8) Der Nachweis, dass die Milch durch längeres Stehen eine grosse Einbusse an Casein (10 % und mehr) erleiden kann, dürfte für die milch wirthschaftliche Technik von hoher Bedeutung sein und es dürfte als rationell erscheinen, die Milch in einem möglichst frischen Zustande zu verkäsen. Bei Anfertigung von Magerkäse dürfte dasjenige Aufrahmungsverfahren das beste sein, welches unter sonst gleichen Umständen die geringste Zersetzung des Caseins im Gefolge hat.

Am Schlusse bemerke ich noch, dass mir auch bei Ausführung dieser Arbeit die Hilfsmittel des milch wirthschaftlichen Institutes zu Proskau zur Verfügung standen.

Beiträge zur Kenntniss der Innervation des Herzens.

Dritte Mittheilung.

VI. Die Deutung einiger Giftwirkungen am Froschherzen.

Von

Dr. M. Löwit,

Privatdocent und Assistent am Institut für experimentelle Pathologie
in Prag.

Hierzu Tafel II.

Die Annahme mehrerer verschieden functionirender nervöser Centralapparate im Herzen (speziell im Froschherzen) wurde hauptsächlich auf Grund pharmakologischer Untersuchungen gemacht. Trotz der reichhaltigen Literatur, die gerade über diesen Gegenstand schon aufgespeichert wurde, ist aber das Verständniss, das man durch die hier einschlägigen Untersuchungen für den Innervationsvorgang des Herzens zu gewinnen trachtete, durchaus nicht erleichtert worden.

Nach dem von Harnack¹⁾ entworfenen Schema haben wir in das Froschherz nicht weniger als drei nervöse Centralapparate zu verlegen: ein muskulomotorisches, ein Hemmungs- und ein Beschleunigungscentrum; dazu kommen noch hemmende und beschleunigende²⁾ Nervenfasern im Vagusstamme selbst, sowie die von Schmiedeberg³⁾ und Truhart⁴⁾ zur Deutung der durch Nicotin am Froschherzen hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen angenommenen „Zwischenapparate“, die zwischen der supponirten Endigung des Vagus in den Ganglienzellen und dem Stamme selbst gelegen sein sollen. Erinnern wir uns schliesslich noch des von verschiedenen Autoren, unter Andern auch von Aubert und Dehn⁵⁾ im Herzen angenommenen Coordinationscentrums, dessen Thätigkeit darin bestehen soll, die normale Aufeinanderfolge der Contraktionen der einzelnen Herzhtheile zu regeln, und dessen Wegfall eine vollständig ungeordnete Herzthätigkeit (Wogen und Wühlen) bewirken soll, so erhalten wir einen Reichthum nervöser Centralapparate und Endvorrichtungen im Herzen, der leicht, zumal alle diese Centra in besondere Ganglienzellen verlegt wurden, zu einer Discreditirung auch jener Theorie führen musste, nach welcher die motorischen Impulse für die Contraktionen des Herzmuskels überhaupt von den im Herzen gelegenen Nervenzellen ausgehen, welche mithin diese als den motorischen Centralapparat des Herzens bezeichnet⁶⁾. Es war eben durch alle anderen Versuche, die nicht mit Hülfe toxischer Reize den Innervationsvorgang im Herzen festzustellen

1) E. Harnack: Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiol. d. Froschherzens. Vortrag. Halle 1881. S. 7 ff.

2) Die letzteren sind bis jetzt im Vagusstamme unvergifteter oder ganz normaler Frösche noch nicht nachgewiesen worden.

3) O. Schmiedeberg: Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. Math. phys. Classe. 1870. S. 130 ff.

4) H. Truhart: Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Diss. Dorpat 1869.

5) Aubert und Dehn: Ueber die Wirkung des Kaffees, des Fleisch-extractes und der Kalisalze auf die Herzthätigkeit. Pflüger's Archiv. Bd. IX. 1874. S. 115 ff.

6) Bezüglich der Auffassung der rhythmischen Contraktionen ganglienzellenfreier Theile des Herzmuskels verweise ich auf meine 2. Mittheilung Pflüger's Arch. Bd. XXV. S. 416 ff. IV. Die rhythmischen Contraktionen des Herzmuskels.

trachteten, durchaus kein zwingender Grund aufgedeckt worden, der jene Vielheit von Centren im Herzen gerechtfertigt hätte.

Nur Ranvier¹⁾, obzwar er die einzelnen Herzgifte nicht untersucht hatte, schliesst sich der Anschauung an, dass wir im Herzen ein bewegendes und ein hemmendes Centrum zu unterscheiden haben, und auf Grund histologischer Untersuchungen spricht er sogar die Vermuthung aus, dass die im Herzen befindlichen Spiralfaserzellen als die hemmenden, die Zellen mit nur einem geraden Fortsatze als die bewegenden (motorischen) Ganglienzellen aufzufassen seien. Obzwar er nun selbst zugesteht, dass diese Annahme durch das Experiment nicht bewiesen werden kann, hält er doch daran fest, dass wir zweierlei Arten von Ganglienzellen im Herzen auseinander zu halten haben, von denen die einen bestimmt sind „à produire la force qui le (coeur) met en jeu et à subir les impressions des centres destinés à le maintenir en harmonie avec le reste de l'organisme, les autres à ménager la force dégagée et à la répandre au fur et à mesurer des besoins fonctionnels de l'organe“²⁾.

Es schien mir daher nicht unwichtig, die Wirkung einiger der gebräuchlichsten Herzgifte, auf die sich die Annahme eines intracardialen Hemmungscentrums stützt, für das Froschherz nochmals in der Absicht einem genauen Stadium zu unterziehen, um zu entscheiden, ob die mit ihnen zu erzielenden Erfolge thatsächlich die Annahme verschiedener Centralapparate im Herzen unbedingt erheischen, oder ob nicht eine andere Deutung durch die Thatsachen geboten erscheint, welche nicht auf die genannten Centralapparate zurückgreift.

Ehe ich zur Darlegung meiner eigenen Resultate schreite, habe ich noch einiger aus jüngster Zeit stammender Arbeiten Erwähnung zu thun, die sich mit dem Einflusse gewisser Gifte auf das Froschherz beschäftigen.

In zwei unter Luchsinger's Leitung gearbeiteten Dissertationen von Petri³⁾ und von Sokoloff⁴⁾ wurde bereits darauf

1) L. Ranvier: *Leçons d'anatom. générale. Année 1877—1878. Appareils nerveux terminaux des muscles de la vie organique.* Paris 1880. p. 171.

2) a. a. O. S. 172.

3) E. Petri: *Beitrag zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens.* Inaug. Diss. Bern 1880.

4) Olga Sokoloff: *Physiologische und toxicologische Studien am Herzen.* Inaug. Diss. Bern 1881.

aufmerksam gemacht, dass die Annahme der bereits einmal erwähnten „Zwischenapparate“ zwischen Vagusstamm und Ganglien selbst auf Grund jener Giftwirkungen, die früher zur Aufstellung derselben geführt hatten, nicht nothwendig sei, dass vielmehr der Hemmungsapparat des Herzens als ein einheitlicher aufgefasst werden kann. Indem ich mich den Ausführungen der genannten Autoren im Allgemeinen¹⁾ anschliesse, habe ich hier keine weitere Veranlassung auf die von vornherein wenig verständlichen „Zwischenapparate“ nochmals einzugehen.

Nähere Angaben über die hemmenden Apparate im Herzen wurden jedoch von beiden Autoren nicht gemacht. Sokoloff²⁾ hatte zwar neue Anhaltspunkte dafür gewonnen, dass manche Substanzen nur dadurch eine scheinbare Lähmung der hemmenden Apparate des Herzens vortäuschen, dass sie das Herz zu einer sehr frequenten Schlagfolge anregen, bei der die hemmenden Kräfte des Herzens gegenüber den mächtig erregten motorischen Apparaten nicht zur Geltung kommen können. Da aber diese Anschauungsweise eine Verallgemeinerung nicht zulässt, so bleibt immer noch die Möglichkeit offen, dass besondere Hemmungsapparate und ein besonderes Hemmungscentrum im Herzen vorhanden sind. Thatsächlich wird auch der viel discutirte Muscarinstillstand des Froschherzens, sowohl von Petri als auch von Sokoloff in Uebereinstimmung mit der herrschenden Theorie ganz allgemein auf eine Erregung intracardialer Hemmungsapparate zurückgeführt.

1) Man findet vielfach die Anschauung vertreten, dass durch electriche oder chemische Reizung des Hohlvenensinus die hemmenden (gangliösen) Apparate des Herzens direkt erregt werden. Es ist aber doch zu erwägen, dass durch die genannten Reize die im Hohlvenensinus gelegenen hemmenden Vagusfasern direkt getroffen werden können, und dass diese erst ihren Erregungszustand auf die Endapparate übertragen. Nur für solche Substanzen, (Galle etc.), die vom Vagusstamme keinen Effect auszulösen im Stande sind, wohl aber durch Application auf den Hohlvenensinus eine charakteristische Hemmung der Herzthätigkeit hervorrufen, wird ein experimenteller Anhaltspunkt dafür gegeben sein, dass die Wirkung dieser Substanzen durch Vorgänge bedingt sei, die direkt in den innerhalb des Herzens selbst gelegenen Apparaten ausgelöst werden. Für alle anderen Substanzen, die nebst der Wirkung vom Sinus auch eine solche vom extracardialen Vagusstamme erkennen lassen, wird es sich, meines Erachtens nach, vorläufig gar nicht entscheiden lassen, inwiefern dieselben den genannten „gangliösen Apparat“ direkt beeinflussen.

2) a. a. O. S. 16 ff.

Es musste nun gerade durch das Studium der Muscarinwirkung möglich werden, einen näheren Einblick in die Wirkungsweise dieses supponirten intracardialen Hemmungscentrums zu erhalten, wenn es gelang, die Bedingungen, unter welchen derselbe eintritt und ausbleibt, mannigfacher, als es bis jetzt geschehen ist, zu variiren.

