Gesetzmäßigkeit in den gegenseitigen Beziehungen der chemischen und nervösen Reizung finden lasse. Zu diesem Behufe mußte der Erfolg der Nervenreizung in den verschiedensten Stadien der Vergiftung, soweit dies nicht schon geschehen, untersucht werden. Im Verlaufe dieser Untersuchung ergab sich dann gleichzeitig Gelegenheit, Erfahrungen zu sammeln über den mutmaßlichen Angriffspunkt der Gifte und den Charakter ihrer Wirkung.

I. Über den Erfolg der Vagusreizung bei schwacher Vergiftung.

Über das Verhalten der Vaguserregbarkeit bei schwacher Muscarinisierung liegen verschiedene Beobachtungen vor. Beim Warmblüter (Kaninchen) fand Schott (3), daß faradische Reizung des Vagusstammes bei einem Rollenabstand, der vor der Vergiftung nur verlangsamt, während dieser Stillstand herbeiführte. Jonescu (4) und

Honda (5) sahen den Froschvagus während der Vergiftung auf einen schwächeren Strom als vorher ansprechen.

Auch das Pilocarpin führt in kleinen Dosen zu einer gesteigerten Anspruchsfähigkeit des Vagus beim Kaninchen (Marshall (6). Versuche am Frosch habe ich zur Ergänzung selbst angestellt.

Methodik: Die Frösche wurden immobilisiert dadurch, daß mittelst einer feinen Nadel Gehirn und Rückenmark durchstoßen wurde; bei diesem Vorgehen vermeidet man fast jede Blutung. Es wurde dann das Herz geöffnet und dauernd feucht gehalten und der Vagus, meist der linke, unverschieblich auf feine Platinelektroden gebettet. Als Stromquelle diente ein kleiner Accumulator, der ein Schlitteninduktorium speiste. In zahlreichen Versuchen überzeugte ich mich davon, daß unter den von mir eingehaltenen Bedingungen die Erregbarkeit des Vagus sich nicht ändert. Es wurde der Rollenabstand ermittelt, bei dem eben noch Stillstand eintritt. Als Präparat diente Pilocarpinum muriaticum (Merk).

Versuch 1.

30. V. 1912. Esculenta.

Zeit Uhr	Frequ. in 15 Sekund.	R. A.	Wirkung der Vagusreizung	Bemerkungen
10,28	13	7	völliger Stillstand	2 Tropfen Pilocarpin. mur. 1 : 1 Million (in Froschringer) direkt aufs Herz geträufelt
10,34	12	7	" "	
10,44	11	7	" "	
10,46				
10,52	10	9	" "	2 Tropfen w. o. 1 : 100 000
11,03	10	9	" "	
11,04				
11,17	9	10	nur Ventrikellstillstand *)	
11,25				
11,40	7	0	kein Stillstand mehr	2 Tropfen w. o. 1 : 1000

*) Sinus und Atrium schlagen weiter; es liegt also eine Erregbarkeitssteigerung nur für eine Komponente der Vaguswirkung vor.

Versuch II.

31. V. 1912. Esculenta.

Zeit Uhr	Frequ. in 15 Sekund.	R. A.	Wirkung der Vagusreizung	Bemerkungen
10,05	13	10	völliger Stillstand*)	subkut. Injekt. 1 ccm Piloc. mur. 1 : 100 000
10,12	13	10	" "	
10,20	13	10	" "	
10,30	12	10	" "	
10,31				
10,35	11	11	" "	wie oben
10,45		12	" "	
10,55		12	" "	
11,—	11			
11,07		10	völliger aber passagerer Stillstand	

Aus den Versuchen geht hervor, daß sehr schwache Konzentrationen von Pilocarpin, die weder auf Frequenz, noch Art des Herzschlages eine merkliche Wirkung üben, auch beim Frosch die Erregbarkeit des Vagus für den elektrischen Reiz steigern.