Abgesehen von der äussern Aehnlichkeit zwischen dem Muscarinstillstande und der durch Vagusreizung hervorgerufenen Hemmung der Herzthätigkeit, war für die Entdecker der Muscarinwirkung (Schmiedeberg und Koppe¹⁾ und für alle späteren Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, der Umstand maassgebend, dass nach vorausgegangener Atropinisirung des Thieres der Muscarinstillstand nicht eintrat, und dass der bestehende Muscarinstillstand durch Atropin sofort aufgehoben werden könne. Da nun die Wirkung des Atropins nach der allgemein acceptirten Anschauungsweise von v. Bezold und Bloebaum²⁾ nur in der Lähmung der intracardialen Vagusenden (Hemmungsapparate) ihre Erklärung findet, so schien gar kein anderer Schluss möglich, als dass das Muscarin nur durch Reizung der intracardialen Hemmungsapparate seine Wirkung entfalte. Es hatte nun allerdings bereits Seth N. Jordan³⁾ darauf aufmerksam gemacht, dass bei Anwendung minimaler Atropindosen ($\frac{1}{100}$ —1 mgr) trotz der nachweisbaren Vernichtung der hemmenden Funktion des Vagus auf das Herz eine nachfolgende Behandlung mit grössern Muscarindosen (2 mgr, während unter normalen Verhältnissen bereits $\frac{1}{2}$ mgr zur Hervorrufung des Stillstandes genügt) noch die charakteristische Muscarinwirkung zu erzeugen im Stande ist. Diese Angabe wurde sowohl von Petri⁴⁾ als auch von Sokoloff⁵⁾ bestätigt, eine Aenderung der Anschauung über das Zustandekommen der Muscarinwirkung wurde jedoch durch diesen Versuch nicht bewirkt.

1) O. Schmiedeberg und R. Koppe: Das Muscarin etc. Leipzig 1869. Die weitem Literaturangaben finden sich in dem bereits citirten Vortrage von Harnack zusammengestellt.

2) v. Bezold und Bloebaum: Ueber die physiol. Wirkungen des Atropins. Arb. aus d. physiol. Laborat. Würzburg 1867.

3) Seth N. Jordan: Beiträge zur Kenntniss der pharmak. Gruppe des Muscarins. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol. 1878. VIII. 15. f.

4) a. a. O. S. 22.

5) a. a. O. S. 27.

Auch die von Sokoloff¹⁾ angeführte Beobachtung, dass das Atropin einen Reiz für die motorischen Apparate des Herzens und zu gleicher Zeit eine Art „Belebungsmittel“ für dieselben darstellt, konnte für die Deutung der Muscarinversuche nicht in Betracht kommen, da Sokoloff¹⁾ selbst angiebt, dass, ungeachtet des eben genannten Momentes, die Supposition einer durch das Atropin hervorgerufenen Lähmung der intracardialen Vagusenden unvermeidlich sei.

Mir schien es nun vor allem wichtig andere Substanzen, die erwiesenermassen eine Vernichtung der hemmenden Funktion des Vagus hervorzurufen im Stande sind, in ihrem Verhalten zum Muscarin zu prüfen, da ja möglicherweise der Antagonismus in der Wirkung des Atropin und des Muscarin durch ganz specielle Bedingungen hervorgerufen sein konnte, die sich bei anderen Substanzen von theilweise analoger Wirkung wie das Atropin nicht wiederholen mussten.

Von vornherein musste man nach der herrschenden Lehre erwarten, dass die Muscarinwirkung stets versagen würde, wenn überhaupt der *n. vagus* (extra- und intracardial) seinen Einfluss auf das Herz, gleichgültig durch welche Substanzen, verloren hatte. Gelang es jedoch Substanzen zu finden, nach deren Anwendung trotz entschiedener Lähmung der „hemmenden Apparate“ das Muscarin seine charakteristische Wirkung noch zu entfalten im Stande war, dann konnte die bisherige Annahme, dass der Muscarinstillstand auf eine Erregung dieser „hemmenden Apparate“ zurückzuführen sei, zum mindesten nicht ohne weiteres aufrecht erhalten werden. Dem entsprechend musste sich aber auch ein anderer Gesichtspunkt für die Erklärung des thatsächlich bestehenden Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin ergeben, der die Wirkung der genannten Gifte ohne Rücksicht auf die supponirten „Hemmungsapparate“ verständlich zu machen im Stande war, da die bisherige Deutung sich dann ohne Zuhilfenahme besonderer Hypothesen, die später auseinander gesetzt werden sollen, nicht mehr als zutreffend erweisen konnte.

Es hat nun in allerjüngster Zeit Klug (Högyes)²⁾ bereits den Versuch gemacht, die Muscarinwirkung am Froschherzen unab-

1) a. a. O. S. 32.

2) Ferd. Klug: Die Wirkung des Muscarins auf die Circulationsorgane. Mitgetheilt von med. cand. Franz Högyes. Arch. f. Physiol. 1882. Heft 1 und 2. S. 37 ff.

hängig von vorhandenen oder nicht vorhandenen intracardialen Hemmungsapparaten auf eine Herabsetzung, eventuell vollständige Vernichtung der Erregbarkeit der im Herzen befindlichen automatischen Nervencentra zurückzuführen. Diese Schlussfolgerung stützt Klug (Högyes) wesentlich auf den Umstand, dass durch das Muscarin auch die Erregbarkeit des centralen und peripheren Nervensystems vermindert und weiterhin vollständig vernichtet wird, dass ferner von peripheren, contractilen Gebilden auch die glatten Muskelemente der Gefäße ihre Erregbarkeit sehr bald einbüßen¹⁾. Direkte Beweise für die angegebene Deutung der Muscarinwirkung am Herzen bringt jedoch Klug (Högyes) nicht bei, ebenso wenig geht derselbe auf den angeführten Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin ein. Diese Lücke der Klug-Högyes'schen Untersuchung soll durch die hier mitzutheilenden Versuche ausgefüllt werden²⁾.

Das von mir verwendete muscarinum sulfuricum bezog ich von E. Merck in Darmstadt, der mir mit bekannter Freundlichkeit ein (laut Versicherung) ganz reines Präparat zur Verfügung stellte. Die Dosirung der concentrirten syrupösen Lösung nahm ich in der Weise vor, dass ich einen Tropfen derselben mit 40 ccm Wasser verdünnte. Wird das Gramm zu 15 Tropfen gerechnet, so waren in 1 ccm der verdünnten Lösung 0,00165 musc. sulf. enthalten, mithin etwas mehr als 1½ mgr. Natürlich ist diese Dosirung nur approximativ, es ist aber wegen der syrupösen Consistenz des Präparates eine genaue Bestimmung des Gehaltes an reinem Muscarin in einer bestimmten Lösung nicht gut auszuführen. 1 ccm der genannten Lösung genügte bei den meisten Fröschen, um den charakteristischen Muscarinstillstand nach mehr minder kurzer Zeit hervorzurufen, auf dessen nähere Schilderung ich aus nahe liegenden Gründen nicht eingehe.

1) Dagegen constatirt Klug (Högyes) eine Erregbarkeitssteigerung der quergestreiften Stammesmuskulatur des Frosches unter der Einwirkung des Muscarin, ohne auf diese Differenz der Wirkungsweise näher einzugehen.

2) Die im folgenden zu erörternden Thatsachen sind mir bereits seit Jahresfrist bekannt; die Publication derselben unterblieb nur, weil eine inzwischen begonnene, andere einschlägige Untersuchungsreihe mich vollauf in Anspruch nahm. Erst das Erscheinen der Klug-Högyes'schen Arbeit bewog mich, die von mir gefundenen Resultate, die ein direktes Beweismaterial zu erbringen trachten, gleichsam als Ergänzung jener Untersuchung zusammenzustellen.

Die Dauer, während welcher dieser Stillstand anhält, ist nicht bei allen Fröschen dieselbe. Während bei den meisten Fröschen der Stillstand ein dauernder ist¹⁾, kommen doch auch einzelne Frösche vor, bei denen der Stillstand nur kurze Zeit (einige Minuten, in anderen Fällen $\frac{1}{2}$ —1 Stunde) anhält, worauf das Herz stets in verlangsamter Schlagfolge wieder zu pulsiren beginnt. Eine neue Injektion selbst grösserer Giftdosen ruft in diesen Fällen niemals mehr einen Stillstand, manchmal jedoch noch eine unbeträchtliche Pulsverlangsamung hervor. In derartigen Fällen scheint sehr rasch eine Gewöhnung an das Gift einzutreten. Erwähnt sei noch, dass es bei einzelnen Fröschen gar nicht zur Ausbildung eines vollkommenen Stillstandes kam, wenn auch die Muscarindosis verstärkt wurde. In solchen Fällen schlägt dann das Herz dauernd langsam. Auffallend war es mir, dass derartige Fälle gewöhnlich gruppenweise vorkamen, so dass manchmal bei einer Reihe von Fröschen, bei denen jedoch die *nn. vagi* stets gut wirksam befunden wurden, nur eine unvollständige Muscarinwirkung erzielt werden konnte, während kurze Zeit darauf, ohne dass ich in den äusseren Bedingungen irgend eine bewusste Aenderung vorgenommen hätte, mit schwachen Dosen wieder der charakteristische Stillstand hervorgerufen werden konnte. Es ist wichtig diese Differenz der Muscarinwirkung zu constatiren. Sämmtliche hier mitgetheilte Versuche sind an *R. temporaria* vorgenommen, von denen mir die Art *R. oxyrinus* Steenstrup bedeutend empfindlicher auf das Muscarin zu reagiren schien als *R. platyrhinus* Steenstr. Doch konnte ich hierüber keine volle Sicherheit erlangen, da ich nicht hinlänglich Exemplare der letztern Art aufzutreiben im Stande war. Entgegen der Angabe von Petri²⁾ muss ich hervorheben, dass bei meinen Versuchen der einmal eingetretene Stillstand nur in ganz vereinzeltten Fällen durch Injection einer zweiten gleich starken Dosis unterbrochen wurde; für die Fälle dieser Art lag es natürlich sehr nahe, daran zu denken, dass jene soeben erwähnten Ausnahmen vorlagen, bei denen der Stillstand überhaupt, auch ohne eine nachfolgende Injection, nur ein kurzer sei. Ich habe daher keine Veranlassung der Aeusserung

1) Die Atropinwirkung machte sich in den meisten Fällen auch noch geltend, wenn das Herz 24 Stunden stille gestanden hatte.

2) a. a. O. S. 11.

von Petri (S. 13) beizutreten, „dass eine allzugrosse Dosis des Muscarins die hemmenden Apparate des Herzens nicht nur reizt, sondern überreizt, also lähmt“¹⁾. Auch haben gerade die Versuche mit grössern Muscarindosen zu Resultaten geführt, die mit den Angaben Petri's durchaus nicht in Uebereinstimmung zu bringen waren.