II. Über den Erfolg der Vagusreizung bei stärkerer Vergiftung.

Oft genug ändert sich während des ganzen Ablaufes der Vergiftung der zur Erzielung einer Vaguswirkung notwendige Schwellenwert überhaupt nicht. Meist aber stellt sich nach kürzerer oder längerer Einwirkungszeit der Gifte ein Zustand ein, wo entweder der Vagus nur noch auf stärkere Ströme als zuvor oder überhaupt nicht mehr mit Verlangsamung, öfters sogar mit Beschleunigung des Herzschlages antwortet. Nach

Muscarin

wurde diese „Vaguslähmung“ und zwar als regelmäßiger Befund in einem bestimmten Vergiftungsstadium von Weinzweig beim Hunde nachgewiesen. Schott fand sie bei Kaninchen und Katzen als unregelmäßige Erscheinung: oft trat sie überhaupt nicht ein trotz völlig gleichartiger Versuchsanordnung, oft 1—2 Minuten nach Beginn der Vergiftung, oft erst nach 8—10 Minuten.

*) Direkt und nur direkt im Anschlusse an die Reizung bei R. A. 10 führt auch die sonst nur verlangsamende Reizung bei R. A. 11 zu völligem Stillstand.

Über das Verhalten der Vagusreizung beim Kaltblüter liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Bei Löwit (7), Jordan (8) und Gaskell (9) führte Vagusreizung während des Muscarinstillstandes zu Auftreten von Pulsationen, Cushny (10) fand an Herzen, die am Williams arbeiteten, den Erfolg der Vagusreizung unverändert. Neuerdings fanden auch Jonescu und Honda eine deutliche Beeinträchtigung des Vagusreizeffektes und zwar Jonescu auch dann, wenn der Vagus terminal d. h. am Sinus gereizt wurde. Nach

Pilocarpin

fanden schon Harnack und Meyer Vagusreizung nach allerdings enorm großen Dosen bei Katzen und Kaninchen unwirksam. Marshall sah das gleiche nach relativ kleinen Dosen und auch ich beobachtete es oft nach Dosen von 1 bis 2 mg (intravenös). Allerdings ist auch beim Pilocarpin die „Vaguslähmung“ kein regelmäßiges Vorkommnis.

Beim Frosch ist das Versagen der Vaguswirkung eine völlig regelmäßige Erscheinung; immer tritt sie nach direkter Applikation von 1‰iger, öfters sogar 1‰iger Lösung auf und zwar ist nicht nur Vagusstamm- sondern auch Sinusreizung wirkungslos oder herabgesetzt (Gaisböck 11).

Was nun den Zusammenhang der beobachteten Erregbarkeitsänderungen des Vagus mit der eigentlichen Herzwirkung der Gifte anbetrifft, so bietet zunächst das Auftreten einer Erregbarkeitssteigerung dem Verständnis keine Schwierigkeit. Ihre Beziehung zur Herzwirkung könnte a priori eine verschiedene sein. Auszuschließen ist, daß sie die Ursache der Herzwirkung darstellt, daß diese also bedingt ist durch Erregbarkeitssteigerung des Vagus; denn einmal ist sie inkonstant, vor allem nicht auf der Höhe der Wirkung sondern nur im Beginn oder nur nach ganz kleinen Dosen nachzuweisen, schließlich ist eine derartige Erregbarkeitssteigerung besonders ausgeprägt bekanntlich beim Eserin und dies zeigt gerade die schwächsten Vagusreizsymptome. Eher ist anzunehmen, daß die Erregbarkeitssteigerung Folge einer durch die kleinen Dosen gesetzten schwachen Vaguswirkung ist. Hat doch Marshall gezeigt und ich konnte dies oft und oft bestätigen (z. B. oben Vers. II), daß während oder unmittelbar nach einer solchen eine früher unwirksam gewesene Reizung wirksam wird, aus welchem Grunde man nicht nur bei starken sondern auch bei schwachen Reizungen behufs Erzielung gleichmäßiger Resultate bei vergleichenden Bestimmungen immer eine gewisse Zeit zwischen

zwei Reizungen verstreichen lassen muß. Möglicherweise hat aber die Erregbarkeitssteigerung gar nichts mit der Hauptwirkung zu tun, ist vielmehr, was zwar unwahrscheinlich ist, eine davon unabhängige zweite Wirkung; jedenfalls erschwert sie nicht das Verständnis der Hauptwirkung als einer Vagusreizwirkung.