Bestreicht man nämlich das Herz eines Frosches, das nach subcutaner Injection der genannten Muscarindosis vollständig stille steht und dessen Herztheile (Sinus, Vorhof und Ventrikel) gegen mechanische und electriche Reize in der bekannten Weise reagiren, fortgesetzt mit der Muscarinlösung von bekannter Verdünnung²⁾, so verharrt dasselbe auch während der weitem Muscarinbehandlung vollständig ruhig. Nach einiger Zeit hat sich das Verhalten des Herzens gegen elektrische und mechanische Reize dahin geändert, dass Sinus und Vorhof gegen die genannten Reize, auch wenn sie in verstärktem Maasse angewendet werden, nicht mehr reagiren, während durch Reizung der Ventrikelmuskulatur noch Contractionen ausgelöst werden können. Setzt man das Bestreichen des Herzens mit der Muscarinlösung noch weiter fort, so gelangt man endlich dahin, dass auch die Ventrikelmuskulatur auf keinerlei Reize mehr reagirt: der Herzmuskel ist unter dem Einflusse des Muscarins unerregbar geworden.

Dieses Stadium der Muscarinwirkung auf das Froschherz tritt um so rascher ein, je concentrirter die Muscarinlösung angewendet wurde. Das Herz behält auch in diesem Zustande sein für die Muscarinwirkung charakteristisches Aussehen bei, ist diastolisch stark ausgedehnt, der Herzmuskel dabei auffallend dunkel.

Die Behandlung des Herzens mit Atropin lehrt sofort, dass es nicht zu einer einfachen Abtödtung des Herzens durch das Muscarin gekommen ist, denn einige Tropfen einer verdünnten

1) Es sei übrigens darauf aufmerksam gemacht, dass Schmiedeberg (Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1881. Bd. 14. S. 376) gerade diesen Angaben gegenüber auf die Möglichkeit hingewiesen hat, dass das von Petri benützte Präparat durch einen Körper mit atropinähnlichen Wirkungen verunreinigt war.

2) Man gelangt zu dem gleichen Resultat, wenn man die fortgesetzte Muscarinbehandlung des Herzens durch subcutane Injection des Giftes zu Wege bringt; doch ist diese Methode zeitraubender und in ihrem Endeffekte nicht so sicher, wie die oben angeführte.

Atropinlösung¹⁾ direkt mit dem Herzen in Berührung gebracht, oder 1 ccm der genannten Lösung subcutan injicirt, regen dasselbe nach 1—2 Minuten wieder zu rhythmischen Contractionen an, die regelmässig im Sinus und Vorhof früher eintreten, so dass diese bereits rhythmisch pulsiren, wenn der Ventrikel seine Contractionen noch nicht wieder aufgenommen hat; es kommt aber auch vor, dass um diese Zeit der Ventrikel zwar schon pulsirt, aber derart, dass auf 3—4 Vorhofcontractionen erst eine Ventrikelcontraction folgt²⁾.

Dieser Versuch lehrt, dass der Herzmuskel erst durch verhältnissmässig grössere Muscarinmengen in seiner Erregbarkeit derart verändert wird, dass er auf die angewandten künstlichen Reize nicht mehr reagirt, dass dagegen bereits ganz minimale Mengen desselben Giftes eine derartige Veränderung in den die normalen Contractionen des Herzens auslösenden Apparaten hervorrufen, dass dasselbe in Diastole stillesteht. Der Herzmuskel erscheint bei diesen kleinen Giftmengen in seinem Verhalten gegen künstliche Reize nicht alterirt.

Eine andere Frage ist es allerdings, ob das Muscarin, selbst in so kleinen Mengen, das Verhalten des Herzmuskels gegen die natürlichen (innern) Herzreize nicht derart verändert, dass er auf dieselben nicht mehr anspricht; es war mir aber nicht möglich, einen direkten Anhaltspunkt für diese Anschauung zu gewinnen. Ich habe gerade mit Rücksicht auf diese Frage den schwach muscarinisirten (ganglienfreien) Herzmuskel in mannigfachen Parallelversuchen mit dem normalen (ganglienfreien) Herzmuskel verglichen, speciell sein Verhalten gegen verschiedene chemische Substanzen³⁾, gegen mechanische Reize und verschiedene intracar-

1) Die von mir in der Regel verwendete Lösung enthält 0,12 Atrop. sulf. auf 50 ccm Wasser.

2) Nicht alle Herzen lassen bei fortgesetzter Muscarinbehandlung die soeben beschriebene vollständige Unerregbarkeit des Herzmuskels erkennen; in einzelnen Fällen behält namentlich die Ventrikelmuskulatur trotz fortgesetzter Muscarineinwirkung die Fähigkeit, auf kräftige mechanische oder electricische Reize mit Contractionen zu reagiren. Ich vermag nicht anzugeben durch welche Umstände ein solches Verhalten bedingt ist, muss aber ausdrücklich erwähnen, dass ich derartige Fälle nur als die Ausnahme von dem oben geschilderten als Regel zu betrachtenden Verhalten ansehen muss.

3) Die angewandten Durchspülungsflüssigkeiten waren in diesen Versuchen stets mit einigen Tropfen der Muscarinlösung versetzt. Nach einiger

diale Druckwerthe nach der in einer vorausgegangenen Mittheilung¹⁾ angegebenen Methode geprüft, ohne einen wesentlichen Unterschied zwischen beiden nachweisen zu können.

Es wird daher, so lange keine bestimmten Beweise für die zuletzt erörterte Frage vorliegen, der Schluss gerechtfertigt sein, dass das Muscarin in erster Linie die nervösen Apparate des Herzens überhaupt, und erst in zweiter Linie den Herzmuskel beeinflusst²⁾. Ich möchte mich daher der Angabe von Gaskell³⁾, dass der durch Muscarin hervorzurufende Stillstand des Herzens auf eine direkte Muskelwirkung des genannten Giftes zurückzuführen sei, durchaus nicht anschliessen, da Gaskell für seine Behauptung keinen andern Beweis beibringen kann, als dass das Muscarin auch die Contraktionen der ganglienlosen Herzspitze zu vernichten im Stande ist. Das beweist aber nur, dass das Muscarin in einem gewissen Stadium seiner Wirkung auch den kontraktilen Herzmuskel unerregbar zu machen

Zeit verliert dabei der Herzmuskel seine Erregbarkeit. Auf eine nähere Besprechung der schon von Merunowicz, Luciani und Rossbach beschriebenen Veränderung in der Form und rhythmischen Aufeinanderfolge der einzelnen Herzpulse bei Anwendung muscarinisirter Durchspülungsflüssigkeiten gehe ich hier nicht näher ein.

1) Vgl. diese Beiträge. 2. Mittheilung. Pflüger's Arch. Bd. XXV. S. 416. ff.

2) Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass auch der Herzmuskel in jenen Fällen, bei denen man nur kleine Muscarinmengen (1—2 mgr) angewendet hat, nach 12—24 Stunden, selten früher, seine Erregbarkeit gegen künstliche Reize verloren hat. Solchen Präparaten sieht man schon äusserlich eine Veränderung an, die man bei Anwendung grosser Muscarindosen, zur Zeit, wenn der Herzmuskel unerregbar geworden ist, niemals zu beobachten Gelegenheit hat: das ganze Herz ist, obzwar noch diastolisch ausgedehnt, auffallend blass geworden, und es liegt gewiss der Gedanke nahe, die Unerregbarkeit des Herzmuskels in diesen Fällen nicht unmittelbar auf die Giftwirkung, vielmehr auf die in Folge des langen Stillstandes des Herzens bedingte mangelhafte Ernährung des Herzmuskels zurückzuführen. Auch die Behandlung derartiger Herzen mit Atropin spricht dieser Deutung das Wort, da es unter diesen Umständen in den meisten Fällen nicht mehr gelingt, das Herz zu erneuerter rhythmischer Thätigkeit anzuregen. Nur in seltenen Fällen konnte ich auch noch unter diesen Bedingungen durch die Atropinisierung vereinzelte spontane Contraktionen auslösen, die nach kurzer Zeit wieder verschwanden, worauf eine neue Atropinisierung unwirksam blieb.

3) Gaskell: On the tonicity of the heart and blood-vessels. *Archive of phys.* 1880. III. 48 ff.

vermag; die Reihenfolge der Giftwirkung am normalen Herzen zeigt aber zweifellos, dass die Apparate, durch welche die motorischen Impulse für den Herzmuskel beeinflusst werden, früher eine Veränderung erleiden müssen, als dieser selbst.

Welcher Art ist nur diese Veränderung?

Wurde nun auch durch das Verhalten des Herzmuskels gegen das Muscarin die Anschauung nahe gelegt, dass auch jene Apparate, von denen die motorischen Impulse für den Herzmuskel ausgehen, die ich von jetzt ab kurz als die motorischen (nervösen) Apparate bezeichnen will, eine Herabsetzung eventuell eine Vernichtung der Erregbarkeit erleiden, so stand dieser Annahme denn doch die bisher übliche, wenn auch eigentlich nicht streng bewiesene, weil nicht zu beweisende Anschauung gegenüber, dass der Muscarinstillstand, ebenso wie die durch electricische Vagus- und Sinusreizung hervorgerufene Hemmung der Herzthätigkeit auf einer Erregung des supponirten intracardialen Hemmungscentrums zurückzuführen sei.

Hier war nun der Weg für die weitere Untersuchung deutlich vorgezeichnet.

Ich ging zunächst derart vor, dass ich diese „intracardialen Hemmungsapparate“ durch andere Substanzen als durch das Atropin auszuschalten versuchte; es mussten mithin die nöthigen Dosen für derartige Substanzen bestimmt werden, nach deren (subcutaner) Injection die vorher stets auf ihre Wirksamkeit geprüften nn. vagi und der Hohlvenensinus ihren hemmenden Einfluss auf das Herz, selbst bei Anwendung starker elektrischer Reize vollständig verloren hatten. War dieser Zustand erreicht, so wurde jetzt erst der Erfolg einer Muscarininjection festzustellen getrachtet, der nach der herrschenden Anschauung stets hätte ausbleiben müssen, nachdem die intracardialen Hemmungsapparate auch auf starke elektrische Reize nicht mehr ansprachen.