Viel schwerer zu verstehen ist die „vaguslähmende“ Wirkung, da sie auftritt, während das Herz das Bild einer Vagusreizung darbietet. Diese Schwierigkeit schien ihre Lösung gefunden zu haben durch eine neuere Untersuchung von Rothberger und Winterberg (12), wonach es sich bei der so vielfach beobachteten Erscheinung gar nicht um eine wirkliche, sondern nur um eine vorgetauschte Vaguslähmung handeln soll. Rothberger und Winterberg fanden nämlich, daß im Stadium der „Vaguslähmung“ nach Anwendung von Muscarin, wie nach allerlei anderen vaguslähmenden Eingriffen, Kammerautomatie existiere: eine automatisch schlagende Kammer spricht aber auf Vagusreiz nicht an. Die Vorhofstätigkeit wurde dagegen in diesem Stadium noch gehemmt. Die Versuche sind ausschließlich an Hunden ausgeführt. Da nun aber die Vaguslähmung auch bei Fröschen beobachtet wird und bei diesen gelegentlich einer Untersuchung von Gaisböck während des Stadiums der Vagusunerregbarkeit nach Pilocarpinvergiftung Anhaltspunkte für eine bestehende Kammerautomatie sich nicht ergaben, andererseits aus den Versuchen von Rothberger und Winterberg mangels Vergleichsversuchen vor der Vergiftung nicht hervorgeht, ob nicht doch die Reaktion der Vorhofaktion auf Vagusreiz während der Vergiftung herabgesetzt war, habe ich zunächst diese Frage noch einmal bei Frosch und Kaninchen untersucht.

A. Versuche am Frosch.

Da Pilocarpin wie Muscarin die Vorhofstätigkeit stark abschwächen und es auch auf die Beobachtung des Sinus ankam, wurden zahlreiche Versuche nur unter Kontrolle des Auges durchgeführt. In anderen wurde die Doppelsuspension nach Engelmann angewandt. Als Präparat diente Muscarin hydrochlor. (Grübler.)

a. Muscarinversuche.

Als Beispiel diene ein graphischer Versuch vom 16. XI. 1911 (Temporaria). (Kurve 1—4.)

Versuch I.
Vagusreizung R. A. 12.

Kurve 1.

normal

Kurve 2.

5 Min. nach Muscarinvergiftung
 2 Tropfen 0,1‰ direkt)

Kurve 3.

8 Min. nach Muscarinvergiftung

Kurve 4.

beginnende Erholung

5 Minuten nach der subkutanen Vergiftung bewirkt Vagusreizung bei R. A. 12 im Vergleich zur Wirkung am unvergifteten Herzen (Kurve 1) nur noch einen ganz kurzen Stillstand und zwar sowohl des Ventrikels, als auch des Atriums, dem dann eine passagere Beschleunigung folgt (Kurve 2). Drei Minuten später (Kurve 3) tritt überhaupt keine Verlangsamung, sondern nur Beschleunigung ein und zwar beteiligt sich hieran der Vorhof¹⁾ ganz analog wie

1) Wegen der infolge der stark negativ inotropen Vorhofswirkung äußerst kleinen, aber an der Originalkurve deutlich sichtbaren Hebelausschläge habe ich für die publikatorische Wiedergabe die Atriumskontraktionen durch Striche verdeutlicht.

der Ventrikel. Kurve 4 zeigt die Wiederkehr der Vaguswirksamkeit 16 Minuten nach erfolgter Vergiftung und soll nur demonstrieren, daß nicht etwa von der Vergiftung unabhängige Momente, wie Austrocknung der Nerven u. dgl. Ursache der Erfolglosigkeit der Vagusreizung sind.

Wie aus diesem, geht aus sämtlichen Versuchen hervor, daß während des Stadiums der Vaguslähmung Sinus, Atrium und Ventrikel in völlig gleicher Weise auf die Reizung nicht mit Verlangsamung reagieren. Es handelt sich also nicht um eine durch Ventrikelautomatie

Versuch II.
Kurve 5.

Vagusreizung R. A. 10 normal.

Kurve 6.

Vagusreizung R. A. 10 nach Pilocarpinvergiftung
(3 Tropfen 5 ‰ direkt appliziert).

vorgetäuschte Vaguslähmung. Letztere existiert überhaupt nicht, vielmehr nehmen alle Kontraktionen und zwar während des ganzen Ablaufs der Vergiftung ihren Ausgang am Sinus.

Minderwirksamkeit bzw. gänzliche Aufhebung der hemmenden Vaguswirkung während Muscarinwirkung habe ich beim Frosch als regelmäßiges Vorkommnis beobachtet.

b. Pilocarpinversuche.

Die Versuche verliefen ganz analog denen mit Muscarin (Kurve 5 und 6). War schon nach diesen Versuchen sicher, daß eine Kammerautomatie beim Frosch nach diesen Vergiftungen nicht vorkommt, so

wurde dies Ergebnis noch durch den Nachweis gesichert, daß im Stadium der Vaguslähmung nach Anlegung der I. Stanniuschen Ligatur der Ventrikel stillstand und daß im gleichen Stadium im Gegensatz zum Zustand des automatisch schlagenden Ventrikels jede durch Öffnungs - Induktionsschläge hervorgerufene Extrasystole

von einer normal langen kompensatorischen Pause gefolgt war (Kurve 7).

Kurve 7.

Kompensatorische Pause während Pilocarpin-vaguslähmung.

Das Vorkommen der Vaguslähmung ist wie während Muscarin- so auch während der Pilocarpinwirkung beim Frosch ein regelmäßiges.

B. Versuche am Kaninchen.

Die Tiere erhielten 1 g Urethan pro kg per rectum. Nach Enleitung der künstlichen Atmung wurde in der üblichen Weise der Thorax geöffnet und Kammer und Vorhof suspendiert. Immer waren beide Vagi durchschnitten. Es genügt die kurvenmäßige Wiedergabe eines Pilocarpin-Versuches (Kurve 8):

Nach Injektion von 5 mg Pilocarpin ist der vorher stillstellende Vagusreiz bei R. A. 10 gänzlich unwirksam, dabei wird die Vorhofaktion ebenso wenig verlangsamt wie die des Ventrikels.

Es führt also auch beim Warmblüter die Vergiftung mit Muscarin und Pilocarpin zu einem Versagen der chronotropen Vaguswirkung, das nicht nur scheinbar ist. In dieser Feststellung liegt meines Erachtens kein Widerspruch zu den Ergebnissen von Rothberger und Winterberg. Diese sind vielmehr so aufzufassen, daß die Vergiftung in ihren Versuchen noch nicht weit genug vorgeschritten war, um die negativ chronotrope Vaguswirkung völlig verschwinden zu machen — geschwächt war sie vielleicht, was sich infolge Fehlens der Kurven des unvergifteten Tieres nicht feststellen läßt —, wohl aber weit genug, um bereits Kammerautomatie zu veranlassen. Diese scheint ja bei Hunden ein regelmäßiges Vorkommnis zu sein und auch in drei Versuchen an Katzen, die ich anstellte, fand ich sie.

Kurve 8.

Vagusreiz R. A. 10 während Pilocarpinwirkung.

V. A.

Wodurch dieser Unterschied gegenüber Kaninchen und Fröschen, bei denen ich in zahlreichen Versuchen sie niemals beobachtete, bedingt ist, steht dahin; doch geht auch aus anderen Tatsachen z. B. aus dem Verhalten nach der Stanniusligatur hervor, daß bei den verschiedenen Tiergattungen die Befähigung zur automatischen Reizbildung bei Ausfall oder Schwächung der nomotopen Reizbildung in verschiedenem Maße ausgebildet ist.

Erwähnung verdient noch, daß fast immer gleichzeitig mit der negativ chronotropen Vaguswirkung auch die anderen Wirkungen entfallen. Nur ausnahmsweise bleibt die negativ inotrope Wirkung etwas länger erhalten, was nicht Wunder nimmt, da wir ja auch durch verschieden starke elektrische Reizung die einzelnen Vaguskomponenten isoliert zur Wirkung bringen können. Das Vorkommen der Vaguslähmung beim Warmblüter ist übrigens ein keineswegs regelmäßiges, wie ich in Übereinstimmung mit sämtlichen bisherigen Beobachtern gefunden habe. Näheres hierüber folgt weiter unten.