Die erste hierher gehörige Beobachtung machte ich an Fröschen, bei denen die hemmende Function des Vagus durch Behandlung des Herzens mit Na_2CO_3 ¹⁾ in der entsprechenden Dosis vernichtet worden war. Trotzdem jede Spur einer Hemmungswirkung sowohl vom Vagusstamme als auch vom Hohlvenensinus vollständig selbst für starke elektrische Ströme (1 Léclanché bei übereinandergeschobenen Rollen eines Du Bois'schen Inductoriums) ver-

1) Vgl. diese Beiträge. Pflüger's Arch. Bd. XXV. S. 466 ff.

nichtet war, löste doch die nachfolgende Injection von $1\frac{1}{2}$ —2 mgr Muscarin den charakteristischen Stillstand aus, der sich nur darin von dem am normalen Herzen zur Beobachtung kommenden unterschied, dass seinem Eintreten eine sich über 1—4 Minuten erstreckende verlangsamte Herzaktion vorausging. Während also am unvergifteten Herzen der Muscarinstillstand rasch nach der Injection (spätestens nach 20—30") eintritt, wobei in den meisten Fällen nur wenige verlangsamte Contractionen dem definitiven Stillstande vorausgehen¹⁾, tritt am natronisirten Herzen der definitive Stillstand nicht plötzlich ein, es macht sich vielmehr eine an Intensität immer zunehmende Verlangsamung bis zum Stillstande geltend, worüber gewöhnlich einige Minuten verstreichen können. Einen andern Unterschied konnte ich nicht constatiren. Das soeben geschilderte Resultat kam in allen Versuchen, die darauf gerichtet waren, zum Vorschein.

Sokoloff²⁾ hat nun in einer Nachschrift zu ihrer Arbeit die von mir beschriebene Eigenschaft der Natronsalze, die hemmende Function des Vagus für das Herz zu vernichten, dahin interpretirt, dass sie die durch die Natronsalze hervorgerufene Erhöhung der Pulsfrequenz als die Ursache der Unwirksamkeit des Vagus für das Herz ansah. Wäre diese Erklärung zutreffend, dann würden durch die Natronsalze die sogenannten hemmenden Apparate des Herzens gar nicht gelähmt worden sein, und es hätte das nachträgliche Eintreten des Muscarinstillstandes durchaus nichts befremdendes an sich. Allein ich kann mich dieser Anschauung Sokoloff's durchaus nicht anschliessen. Thatsache ist es allerdings, dass durch die angewandten Natronsalze die Pulsfrequenz in der Regel um ein nicht unbeträchtliches gesteigert wird. Wäre aber dieses Moment das allein maassgebende für den Ausfall der Vaguswirkung am Herzen, dann müsste doch mit dem nachträglichen Sinken der Pulsfrequenz auf die ursprüngliche Zahl und selbst unter dieselbe, die Vaguswirkung sofort wieder zum Vorschein kommen. Das ist aber niemals der Fall; während die anfänglich ausgelöste Pulsbeschleunigung nach ungefähr 10—20 Mi-

1) Es kommen übrigens auch vereinzelte normale Herzen vor, bei denen der Stillstand der Injection nicht so rasch folgt, bei denen dann gleichfalls eine mehr weniger deutliche Verlangsamung dem definitiven Stillstande vorangeht.

2) a. a. O. S. 35.

nuten, in einzelnen Fällen noch früher, wieder verschwindet, hält die durch die Natronsalze bedingte Vernichtung der hemmenden Function des Vagus für das Herz beinahe in allen Fällen, wie ich bereits früher erwähnt habe¹⁾, stundenlang an und kann thatsächlich zu einer Zeit constatirt werden, wo die Pulsfrequenz wieder gesunken ist. Ich muss also an der Anschauung festhalten, dass der Wirkung der Natronsalze eine wahre Vernichtung der Hemmungsfunktion des Vagus für das Herz zu Grunde liegt, dass mithin die Wirkung der Natronsalze mit jener der Atropinsalze auf den Vagus mit Rücksicht auf den Endeffekt parallelisirt werden kann.

Stellt man die Versuche in der umgekehrten Reihenfolge an, so constatirt man, dass der Muscarinstillstand in der Regel durch eine nachfolgende Injection von kohlensaurem Natron aufgehoben wird; die sich einstellenden Pulsationen erreichen aber niemals jene Frequenz, die vor der Muscarinjection bestand, sondern bleiben stets wesentlich langsamer. Lässt man in diesem Stadium eine Atropinjection nachfolgen, so erreicht die Pulsfrequenz binnen kürzester Zeit die vor der Muscarinjection innegehabte Grösse. In einzelnen Fällen verlief der Versuch derart, dass der Muscarinstillstand in Folge der Injection von Na_2CO_3 durch eine Reihe verlangsamter Pulsationen unterbrochen wurde, die aber nach einiger Zeit (10–20') wieder aufhörten, das Herz stand neuerdings in Diastole still. Eine zweite Injection des Natronsalzes rief wieder eine mehr minder lange Gruppe langsamer Contraktionen hervor, die nach einiger Zeit neuerdings mit einem Stillstande abschlossen. Dass dieser letztere immer noch als Muscarinstillstand aufzufassen war, der nur in Folge der Natronwirkung durch eine Anzahl von Contraktionen unterbrochen worden

1) Vgl. diese Beiträge. Pflüger's Arch. Bd. XXV. S. 476. Wenn ich daselbst auf die Schilderung der hier erwähnten Frequenzabnahme der Schlagzahl des Herzens nicht eingegangen bin, so geschah das nur deshalb, weil, wie ich ausdrücklich erwähnte (S. 478), es nicht in meiner Absicht lag, die gesammten Veränderungen der Circulation unter dem Einflusse des Na_2CO_3 überhaupt zu schildern, sondern weil ich nur jene Veränderungen am Kreislaufsapparat hervorhob, die mir in gewisser Beziehung zu der eingetretenen Lähmung der Vagi zu stehen schienen. Hätte mir die von Sokoloff angeführte Deutung meiner Experimente vorgeschwebt, so hätte ich schon damals jene soeben erwähnten Angaben mitgetheilt, welche mit derselben durchaus nicht in Einklang gebracht werden können.

war, lehrte die nachträgliche Behandlung derartiger Herzen mit Atropin.

Schon durch diese Versuche allein wird darauf hingedeutet, dass der Muscarinstillstand auch dann noch zu Stande kommen kann, wenn jene Apparate des Herzens, die man jetzt kurz als die hemmenden zu bezeichnen pflegt, in Folge der Natronwirkung ausgeschaltet, einer Erregung selbst durch starke elektrische Reize nicht mehr zugänglich, daher nach der jetzigen Anschauungsweise gelähmt sind. Dieselben Mengen von Natronsalzen, welche den Einfluss des Vagus auf das Herz vollständig vernichten können, sind aber nicht im Stande, die Muscarinwirkung vollständig aufzuheben.

Ich habe in derselben Richtung noch das Strychnin, das Curare und minder vollständig auch das Nicotin untersucht, von denen ja allgemein angenommen wird, dass sie die „Hemmungsapparate“ des Herzens lähmen, und bin, wie ich gleich im Vorhinein erwähnen will, zu den gleichen Resultaten betreffs des sich nachträglich einstellenden Muscarinstillstandes wie bei den Natronsalzen gekommen. Ueber die Wirkungsweise dieser Alkaloide, speziell über ihr Verhalten zum Muscarin habe ich hier folgendes zu erwähnen.

In Uebereinstimmung mit den bisherigen Angaben beobachtete auch ich, dass selbst bei kleinen Strychnindosen (0,0026—0,003 Strych. sulf.) noch vor dem Eintreten des Tetanus der Stammesmuskulatur sich eine anhaltende Verlangsamung in der Schlagfolge des Herzens geltend macht, nach deren Eintritt Vagi und Hohlvenensinus sehr bald ihre hemmende Wirkung für das Herz selbst bei Anwendung starker elektrischer Ströme nicht mehr erkennen liessen. Grössere Frösche (70—80 gr) erfordern eine etwas grössere Dosis (0,003—0,005), wenn der Erfolg eclatant sein soll. Wählt man die Dosis jedoch zu stark, so tritt neben der Vernichtung der hemmenden Function des Vagus für das Herz in sehr vielen Fällen eine periodische Schlagfolge mit mehr minder langen Pausen ein; derartige Herzen können natürlich zu den vorliegenden Versuchen nicht verwendet werden. Eine spontane Wiederkehr der hemmenden Funktion des Vagus habe ich bei Strychninfröschen nicht beobachtet.

Bei allen Fröschen jedoch, bei denen durch das Strychnin in

den kleinen oben genannten Dosen die „hemmenden Apparate“ des Herzens ausgeschaltet waren, und bei denen durch das Gift keine spontanen Intermissionen des Herzschlages hervorgerufen wurden, löste Muscarin in derselben Dosis wie am normalen und am Natronfrosch den charakteristischen Stillstand aus, der hier ebenso wie beim Natronfrosch etwas verspätet und unter einer analogen, immer zunehmenden Verlangsamung der Frequenz nach 3–5 Minuten eintrat.

Wird der Versuch in der umgekehrten Reihenfolge (Muscarin-Strychnin) angestellt, so ist der Erfolg je nach der angewandten Dosis Strychnin ein verschiedener. Injicirte ich mittelgrossen Fröschen (50–60 gr) kurz nach Eintritt des Muscarinstillstandes dieselbe Dosis Strychnin (0,0026–0,003), die an normalen gleich grossen Thieren stets Vernichtung der Hemmungsfunction des Vagus bewirkt, so kam die eigenthümliche Erscheinung zur Beobachtung, dass sich nach einiger Zeit (2–3') ein heftiger Strychnintetanus bei vollständig stillestehendem Herzen einstellte; der Stillstand des Herzens wurde auch weiterhin nicht aufgehoben. Lässt man jedoch 5–10 Minuten nach dem Eintritte des Muscarinstillstandes bis zur nachfolgenden Strychnininjection verstreichen, so bleibt auch der Tetanus aus, das Strychnin ist dann vollständig wirkungslos.

Durch welche Mechanismen die Fortbewegung des Strychnin vom Orte der Injection bei stillestehenden Blut- und Lymphherzen¹⁾ stattfindet, vermag ich nicht anzugeben. Ich möchte hier nur auf die Angabe von Merunowicz²⁾ hinweisen, dass durch das Muscarin die Lymphbildung und Lymphbewegung wesentlich verstärkt wird. Die hier gemachte Beobachtung scheint nun darauf hinzudeuten, dass diese Mechanismen zur Fortbewegung des Giftes nicht mehr beitragen können, nachdem das Muscarin einige Zeit auf den Organismus eingewirkt hat.