Aus den Versuchen ergibt sich also, daß unter Pilocarpin- und Muscarinwirkung der Vagus seine hemmende Funktion einbüßen kann und es erhebt sich von neuem die Frage, in welchem Verhältnis diese Erscheinung zu der sonstigen Wirkung der Gifte steht.

Zwei Möglichkeiten sind gegeben: entweder die Vaguslähmung ist eine für sich bestehende, von der Hauptwirkung der Gifte unabhängige zweite Wirkung, oder sie ist die Folge der Hauptwirkung.

Bisher hat man die erstere Annahme gemacht und faßte die Un-erregbarkeit des Vagusstammes bei gleichzeitigem Vagusreizzustand auf als Symptom einer präterminalen Lähmung bei gleichzeitiger terminaler Reizung von Vaguselementen (Schott). Und zwar lokalisierte man die präterminale Lähmung derart, daß man sie zentral von den Vagusendigungen einsetzen ließ. Seitdem gezeigt wurde, daß Muskarin (Jonescu) und Pilocarpin (Gaisböck) auch den Erfolg der Sinusreizung vereiteln, müßte man, um die Auffassung zweier verschiedener Wirkungen zu halten, sie so lokalisieren, daß die Lähmung der Nervenendigungen, die Reizung die Nervmuskerverbindung (myoneural junction) betrifft. Aber die Erscheinungen beim Säugetier erschweren mindestens die Annahme, daß die Gifte irgend welche Vaguselemente überhaupt lähmen. Denn die Vaguslähmung nach Muscarin und Pilocarpin ist hier ein ganz irreguläres Vorkommnis. Oft läßt sie sich mit den größten, mit dem Leben des Tieres verträglichen Dosen überhaupt nicht erzielen und, wo sie auftritt, ist der Zeitpunkt des Eintrittes ein ganz verschiedener und wiederum ganz unabhängig von der Dose. So sah ich sie mitunter schon 1 bis 2

Minuten nach der Injektion von 2 mg Pilocarpin, in anderen Fällen erst $\frac{1}{2}$ Stunde nach Injektion von insgesamt 89 mg. Im allgemeinen allerdings scheint doch stärkere Vergiftung mehr zur Lähmung zu disponieren. Wenn aber ein Gift eine direkte reizende oder lähmende Wirkung übt, sind wir imstande, diese Wirkung mit irgend welchen Dosen regelmäßig zu erzielen. Wir werden daher zu der Annahme gedrängt, daß die Vaguslähmung nicht Folge einer direkten Giftwirkung ist, sondern mittelbar durch die Hauptwirkung der Gifte bedingt und daß zu ihrer Realisierung außer der Anwesenheit des Giftes noch andere Bedingungen erfüllt sein müssen. Da wir nun die Hauptwirkung der Gifte bisher stillschweigend als Vagusreizung aufgefaßt haben, wäre demnach die Vaguserregbarkeit möglicherweise Folge einer Vagusreizung durch unsere Gifte. Bevor wir diese Möglichkeit diskutieren, müssen wir prüfen, ob denn während Vagusreizung solche Änderungen der Anspruchsfähigkeit des Vagus wie während der Wirkung unserer Gifte vorkommen.

Hierüber liegen bereits Erfahrungen vor. Zunächst wissen wir, daß, falls nach einer Vagusreizung Stillstand eintritt, dieser nach kürzerer oder längerer Zeit aufhört und sich nur ein gegen die Norm verlangsamter Rhythmus einstellt. Das bedeutet, wie wir an einer anderen Stelle gesehen haben, daß Vagusreizung einen Zustand setzt, der gegen weitere Vagusreizung bis zu einem gewissen Grade refraktär machen kann. Setzt man ferner auf die Reizung eines Vagus die Reizung des zweiten vorher auf seine Wirksamkeit geprüften auf, so ist der Erfolg ganz verschieden. Tschermak (13) fand keine Änderung der Schwellenerregbarkeit des zweiten Vagus, Hoffa und Ludwig (14), Dogiel und Grahe (15) schlossen auf Summation der Wirkung beider, Hüfler (16) fand im Anfang der Reizung des ersten die Anspruchsfähigkeit des zweiten gesteigert¹⁾ am Ende erloschen, Hough (17), sowie Gamgee und Priestley (18) fanden ebenso nach längerer Reizung die Reizung des zweiten wirkungslos.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß während elektrischer Vagusreizung das Aufsetzen einer weiteren in der Tat zu sehr ähnlichen Änderungen führen kann wie während der chemischen Vagusreizung. Besonders charakteristisch ist das wechselvolle Verhalten und doch die im allgemeinen geltende Regel, daß geringgradige Vagusreizung die Erregbarkeit steigert, hochgradige sie herabsetzt oder aufhebt.

1) Hierher gehört auch der Befund Marshalls, den ich bestätigen kann, daß direkt nach Reizung des Vagus mit stärkerem Strom er auf einen schwächeren als zuvor anspricht.

Darnach liegt es wohl nahe anzunehmen, daß die Änderungen der Anspruchsfähigkeit des Vagus während der Vergiftungen Folge ihrer vagusreizenden Wirkung sind. Bevor wir die Berechtigung dieser Annahme im einzelnen prüfen, müssen wir aber zunächst sehen ob und in welchem Sinne wir unsere Vergiftungen denn als Vagusreizungen auffassen können.

Als Unterlage für diese Annahme darf zunächst die Gleichheit der Beeinflussung der Herzaktion in beiden Fällen gelten; des weiteren Winterbergs (19) Befund, wonach, wie während Vagusreizung so während der Giftwirkungen, Vorhofreizung zu Flimmern führt, ferner, wenn auch nicht zwingend, das gleichsinnige Verhalten gegenüber Atropin. Weiter hat Marshall so wie aufgesetzte Vagusreizung auch Pilocarpin während einer dauernden elektrischen Vagusreizung unwirksam befunden. Ich erhielt in analogen Versuchen mit Muskarin einmal eine stärkere Wirkung als zuvor, einmal in Analogie zu Marshalls Pilocarpinversuch überhaupt keine Wirkung.

Auch Superposition von Pilocarpin auf Pilocarpin wird unwirksam (Marshall). Dies ist ein ganz regelmäßiger Befund. Kurve 10 zeigt den geringen Erfolg einer Injektion von 20 mg Pilocarpin gegenüber der ersten von 5 mg (Kurve 9). Zwischen diesen 5 mg und den 20 mg waren noch 15 mg gegeben worden. Der vorher (Kurve 9) stark wirksame Vagusreiz bei Rollenabstand 15 war im Stadium, da 20 mg fast unwirksam waren, ebenso erfolglos. Der Vagus war aber, wie der Effekt der Reizung bei Rollenabstand 10 zeigt, noch erregbar. Pilocarpin erweist sich also als ein schwächerer Vagusreiz. Auch Superposition von Muscarin auf Muscarin kann zu einem analogen Erfolge führen. Es hat ferner Gaisböck schon gezeigt, daß bei Superposition von Muscarin auf Pilocarpin die Wirkung des ersteren ausbleiben kann. Dabei braucht ebensowenig wie bei Superposition von Pilocarpin auf Pilocarpin der Vagus elektrisch unerregbar zu sein (Kurve 11). Ich bin aber nicht geneigt, das Ausbleiben der Muscarinwirkung unter dieser Bedingung ausschließlich auf die durch Pilocarpin gesetzte Vagusreizung zu beziehen, da beim Frosch der Muscarinstillstand durch Pilocarpin aufgehoben wird (Schmiedeberg 22) und zwar schon durch Aufbringen eines Tropfen 1%iger Lösung (eigene Versuche). Möglicherweise handelt es sich also auch um eine Verdrängung des Muscarins durch Pilocarpin. Schließlich wurde in der ersten Mitteilung (20) in Bestätigung von Harnack und Witkowski (21) gezeigt, daß eine vollkommene Analogie in der Beeinflussung des Erfolges der elektrischen

Kurve 9.