Wählt man jedoch grössere Strychnindosen (0,007–0,01), so gelingt es allerdings, den Muscarinstillstand rasch und sicher zu beheben, und hierin befinde ich mich in Uebereinstimmung mit

1) Vgl. v. Wittich: Aufsaugung, Lymphbildung und Assimilation in Hermann's Handbuch der Physiol. Bd. V, 2. Theil, p. 340 f.

2) J. Merunowicz, Die Strömung der Bauchlymphe nach der Vergiftung mit Muscarin, Nicotin und Veratrin. Arbeiten d. physiol. Anstalt zu Leipzig. 1876. p. 117 ff.

den Angaben von Petri¹⁾; doch ist es mir auch hier bei Anwendung solcher relativ grosser Strychnindosen nicht selten vorgekommen, dass die Herzen nach der Strychninisirung periodisch pulsirten.

Das soeben geschilderte Verhalten zwischen Strychnin und Muscarin zeigt mithin, dass wir im Strychnin eine Substanz besitzen, welche in bestimmten Dosen im Stande ist, den Einfluss des Vagus auf das Herz (für elektrische Reize) vollständig zu vernichten, ohne die Herzthätigkeit sonst wesentlich zu alteriren. Trotz dieser „Lähmung der hemmenden Apparate“ durch das Strychnin, ruft eine nachfolgende Muscarininjection die charakteristischen Wirkungen wie am normalen oder am Natronherzen hervor. In der umgekehrten Reihenfolge vermag die gleiche Strychnindosis den einmal bestehenden Muscarinstillstand nicht aufzuheben, hierzu sind grössere Strychnindosen erforderlich.

Ich gehe jetzt noch über zu den von mir über das gegenseitige Verhalten von Curare und Muscarin ermittelten Thatsachen. Ohne auf die Versuche, die sich gerade in dieser Reihe über eine grössere Anzahl (35) erstrecken, im einzelnen näher einzugehen, will ich hier zusammenfassend nur folgendes mittheilen. Das von mir benutzte Curare wurde von Brückner, Lampe u. Comp. in Leipzig bezogen und in einer Concentration von 1:60 zu den vorliegenden Versuchen, stets subcutan, verwendet. Je nach den zur Curarisirung angewandten Dosen erhielt ich folgende Resultate²⁾:

1) Nach Verwendung von 0,1—0,3 ccm Curarelösung trat vollständige Vernichtung der hemmenden Function des Vagus (vom Stamm und Hohlvenensinus geprüft) nach 1—2 Minuten ein. Die Pulsfrequenz zeigte dabei, und das gilt für sämmtliche mit dem Curare angestellte Versuche, ein wechselndes Verhalten, bald gar keine Aenderung, bald eine Abnahme, bald eine Zunahme der Pulszahl, während ganz unabhängig von den Aenderungen der Pulsfrequenz die Vernichtung der hemmenden Fähigkeit des Vagus stets constatirt werden konnte. Wurden nachträglich 1½—2 mgr

1) a. a. O. S. 31.

2) Die Dosirung bezieht sich natürlich auf die in der Spritze enthaltenen zur Injection verwendeten Mengen der Curarelösung.

Muscarin injicirt, so trat der charakteristische Stillstand nach 3—4 Minuten unter allmählicher Abnahme der Pulsfrequenz ein (8 Versuche).

2) Bei Anwendung von 0,4—0,8 ccm der gleichen Curarelösung tritt der Muscarinstillstand erst nach 5—12 Minuten unter allmählicher Abnahme der Pulsfrequenz ein (5 Versuche). Derselbe tritt bei Anwendung der gleichen Curaredosen früher ein, wenn man die Muscarindosis erhöht (2—3 mgr); sein Eintreten kann verzögert werden, wenn man bei gleichen Curare- (0,4—0,8 ccm) und Muscarindosen ($1\frac{1}{2}$ —2 mgr) die Zeit zwischen der Curare- und der nachfolgenden Muscarinjection vergrössert (4 Versuche).

3) Bei Anwendung von 0,9—1,5 ccm der gleichen Curarelösung tritt der Muscarinstillstand ($1\frac{1}{2}$ —2 mgr) erst nach 20—40 Minuten ein. Im übrigen lassen sich auch hier die unter 2) genannten Verhältnisse wieder erkennen (7 Versuche).

4) Bei Anwendung von 1,5—2,5 ccm der gleichen Curarelösung tritt bei einer Muscarindosis von $1\frac{1}{2}$ —2 mgr gar kein Stillstand mehr ein; es entwickelt sich nur eine wesentliche Verlangsamung der Herzaktion, die 20—30 Minuten nach der Muscarinjection ihr Maximum erreicht. Bei Verwendung grösserer Muscarindosen (2—3 mgr) ist die Verlangsamung beträchtlicher und erreicht auch früher ihr Maximum. Selbst bei Injection von 5 mgr Muscarin tritt kein vollständiger Stillstand mehr ein (8 Versuche).

5) Nach einer Injection von 3 ccm der genannten Curarelösung und darüber bewirkten $1\frac{1}{2}$ —2 mgr Muscarin gar keine Veränderung der Schlagzahl des Herzens; mit steigender Muscarindosis tritt eine mässige Verlangsamung der Herzaktion ein (3 Versuche).

Wurden die Versuche in der umgekehrten Reihenfolge (Muscarin-Curare) vorgenommen, so machte sich ebenso wie beim Strychnin die Erscheinung geltend, dass die schwachen Curaredosen, die am normalen Herzen zur Vernichtung jedes hemmenden Einflusses des Vagus auf das Herz hinreichten, durchaus nicht im Stande waren, den mit den schwächsten Muscarindosen hervorgerufenen Stillstand zu beheben. Erst wenn grössere Dosen in Verwendung kamen, traten einige Zeit nach der Injection vereinzelte, träge Contractionen ein, die regelmässig nach 5—15 Minuten wieder ausblieben und durch eine neue Curareinjection wieder hervorgerufen werden konnten. Stärkere Curaredosen (1,5—3 ccm) unterbrechen den Muscarinstillstand gewöhnlich nach kurzer Zeit und

rufen eine regelmässige, rhythmische Herzaktion hervor. In diesem Punkte bringen mithin meine Versuche eine Bestätigung der von Petri¹⁾ angestellten; über das Verhalten der schwachen Giftdosen zu einander hat Petri keinerlei Angaben gemacht.

Auch bezüglich des Verhaltens von Nicotin und Muscarin habe ich einige Erfahrungen gesammelt, welche mit den durch das Curare gewonnenen im wesentlichen übereinstimmen. Ich habe diese Versuche nicht weiter verfolgt.

Ueberblicken wir nun die aus den vorliegenden Experimenten sich ergebenden Thatsachen, so geht wohl unstreitig aus denselben hervor, dass die bisherige Anschauungsweise, die Wirkung des Muscarins auf das Froschherz als den Typus einer durch Giftwirkung erzielten Erregung der intracardialen Hemmungsapparate anzusehen, nur dann zugegeben werden kann, wenn man die bisherige Anschauung über das Zustandekommen der „hemmenden Kräfte“ im Herzen überhaupt einer wesentlichen Umgestaltung unterzieht. Diese Umgestaltung wird eintreten müssen, da, soweit ich sehen kann, durchaus kein Grund vorliegt den Muscarinstillstand von dem durch Vagusreizung zu erzielenden prinzipiell abzusondern, im Gegentheil auch mir die in den meisten Punkten so auffallende Uebereinstimmung beider Erscheinungen auf eine gleiche Entstehungsursache hinzuweisen scheint.

Ohne mich in eine ausführliche Auseinandersetzung über die Hemmungstheorie hier einzulassen, sei nur hervorgehoben, dass die von Rosenthal ursprünglich für das Athemcentrum in der medulla oblongata entwickelten Anschauungen über die Umwandlung constanter Erregungszustände, unter Zuhülfenahme der sogenannten Widerstandshypothese in rhythmische auch auf das Herz übertragen wurde. Nach dieser Anschauung sind es besondere hemmende Kräfte, welche in der von Rosenthal supponirten Weise im Herzen stets thätig sind, und welche durch Erregung des n. vagus in ihrer Intensität gesteigert werden können. Es war eigentlich nur eine Consequenz dieser Anschauung, wenn man diese hemmenden Kräfte auch in besondere hemmende Apparate verlegte und in Folge dessen ein besonderes (gangliöses) Hemmungscentrum im Herzen statuirte.

Als ein wesentliches Charakteristikon dieser intracardialen

1) a. a. O. S. 25 f.

hemmenden Apparate musste es gelten, dass eine verlangsamte Herzaktion oder ein vollständiger diastolischer Stillstand des (Frosch-)Herzens nur so lange auf hemmende Kräfte, welche durch Erregung von hemmenden Apparaten entwickelt wurden, zurückgeführt werden konnten, als diese hemmenden Apparate sich vom n. vagus ausser- oder innerhalb des Herzens mit Hülfe irgend eines Reizes (aus naheliegenden Gründen wurde meistens der elektrische verwendet) noch erregbar erwiesen. Es können daher die hemmenden Kräfte des Herzens nach der besagten Theorie nicht mehr in Wirksamkeit treten, sobald die hemmenden Apparate auf Erregungen, die ihnen auf der Bahn des n. vagus zugeführt werden, nicht mehr reagieren.

Hiermit sind nun die oben mitgetheilten Versuche nicht ohne weiteres in Uebereinstimmung zu bringen, da ich den charakteristischen Muscarinstillstand erzielen konnte, nachdem die hemmenden Apparate des Herzens auf (elektrische) Reize, die dem Herzen auf der Bahn des Vagus (extra- und intracardial) zugeführt wurden nach Einwirkung der vorher angegebenen Substanzen, nicht mehr ansprachen. Schon daraus würde folgern, dass entweder die sogenannten hemmenden Kräfte noch von andern, durch die genannten Substanzen nicht gelähmten Apparaten ausgelöst werden können, oder dass den hemmenden Apparaten noch andere Eigenschaften zukommen müssten, die man ihnen bisher nicht zugeschrieben hat.