3,58 Uhr Vagusreiz R. A. 15.

3,59 Uhr 5 mg Pilocarpin.

Kurve 10.

4,13 Uhr Vagusreiz R. A. 15.

Vagusreiz R. A. 10.

4,14 Uhr 20 mg Pilocarpin.

Kurve 11.

2 mg Pilocarpin.

V. R. R. A. 10.

0,5 mg Muscarin.

V. R. R. A. 10.

Kurve 12.

V. R. R. A. 14.

2 mg Pilocarpin.

vor Eserin

Kurve 13.

V. R. R. A. 15.

2 mg Pilocarpin.

nach 2 mg Eserin

Vagusreizung einerseits, der Pilocarpin- und Muscarinwirkung andererseits durch Choralhydrat und Campher besteht.

Bei Berücksichtigung des gesamten vorliegenden Materiales ergibt sich somit kein einziger Faktor, der gegen, wohl aber ergeben sich zahlreiche, die für die Annahme sprechen, daß die Wirkung unserer Gifte durch Vagusreizung bedingt ist.

Als Sitz dieser Vagusreizung betrachten wir mit Rücksicht darauf, daß die Pilocarpinwirkung einerseits noch auftritt nach postganglionärer Nervdegeneration, andererseits im wesentlichen wirkt wie Reizung autonomer Nerven die Nervenmuskelverbindung.

Mit Rücksicht hierauf war es von Interesse zu prüfen, wie Physostigmin, das die Erregbarkeit für die Wirkung der elektrischen Nervenreizung so hochgradig steigert, die Wirkung von Pilocarpin und Muscarin beeinflusst. Der Vergleich von Kurve 13 mit Kurve 12 zeigt, daß im Gegensatz zu der enormen Wirkungssteigerung der elektrischen Vagusreizung, eine solche des Pilocarpins nicht eingetreten ist. Und dies ist ebenso bei Verwendung von Muscarin (Kurve 14 und 15) der ganz regelmäßige Befund. Findet sich, wie in Kurve 13, sogar eine geringe Abschwächung der Wirkung, so ist diese eine Folge der durch die Sensibilisierung des Vagus gesetzten Reizung; denn sie fehlt, wenn nicht zuvor der Vagus gereizt worden war (Kurve 15).

Dieser Befund steht in gutem Einklang zu den Anschauungen, die wir über den Angriffspunkt des Physostigmins einer-, des Pilocarpins und Muskarins andererseits haben: Ersteres wirkt nicht mehr sensibilisierend nach postganglionärer Nervdegeneration, also sensibilisiert es nicht für die Reize, die darnach den Tonus noch aufrecht erhalten. Pilocarpin und Muskarin aber wirken noch nach postganglionärer Degeneration.

Zusammenfassung.

Es hat sich eine derartige Analogie zwischen der Wirkung elektrischer Vagusreizung einerseits, des Pilocarpins und Muskarins andererseits ergeben, daß wir nicht anstehen letztere als Vagusreizung aufzufassen. Ihren Sitz verlegen wir in die Nervenmuskelverbindung.

Die Analogie erstreckt sich auch auf die Änderung der Erregbarkeit des Vagus namentlich auf die Aufhebung der hemmenden Vaguswirkung; sie kommt wie im Verlaufe der Vergiftungen so auch während elektrischer Vagusreizung vor und ist nachweisbar bei Superposition von elektrischem Vagusreiz und von Giftreiz auf elektrische Vagusreizung und auf Giftreiz.

Kurve 14.
Vor der Injektion.

11,3 Uhr 0,2 mg Muscarin

Kurve 15.
2 Minuten nach Injektion von 2 mg Physostigmin.

11,47 Uhr 0,2 mg Muscarin.

Darnach dürfen wir auch die Erregbarkeitsänderung des Vagus durch die Gifte auf deren Vagusreizung zurückführen.