Die Anhänger der bisherigen Deutung der Muscarinwirkung könnten allerdings geltend machen, dass die Lähmung der intracardialen Hemmungsapparate, welche durch die von mir untersuchten Substanzen erzielt wurde, keine vollständige war, indem sich die genannten Apparate wohl gegen den elektrischen, nicht aber gegen den Reiz des Muscarins unerregbar erwiesen. Es ist nun allerdings ebensowenig möglich diesen Einwand stricte zu widerlegen, als die Gegenwart des intracardialen Hemmungscentrum streng zu beweisen ist, allein das weitere Zergliedern der gefundenen Thatsachen zeigt doch, dass das Festhalten an der nun einmal eingebürgerten Lehre von dem intracardialen Hemmungscentrum zu äusserst complicirten und zum Theil ganz willkürlichen Hülfsypothesen führt, die umgangen werden können, sobald man sich entschliesst, diese Lehre fallen zu lassen.

Zunächst wissen wir, dass der elektrische Reiz zu den wirksamsten gehört, die wir überhaupt kennen, und dass die che-

mischen Reize, welchen doch auch das Muscarin beizuzählen sein wird, jenen an Wirksamkeit wesentlich nachstehen. Für das supponirte intracardiale Hemmungscentrum müsste daher die Annahme gemacht werden, dass es seine Erregbarkeit für den chemischen Reiz des Muscarins noch behalten habe, nachdem es dieselbe selbst für starke elektrische Reize bereits verloren hat.

Aber selbst, wenn wir uns dieser Annahme anschliessen wollten, so wird doch sofort eine weitere Hypothese für das Verständniss einer anderen der mitgetheilten Thatsachen erforderlich.

Der Umstand, dass es durch gewisse Strychnin- und Curaredosen am normalen Herzen gelingt, eine Vernichtung der hemmenden Function des Vagus zu erzielen, während durch die gleichen Dosen der Muscarinstillstand nicht aufgehoben, daher das im Zustande der Erregung befindliche Hemmungscentrum des Herzens nicht gelähmt werden kann, führt vom Standpunkte der genannten Theorie nothwendig zu der Annahme, dass das nicht erregte Hemmungscentrum durch kleinere Giftmengen gelähmt werden müsse, als das erregte, eine Annahme, die gegenüber der Wirkung des Atropins durchaus nicht auf Verallgemeinerung Anspruch erheben könnte und mit der schon von Ludwig und Luchsinger¹⁾ sowie von Sokoloff²⁾ angeführten Beobachtung, dass lähmende Gifte auf gereizte Organe besser als auf nicht erregte einwirken, nicht in Uebereinstimmung zu bringen ist.

Es scheint mir also durch die erwähnten Einwände, welche gemacht werden müssten, um die beschriebenen Versuche mit der Lehre von dem intracardialen Hemmungscentrum in Uebereinstimmung zu bringen, nicht viel gewonnen zu sein. Ich weiss aber sehr wohl, dass damit immer noch kein direkter Beweis gegen die genannte Deutung der Muscarinwirkung und damit gleichzeitig gegen die Gegenwart eines intracardialen Hemmungscentrums gefunden ist, und dass es, trotz der Unwahrscheinlichkeit, die ja jetzt bereits dieser Theorie anhaftet, noch immer der Neigung des Einzelnen überlassen bleiben könnte, sich derselben anzuschliessen oder sie nicht anzuerkennen. Ich möchte daher

1) J. M. Ludwig und B. Luchsinger: Zur Physiologie des Herzens. Pflüger's Archiv, Bd. XXV, 1881, S. 211 ff.

2) a. a. O.

hier noch auf einen Versuch eingehen, der mit der bisherigen Deutung der Muscarinwirkung durchaus nicht in Einklang zu bringen ist.

Reizt man nämlich während des Muscarinstillstandes den n. vagus mit den gleichen Stromstärken, die vorher stets exquisite Hemmung der Herzthätigkeit bewirkt hatten, so werden jetzt unter bestimmten, sofort näher zu besprechenden Bedingungen regelmässig Pulsationen ausgelöst, welche die Reizung um eine Zeit lang überdauern und ganz allmählich, manchmal mit Einschaltung längerer Pausen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Contractionen, wieder in den charakteristischen Stillstand übergehen (Fig. 1, Taf. II). Man kann diesen Versuch oft hinter einander wiederholen, immer hängt die Zahl der ausgelösten Contractionen von der Dauer der Vagusreizung ab. Nimmt man die Vagusreizung an einem Frosche vor, bei dem es in Folge der Muscarineinwirkung nur zu einer sehr verlangsamten Schlagfolge des Herzens gekommen ist, so tritt während der Reizung eine deutliche Beschleunigung der Herzcontractionen ein, welche die Reizung gleichfalls um einige Zeit überdauern und in ähnlicher Weise, wie oben für die am vollständig stillstehenden Herzen durch Vagusreizung ausgelösten Pulsationen angegeben wurde, wieder allmählich in die ursprüngliche langsame Schlagfolge übergehen kann (Fig. 2 a u. b, Taf. II). Hervorhebenswerth erscheint es mir noch, dass die durch Vagusreizung am muscarinisirten Herzen auszulösenden Contractionen in den meisten Fällen erst eintreten, nachdem die Reizung schon einige Sekunden gedauert hat.

Für das Gelingen des Versuches ist es aber wesentlich erforderlich, dass die Muscarindosis nicht zu gross sei, und dass das Herz noch nicht längere Zeit der Einwirkung des Giftes ausgesetzt war. Ich suche gerade in diesen beiden Umständen den Grund dafür, wesshalb, so weit ich ermitteln konnte, der soeben geschilderte Versuch noch nicht bekannt wurde, trotzdem gewiss während des Muscarinstillstandes der n. vagus schon öfter dürfte gereizt worden sein. Der Versuch gelingt eben in allen jenen Fällen nicht, in denen zur Erzielung eines Stillstandes eine grössere Muscarindosis angewendet wurde. Man kann sich ferner leicht davon überzeugen, dass eine Vagusreizung, die unmittelbar nach Eintritt des Muscarinstillstandes Pulsationen auslöste, nach einiger Zeit unwirksam wird, und selbst bei einer wesentlichen Verstär-

kung der Stromesintensität keine Pulsationen mehr auslöst, trotzdem der Herzmuskel, wie man leicht constatiren kann, auf eine direkte Erregung noch reagirt. Auch die mehr minder rasche Aufeinanderfolge der einzelnen Pulsationen in der durch Vagusreizung ausgelösten Contractionsreihe wechselt, wie es scheint, mit der Intensität der Vergiftung. Gewöhnlich kann man unmittelbar nach Eintritt des durch schwache Dosen ausgelösten Stillstandes ziemlich frequente Pulsationen hervorrufen, während einige Zeit später, auch wenn man dafür Sorge trägt, dass eine Ermüdung des Vagusstammes durch allzu häufige Reizung desselben nicht in Betracht kommen kann, bei denselben oder sogar bei stärkern Stromesintensitäten wesentlich langsamere Pulsationen ausgelöst werden (Fig. 3 und 4, Taf. II). Der Eintritt derartiger langsamer Contraktionen in Folge von Vagusreizung ist meistens ein Zeichen, dass sehr bald jenes Stadium der Muscarinwirkung eintreten dürfte, in dem es durch Vagusreizung überhaupt nicht mehr gelingt, Pulsationsreihen auszulösen.

Es scheint mir nun gerade dieser Versuch für die hier in Betracht kommenden Fragen von wesentlicher Bedeutung zu sein¹⁾. Ich brauche wohl nicht zu erwähnen, dass ich mich vor Stromschleifen, die den Herzmuskel direkt getroffen haben könnten, abgesehen von anderen Vorsichtsmassregeln, schon durch die Wahl der Stromstärken (1 Léclanché, R. A. 150—160 mm) zu schützen gesucht habe; nur in vereinzelt Fällen wurden auch stärkere Ströme angewendet. Controlversuche, in denen der Vagusstamm vor seinem Uebertritt auf die obere Hohlvene abgebunden wurde, sprachen gleichfalls gegen die angezogene Möglichkeit.

Wäre nun wirklich der Muscarinstillstand auf eine Erregung des supponirten intracardialen Hemmungscentrums zurückzuführen, so müsste man den genannten Versuch dahin interpretiren, dass ein auf der Bahn des n. vagus dem Herzen vor der Vergiftung zugeführter Reiz die hemmenden Kräfte des Herzens zu erhöhter Thätigkeit anzuregen vermöge, während der gleiche Reiz nach der Vergiftung diese Kräfte derart schwäche oder lähme, dass die bewegenden Kräfte wieder das Uebergewicht erlangen könnten. Das Willkürliche einer solchen Hypothese liegt aber auf der Hand. Hiermit scheint mir auch die Hauptstütze, welche bisher für die Gegenwart eines gesonderten Hemmungscentrums im Herzen angeführt werden konnte, gefallen.

Ich beschränke mich den genannten Versuch vorläufig dahin zu deuten, dass auf der Bahn bestimmter Vagusfasern dem muscarinisirten (Frosch-)Herzen, speciell seinen motorischen Apparaten, Erregungsvorgänge zugeleitet werden können, welche das stillstehende Herz zu einer Reihe rhythmischer Contraktionen, oder das langsam schlagende Herz zu einer Gruppe beschleunigter Pulsationen anzuregen vermögen. Ich werde später noch auf diesen Punkt einzugehen haben.

Da also bis jetzt ein exacter Beweis, der zur Annahme eines gesonderten, durch besondere hemmende Apparate vertretenen Hemmungscentrums im Herzen zwingen würde, nicht vorliegt¹⁾; da im Gegentheil gezeigt wurde, dass noch Hemmungswirkungen zu erzielen sind, nachdem die hemmenden Apparate (in ihrer gegenwärtigen Begrenzung) vernichtet sind, so scheint mir schon daraus hervorzugehen, dass die Fähigkeit Hemmungswirkungen am Herzen hervorzurufen auch anderen intracardialen Apparaten zukommen müsse, als man es bisher, ganz im Allgemeinen, angenommen hat. Indem wir also von der Gegenwart gesonderter Hemmungsapparate vollständig absehen zu müssen glauben, halten wir vorläufig nur an der wohl unbestrittenen Gegenwart motorischer Apparate im Herzen fest, von denen der Impuls für die Contraction des Herzmuskels ausgeht; wir verlegen diese Apparate aus Gründen, die in früheren Mittheilungen erörtert wurden, in die im Herzen befindlichen Nervenzellen, sehen mithin alle Ganglienzellen des Herzens im Wesentlichen als physiologisch gleichwerthig an und befinden uns hiermit in Uebereinstimmung mit der bereits früher aus Quertheilungs- und Reizversuchen am Herzen abstrahirten Angabe²⁾, dass jeder Theil des Herzens (Sinus, Vorhof und Ventrikel) seine eigenen motorischen Apparate in sich führt.