Es erübrigt nun noch, auf die inverse Vaguswirkung, nämlich auf die Pulsbeschleunigung einzugehen; wie sie als Folge von Vagusreizung im Laufe der besprochenen Vergiftung vorkommt. Sie ist ein fast regelmäßiges Vorkommnis beim Frosch und hat ebenfalls ein physiologisches Vorbild darin, daß bei diesem auch der unvergiftete Vagus oft von vorneherein beschleunigt und daß auch Reizung des Vaguszentrums, wie dies in der 1. Mitteilung bereits besprochen wurde, von Beschleunigung der Herztätigkeit gefolgt sein kann. Beim Warmblüter habe ich in Übereinstimmung mit Harnack und Meyer eine Pulsbeschleunigung nie beobachtet.

Ergebnisse.

1. Wie Muskarin, so steigert auch Pilokarpin in sehr kleinen Mengen die Erregbarkeit des Vagus beim Frosch

2. Im Stadium der „Vaguslähmung“ während Muscarin- und Pilokarpinwirkung existiert weder beim Frosch, noch beim Kaninchen Ventrikelautomatie, es werden vielmehr Sinus, Atrium und Ventrikel gleichmäßig von der „Lähmung“ betroffen.

3. Während elektrischer Vagusdauerreizung kann eine aufgesetzte Muskarin- und Pilokarpindose den Effekt der ersteren steigern oder ohne Wirkung bleiben, je nach Stadium und Intensität der Dauerreizung und Größe der aufgesetzten Giftdose.

4. Superposition von Pilokarpin oder Muskarin auf Pilokarpin oder Muskarin wirkt ganz analog wie Superposition von elektrischer Vagusreizung auf eine bereits bestehende.

5. Im Stadium der Unwirksamkeit superponierter Giftdosen kann elektrische Vagusreizung, wenn auch schwächer, doch noch wirksam sein.

6. Physostigmin sensibilisiert im Gegensatz zur elektrischen Vagusreizung für die Pilokarpin- und Muskarinwirkung nicht.

Schlußfolgerung.

Die Wirkung von Pilokarpin und Muskarin ist als Reizung des Vagus mit Sitz an der myoneuralen Verbindung aufzufassen. Die Erregbarkeitsänderungen des Vagus, insbesondere auch die Vaguslähmung ist als Folge dieser Vagusreizwirkung zu betrachten.

Literatur.

1. Harnack u. Meyer: Dieses Arch. Bd. 12, S. 366, 1880.
 2. Weinzweig: Dubois Arch. S. 527, 1882.
 3. Schott: Ds. Arch. Bd. 65, S. 239, 1911.
 4. Jonescu: Ds. Arch. Bd. 60, S. 154, 1909.
 5. Honda: Ds. Arch. Bd. 64, S. 72, 1910.
 6. Marshall: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 120, 1904.
 7. Löwit: Pflügers Arch. Bd. 28, S. 333, 1882.
 8. Jordan: Dies. Arch. Bd. 4, S. 15, 1878.
 9. Gaskell: Journ. of physiol. Bd. 8, S. 404, 1887.
 10. Cushny: Dies. Arch. Bd. 31, S. 432, 1893.
 11. Gaisböck: Dies. Arch. Bd. 66, S. 398, 1911.
 12. Rothberger u. Winterberg: Pflügers Arch. Bd. 132, S. 233, 1910
 13. Tschermak: Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. 26, S. 312. Ergänzungsheft.
 14. Hoffa u. Ludwig: Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 9, S. 116, 1850.
 15. Dogiel u. Grahe: Dubois Arch. S. 390, 1895.
 16. Hüfler: Dubois Arch. S. 295, 1889.
 17. Hough: Journ. of physiol. Bd. 18, S. 161, 1895.
 18. Gamgee u. Priestley: Journ. of physiol. Bd. 1, S. 39, 1878.
 19. Winterberg: Pflügers Arch. Bd. 122, S. 361, 1908.
 20. Loewi: Dies. Arch. Bd. 70, S. 323, 1912.
 21. Harnack u. Witkowski: Dies. Arch. Bd. 11, S. 1, 18.
 22. Schmiedeberg: Grundriß der Pharmakologie. S. 184, 1909.
 23. Anderson: Journ. of physiol. Bd. 33, S. 414, 1905/06.
-