Von dieser Annahme aus kann dann die Muscarinwirkung

1) Es könnte aber auch darauf hingewiesen werden, dass durch die angeführten Substanzen nur die hemmenden Vagusreizungen (extra- und intracardial) nicht aber das „Hemmungscentrum“ des Herzens gelähmt werden. Ich gehe indessen auf diesen Einwand nicht näher ein, da er eine neue, nicht zu beweisende Annahme einführt.

2) Vgl. diese Beiträge. Erste Mittheilung. Pflüger's Arch., Bd. XXIII, S. 340 f.

nur derart aufgefasst werden, dass durch das genannte Gift eine Herabsetzung oder Vernichtung der Erregbarkeit jener Apparate bedingt wird, von denen die motorischen Impulse für den Herzmuskel ausgehen, und dass in einem gewissen Stadium dieser Erregbarkeitsherabsetzung Reize, welche diesen Apparaten auf der Bahn bestimmter Vagusfasern zugeleitet werden, neuerdings einen Erregungszustand in diesen auslösen können, welcher den Herzmuskel für eine bestimmte Zeit zur Wiederaufnahme, oder zur Beschleunigung etwa noch vorhandener Contractionen, zu veranlassen im Stande ist. Die durch das Muscarin ausgelöste Vernichtung der Erregbarkeit der motorischen Apparate des Herzens kann daher nur als eine relative bezeichnet werden¹⁾. Diese Anschauungsweise findet eine Stütze in den Veränderungen des Herzmuskels selbst unter dem Einflusse des Giftes und in den von Klug (Högyes) ermittelten, das Centralnervensystem des Frosches betreffenden Angaben.

Es weist nun die bereits auseinandergesetzte Beobachtung, dass die Muscarinwirkung noch eintritt, nachdem der n. vagus seinen hemmenden Einfluss auf das Herz durch gewisse Substanzen vollständig verloren hat, schon darauf hin, dass die durch das Muscarin hervorgerufene Erregbarkeitsherabsetzung der motorischen Apparate nicht unter Vermittlung des n. vagus selbst ausgelöst wird, sondern dass es sich dabei um eine direkte Beeinflussung dieser Apparate selbst handelt. Es lässt sich aber auch ein direkter Anhaltspunkt für diese Anschauung erbringen. Legt man nämlich den auf eine weitere Strecke frei präparirten und auf seine Wirksamkeit geprüften Vagusstamm des Frosches auf einen mit einer beliebig starken Muscarinlösung getauchten Pinsel, wobei man natürlich darauf achten muss, dass ein Hinabfliessen des Giftes in die blosliegende Wunde vermieden werde, so tritt niemals der charakteristische Muscarinstillstand ein, während der Vagus selbst sehr bald seine Erregbarkeit einbüsst²⁾.

1) Auch der von Petri (a. a. O. S. 14) angegebene Versuch mit Muscarin und nachfolgender Temperaturerhöhung lässt die gleiche Deutung zu, obgleich dabei nicht zu entscheiden sein wird, in wiefern die Temperaturerhöhung direkt auf den Herzmuskel oder auf die motorischen (nervösen) Apparate des Herzens eingewirkt haben kann.

2) Die hierbei näher in Betracht kommenden Verhältnisse sollen bei einer andern Gelegenheit erörtert werden.

Es sind also dieselben Gründe, die ich bereits bei einer andern Gelegenheit ausführlich erörtert habe¹⁾, die auch für das Muscarin darauf hinweisen, dass dasselbe die motorischen Apparate (Ganglien) des Herzens direkt beeinflusst. Allgemein ausgedrückt dürfte daher die Wirkung des Muscarins dahin präcisirt werden, dass durch dasselbe Vorgänge chemischer Natur in den Ganglienzellen des Herzens ausgelöst werden, welche eine Abschwächung, eventuell eine Vernichtung der von den Nervenzellen ausgehenden „inneren Herzreize“ bewirken.

Da nun ein principieller Unterschied zwischen dem durch das Muscarin am Herzen ausgelösten Hemmungsvorgange und jenem, der durch natürliche oder künstliche Vaguserregung ausgelöst wird, wie bereits einmal erwähnt wurde, nicht statuirt werden kann; da ferner die durch das Zergliedern der Muscarinwirkung gewonnene Anschauung eine Verallgemeinerung zulassen muss, wenn der gewonnene Standpunkt überhaupt eine Bedeutung erlangen soll, so liegt es nahe, die oben erörterte Anschauung über das Zustandekommen des Hemmungsvorganges im Herzen auch auf die bei der Vagusreizung überhaupt in Betracht kommenden Verhältnisse zu übertragen. Man wird dabei nur zu beachten haben, dass das Muscarin eine direkte Einwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens auszuüben vermag, während die Erregungsvorgänge der andern Art den motorischen Apparaten des Herzens auf der Bahn des n. vagus zugeleitet werden und in denselben indirekt ähnliche Zustandsänderungen hervorrufen können, die das Muscarin direkt in ihnen auszulösen vermag. Die Hemmung der Herzthätigkeit, oder wie wir jetzt lieber sagen würden, die Erregbarkeitsherabsetzung der motorischen Apparate des Herzens kann daher entweder durch direkte Einwirkung gewisser Substanzen oder dadurch zu Stande kommen, dass Erregungsvorgänge auf der Bahn bestimmter Vagusfasern diesen Apparaten zugeleitet werden und in ihnen Zustandsänderungen hervorrufen, welche eine Herabsetzung eventuell Vernichtung der Erregbarkeit dieser Apparate bedingen.

1) Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. II, S. 475 f.

Es liegt bis jetzt durchaus kein Grund vor, der darauf hinweisen würde, dass die Zustandsänderungen der genannten Art nur in bestimmten Nervenzellen vor sich gehen könnten, vielmehr weisen verschiedene der bereits erwähnten Thatsachen darauf hin, dass dieselben sich in sämtlichen Ganglienzellen unter bestimmten Bedingungen entwickeln können. Die motorisch thätigen Apparate des Herzens können daher durch besondere innere Vorgänge, die sich in den motorisch thätigen Nervenzellen selbst abspielen können, zu „hemmenden“ umgewandelt werden. Die Auslösung der Erregbarkeitsherabsetzung ist nun durchaus nicht an das normale Verhältniss zwischen den betreffenden Vagusfasern und den motorischen Nervenzellen gebunden, sie kann vielmehr noch vor sich gehen, wenn dies Verhältniss durch gewisse Substanzen gestört ist (Na_2CO_3 , Strychnin, Curare, Nicotin), wenn nur die innern Einrichtungen dieser Apparate, durch bestimmte Substanzen direkt in dem angegebenen Sinne beeinflusst werden zu können, noch erhalten sind.

Bezeichnen wir nun ganz im Allgemeinen die motorisch thätigen Ganglienzellen des Herzens als das motorische Centrum desselben, so stellen die mit diesem in Verbindung tretenden Vagusfasern, welche eine Erregbarkeitsherabsetzung in diesem Centrum auslösen können, centripetale (hemmende) Fasern dar, ohne dabei gleichzeitig sensible Fasern sein zu müssen.

Es sei schliesslich noch darauf hingewiesen, dass die „Hemmung der Herzthätigkeit“ durch Vagusreizung oder durch Alkaloide, nach der hier entwickelten Anschauung auch als eine vorübergehende, eventuell bleibende Lähmung der motorischen Apparate des Herzens bezeichnet werden kann.

Mit dieser hier gegebenen Deutung befinde ich mich in vollständiger Uebereinstimmung mit der von Goltz¹⁾ schon im Jahre 1862 und zum Theil auch mit den bereits von Wallach²⁾ noch früher entwickelten Anschauung; nur hat der letzte Autor, worauf bereits Goltz aufmerksam gemacht hat, die centripetalen (hemmenden)

1) F. Goltz, Vagus und Herz. Virchow's Archiv, 1862, Bd. 26, S.-A., S. 22 ff.

2) J. Wallach, Zur Lehre von der Herzbewegung. Müller's Archiv, 1851, S. 21 ff. Ferner: Wirkung der Electricität auf die Herzbewegung. Ibid.

Vagusfasern gleichzeitig als die sensibeln Fasern des Herzens angesehen. Die „Hemmung“ der Herzthätigkeit durch Vagusreizung oder durch direkte Einwirkung bestimmter Substanzen auf die motorischen Apparate des Herzens zeigt daher mit den Reflexhemmungen eine grosse, von Setschenow¹⁾ bereits hervorgehobene Analogie. Es ist aber vorläufig noch nicht möglich zu entscheiden, ob das von Setschenow (S. 45) aufgestellte Schema den Verhältnissen im Herzen vollständig entspricht, weil unsere Kenntnisse über das Verhalten der accelerirenden Nerven zu den motorischen Apparaten des Herzens noch zu lückenhaft sind.

Es lehnt sich ferner die hier gegebene Deutung über die Auslösung von Hemmungsvorgängen im Herzen, die ja immer nur als der Ausdruck der gerade bekannten Thatsachen anzusehen ist und die nur bezweckt, diese unter ein gewisses allgemeines Prinzip zusammenzufassen, unmittelbar an die Untersuchungen von Heidenhain und Bubnoff²⁾, Munk³⁾, Heidenhain⁴⁾ und von Wegele⁵⁾ (Gad) an, in denen mehrfach darauf hingewiesen wurde, dass Erregung und Hemmung durch die gleichen Elemente vermittelt werden können. Diese Angabe erhält durch die von mir für das Herz ermittelten Thatsachen eine weitere Stütze. Der von Heidenhain aufgestellten Anschauung, dass entweder Erregung oder Hemmung eintrete, „je nach dem Zustande der zu beeinflussenden Organe und nach dem Grade ihrer Reizung“ kann ich jedoch aus Gründen, die ich bei einer späteren Gelegenheit zu besprechen gedenke, für das Herz nicht beitreten⁶⁾. Dessgleichen scheint es mir

1) J. Setschenow, Physiologische Studien über die Hemmungsmechanismen für die Reflexthätigkeit des Rückenmarkes im Gehirn des Frosches. Berlin 1863.

2) N. Bubnoff und R. Heidenhain, Ueber Erregungs- und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirncentren. Pflüger's Archiv, Bd. XXVI, 1881, S. 137 ff.

3) H. Munk, Ueber Erregung und Hemmung. Verhandl. der physiol. Gesellsch. Berlin 1881, Nr. 1.

4) R. Heidenhain, Ueber Erregung und Hemmung. Pflüger's Arch., Bd. XXVI, 1881, S. 546 f.

5) C. Wegele, Ueber die centrale Natur reflectorischer Athmungshemmung. Verhandl. der physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. Bd. XVII. Nr. 1.

6) Inzwischen hat auch Heidenhain (Pflüger's Archiv, Bd. XXVII, S. 383 ff.) diese Anschauung für das Herz nicht beibehalten. (Zusatz bei der Korrektur.)

vorläufig noch nicht thunlich, sich von den mit der Erregung und Hemmung einhergehenden Zustandsänderungen innerhalb der motorischen Apparate des Herzens eine nähere Vorstellung zu entwerfen.

Vom Standpunkte dieser Theorie sind nun die Eingangs besprochenen Versuche folgendermassen aufzufassen: Das Muscarin bewirkt durch direkte Einwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens eine Erregbarkeitsherabsetzung dieser Apparate. Durch bestimmte Dosen von Na_2CO_3 , Strychnin, Curare, Nicotin, werden diese Apparate oder die zu ihnen herantretenden Vagusfasern derart verändert, dass Erregungen, die auf dieser Bahn den genannten Apparaten zugeführt werden, die Erregbarkeit derselben nicht mehr herabzusetzen vermögen. Für die direkten Wirkungen des Muscarins bleiben sie jedoch noch erregbar. Erst wenn grössere Dosen der genannten Substanzen verwendet werden (was aus früher angegebenen Gründen mit Sicherheit nur für das Curare nachgewiesen werden konnte), wird die Alteration der motorischen Apparate eine derartige, dass sie auch dem Muscarin gegenüber keinen Angriffspunkt mehr bieten.

Das Atropin weicht in seiner Wirkung von den genannten Substanzen in sofern ab, als dasselbe schon in kleinen Dosen die normalen Eigenschaften der motorischen Apparate des Herzens derart verändert, dass nicht nur die Einwirkung der centripetalen (hemmenden) Vagusfasern auf dieselben vernichtet wird, sondern auch diese selbst eine derartige Veränderung erleiden, dass auch für die direkte Einwirkung des Muscarins kein Angriffspunkt mehr gegeben ist. Die Unterschiede der Wirkung zwischen dem Atropin und andern ähnlich wirkenden Substanzen dürften daher nur auf quantitativen Differenzen beruhen. Da ich nun morphologische Veränderungen der nervösen Strukturelemente des Herzens nach der Behandlung mit Strychnin, Curare etc. vorläufig nicht nachweisen konnte, so bezeichne ich dieselben kurz als chemische oder als protoplasmatische. Der Antagonismus zwischen dem Muscarin und dem Atropin wird daher von diesem Standpunkte etwa folgendermaassen interpretirt werden müssen: Das Atropin geht bereits in kleinen Mengen eine feste Verbindung mit dem nervösen (und muskulösen) Elemente des Herzens ein; in dieser Verbindung sind die genannten Elemente gegen einen Eingriff, der eine Erregbarkeitsherabsetzung durch direkte Einwirkung auf die motorischen Apparate bewirkt,

geschützt. Dagegen kann das Muscarin durch eine nachträgliche Atropinisierung aus seiner Verbindung mit den genannten Elementen verdrängt werden, weil die Muscarinverbindung eine minder feste als die Atropinverbindung sein dürfte, oder weil, wie es auch ausgedrückt wurde, die Affinität des Atropin zu den nervösen und muskulösen Elemente des Herzens eine grössere, als die des Muscarins ist¹⁾. So hypothetisch dieser Erklärungsversuch auch sein mag, so scheint er mir doch sämtlichen hier angeführten und auch sonst bekannten Thatsachen zu entsprechen.

Schlussfolgerungen.

1) Die Annahme eines besondern durch bestimmte Ganglienzellen vertretenen intracardialen Hemmungseentrums ist auch auf Grund der angeführten Versuche mit gewissen Herzgiften (Muscarin, Atropin, Strychnin, Curare, Nicotin) nicht geboten.

2) Sämtliche Ganglienzellen des Herzens sind, wie bereits in einer früheren Mittheilung auseinander gesetzt wurde, physiologisch gleichwerthig und stellen das motorische Centrum des Herzens dar. Von diesem Gesichtspunkte aus wird wohl für das Zustandekommen der „Hemmungswirkungen“ am Herzen jene Annahme als die nächstliegende bezeichnet werden müssen, dass in Folge besonderer Vorgänge, die sich in jeder einzelnen Zelle abspielen können, der Erregungsvorgang in diesen Zellen durch einen Reiz, der ihnen auf der Bahn der hemmenden Vagusfasern zugeführt wird, oder durch einzelne Substanzen, welche diese Zellen direkt zu beeinflussen vermögen, abgeschwächt eventuell vernichtet werden kann. Eine „Hemmung der Herzthätigkeit“ kann daher auf doppelte Art ausgelöst werden.

3) Die hemmenden Vagusfasern sind für dieses intracardiale motorische Centrum als centripetale Fasern anzusehen.

1) Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch S. Ringer und E. A. Morshead (On the relative paralysing action of atropin and pilocarpine on the heart. Journ. of physiol. II. p. 235 ff.) den Antagonismus zwischen Atropin und Muskarin auf ähnliche chemische Bedingungen, wie ich sie soeben anzudeuten versucht habe, zurückführen. Dasselbst heisst es (S. 244): Muscarin combines with the nervous structure of the excito-motory apparatus or muscular structure and paralyses the heart. Atropin from its stronger affinity for these structures, displaces the muscarin, but as its paralysing action is slight, the heart contracts again.

4) Die Wirkung des Muscarins auf das Herz kann als eine Herabsetzung der Erregbarkeit der intracardialen motorischen Apparate aufgefasst und der Antagonismus der Giftwirkung von Muscarin und Atropin oder ähnlich wirkenden Substanzen auf eine chemische Alteration des Zellprotoplasmas zurückgeführt werden.

5) Die Vernichtung des Einflusses der centripetalen (hemmenden) Vagusfasern auf die motorischen Apparate des Herzens muss nicht Hand in Hand gehen mit einer derartigen Veränderung dieser Apparate selbst, dass auch Substanzen, welche dieselben direkt zu beeinflussen vermögen, ihre Wirkung auf diese Apparate einbüßen. Während sich beim Atropin diese beiden Vorgänge in der Regel nicht trennen lassen, sind sie bei der Einwirkung von Curare, Strychnin und Nicotin deutlich zu sondern. Das Atropin schaltet daher die Wirkung der hemmenden Vagusfasern auf die motorischen Apparate des Herzens wohl aus, allein es beeinflusst dasselbe noch in einer Weise, welche für die „Lähmung der hemmenden Apparate“ durchaus nicht wesentlich ist.

Erklärung der Curven auf Tafel II.

Sämmtliche Curven sind mit einem Apparat gezeichnet, der nach Analogie des Ranvier'schen Froeschcardiographen (a. a. O. S. 41 f.) konstruiert wurde. Sein Princip besteht im Wesentlichen darin, dass eine dünne Korkplatte direkt auf das blosliegende Froschherz aufgesetzt wird, und dass die Bewegungen derselben durch ein geeignetes Hebelwerk auf die rotirende Trommel eines (Hering'schen) Kymographion übertragen werden. Beinahe an allen Curven (besonders deutlich ist es in Fig. 4 zu sehen), beobachtet man, dass die Fusspunkte der einzelnen Pulsationen zu Beginn der Vagusreizung allmählich sinken und erst nach 3—4 Contraktionen einen gleichmässigen Stand einhalten. Es ist diese Erscheinung darauf zurückzuführen, dass das während des Muscarinstillstandes durch Blut stark ausgedehnte Herz mit den ersten Contraktionen sich allmählich entleert und in Folge dessen abschwilt. Mit dem Wiedereintritt des Stillstandes sieht man dann auch ein allmähliches Ansteigen der verzeichneten Geraden, als ein Zeichen der diastolischen Anfüllung des Herzens mit Blut.

Fig. 1. Von a—b wird der 1. Vagus bei R. A. 10 (1 Léclanché) gereizt. Das durch Muscarin stillgestellte Herz vollführt einige Contraktionen.

- Fig. 2a. Unvollständige Muscarinwirkung. Sehr verlangsamte Contraktionen. Von a—b wird der l. Vagus (R. A. 9. 1 Léclanché) gereizt.
- Fig. 2b. stellt die unmittelbare Fortsetzung von Fig. 2a dar.
- Fig. 3. Muscarinstillstand. Von a—b (R. A. 11,5. 1 Léclanché) Reizung des r. Vagus bald nach Eintritt des Stillstandes.
- Fig. 4. Muscarinstillstand. (Anderer Frosch als in Fig. 3.) Von a—b (R. A. 7,5. 1 Léclanché) Reizung des r. Vagus 30 Minuten nach Eintritt des Stillstandes.

Ueber die Ladung des Magens.

Von

M. S c h i f f.

Im Tübinger „Archiv für physiologische Heilkunde“ wurden im Jahre 1858 die ersten Versuche über die Ladung des Magens veröffentlicht.

Dieselben waren an grossen Hunden mit weiter Magenfistel angestellt. Die Canüle konnte leicht abgenommen und wieder eingesetzt werden. 2 Finger in die offene Fistel eingeführt, konnten die Magenwand überall betasten, um noch etwa vorhandene kleine Speisereste zu erkennen.

Die Versuche lehrten:

Dass nach Vollendung der Verdauung einer reichlichen Mahlzeit (von gekochtem Fleisch, Brod, Suppe) der Magen seines Vorathes an peptischem Magensaft entblösst wird.

Dass die lokale Absonderung, welche dann auf Reize oder spontan eintritt, zwar sauer sein kann, aber so lange kein wirksames Pepsin enthält, bis dasselbe wieder neu gebildet ist.

Diese Neubildung erfolgt aber nur, nachdem das Blut auf irgend welchem Wege gewisse Substanzen — Peptogene — neu aufgenommen hat. Diese Peptogene können ternärer Zusammensetzung und pflanzlichen Ursprungs sein, — Dextrin —

Fig. 2^a

Taf. II.

Fig. 2^b

Fig. 4.

Fig. 3.

Fig. 1.