Untersuchungen über die physiologische Aktivität der Stoff- wechselprodukte.

IV. Mitteilung.

Über die Wirkung des Indols auf das Froschherz.

Von

Prof. **B. Danilewsky** (Charkow).

(Hierzu Tafel XIV.)

In bezug auf die physiologische Wirkung des Indols (C_8H_7N) sind die Ansichten etwas verschieden. Rovighi¹⁾ führte diese Substanz Kaninchen subkutan ein und bewirkte dadurch den Tod der Tiere; es waren aber dazu ungeheure Mengen (auch für Skatol) erforderlich (1,5—2,0 g!). Ähnliche Resultate erhielten auch Baumann und Jaffé und auch Nencki, der Hunden bis zu 1 g Indol einführte, ohne irgendwelche toxische Erscheinungen zu beobachten; bei 2 g in 24 Stunden wurden Verdauungsstörungen (Diarrhöe) und Hämaturie beobachtet. Nesbitt²⁾ führte 0,1 g in die V. jugularis ein und bemerkte keine Veränderung des Blutdruckes. Herter führt Beobachtungen am Menschen an, welche darauf hinweisen, dass sogar grosse Indoldosen (0,025—2 g) pro die (im ganzen bis 6—8 g!) per os eingeführt, bloss unbedeutende Störungen des Schlafes und Kopfschmerz, starke Müdigkeit, Symptome der Neurasthenie bewirkten, ohne dass irgendwelche bestimmte stärkere toxische Symptome aufgetreten sein sollten³⁾. Bei Meerschweinchen

1) Siehe Maly's Jahresbericht für Tierchemie Bd. 26 S. 456. — Siehe auch Kukula, Untersuchungen über Autointoxikationen. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 36 S. 773. 1901. — Die Arbeit von Rovighi ist in Arch. di farmacologia e terapeutica, IV, fasc. 3, 1896 gedruckt (mir war sie nicht zugänglich).

2) Nesbitt, The Journal of experim. Medic. vol. 4 Nr. 1. (Zit. Kukula; s. weiter).

3) Herter, N.-J. Medic. Journal 1898, July 16 und 23, p. 89 und 116. An Experimental study of the toxic properties of Indol.)

ist nach Rovighi die tödliche Dose ungeheuer gross (bis 1 g); die Vergiftungserscheinungen des Indols und Skatols (C_9H_8N) sind folgende: Torpor, Somnolenz, Harn- und Kotretention, allgemeine Parese, Herzschwäche und Temperaturherabsetzung (zit. Kukula und Herter, l. c.).

Auf Grund der oben angeführten Tatsachen zieht Kukula den Schluss, dass „das Indol bei Autointoxikationen infolge von Ileus keine wesentliche Rolle spielt; dasselbe gilt auch vom Skatol, dessen toxische Wirkungen nach den Untersuchungen von Rovighi und Nesbitt jenen des Indols gleichkommen“. Dieser Schluss über die Ungiftigkeit der erwähnten Substanzen folgt auch aus den älteren Versuchen von Jaffé, Baumann und Brieger sowie auch aus den Versuchen von Brieger allein; diese Autoren führten nämlich ungemein grosse Indol- und Skatolmengen Hunden ein, ohne irgendwelche toxische Erscheinungen beobachtet zu haben. Dessenungeachtet meint Ch. Hervieux¹⁾: „il est de notion courante, que l'indol et le scatol . . . sont de composés toxiques“. Seine eigenen Versuche an Hunden, Kaninchen und Ziegen, denen er per os und subkutan Indol, Skatol und andere Derivate desselben sogar in grossen Mengen einführte, haben ergeben, dass diese Substanzen „sont dépourvue de toxicité“, und doch hatte schon längst Arth. Christian²⁾ die Beobachtung gemacht, dass das Indol bei Fröschen ausgesprochene Vergiftungserscheinungen hervorruft. Die Symptome sind im Vergleich mit Phenolvergiftungen denselben durchaus gleichartig und parallel verlaufend: stark erhöhte Reflexerregbarkeit, darauffolgende leichtere und bald wieder vorübergehende Lähmungserscheinungen und schliesslich allmähliche Rückkehr zur Norm zeigen sich bei leichteren Vergiftungen“. . . „Bei schweren Vergiftungen sind schon 35—40 Min. nach der Berührung mit dem Gifte (die Frösche wurden ins Wasser, dem Indol zugesetzt war, gelegt) die schwersten paralytischen Erscheinungen und nur noch minimale Atmung vorhanden; auch hier gibt sich noch bei äusseren Reizen die Reflexerregbarkeit durch leichtes Emporschrecken und Zittern in den Extremitäten kund; offenbar aber tritt im Verlauf von 24 Stunden letaler Ausgang ein“. Bei subkutaner Einführung des Indols be-

1) Ch. Hervieux, Sur la prétendue toxicité des corps du groupe de l'indol. C. R. de la soc. de Biol. t. 62 Nr. 17 p. 895. 1907.

2) Art. Christiani, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 273—287.

obachtete Christiani an Fröschen deutliche Vergiftungssymptome noch 24 Stunden nach der Injektion (1—2 mg Indol). Bei der Sektion waren die Hyperämien konstant.

In bezug auf Warmblüter hat auch Herter (l. c.) nachgewiesen, dass intravenöse Injektion von Indol (0,1 % ige Lösung 50—100 ccm und noch mehr!) „exert marked toxic effects upon the nervous system“ — „cardiac and respiratory depression, general prostration, marked contraction of the pupils, irregular clonic spasm, and increased reflex excitability“. Es ist wohl möglich, dass Indol-intoxikation intestinaler Herkunft beim Menschen mit gewissen neurasthenischen Prodromen („abnormal cephalic sensations, and indisposition for mental and physical exertion“) in kausalem Zusammenhang steht¹⁾.

Beim systematischen Studium der physiologischen Aktivität der verschiedenen im Tierorganismus vorkommenden Substanzen glaubte ich mich nicht auf ihre Allgemeinwirkung auf den Tierorganismus beschränken zu können; ich untersuchte vielmehr ihre Wirkungen auf die physiologischen Funktionen und Eigenschaften einzelner womöglich isolierter Organe. Es ist wohl zu bemerken, dass laut meinen Versuchen viele Substanzen, welche per os oder subkutan eingeführt sich als unaktiv erwiesen, in der Tat sehr energisch auf verschiedene isolierte Organe einwirken. Offenbar können bei Verfolgung der Allgemeinwirkung diese partiellen speziellen Wirkungen wegen ihrer geringen Intensität, ja sogar wegen völligem Ausbleiben derselben unter Einwirkung spezieller physiologischer Kompensationen dem Auge des Beobachters entgehen; diese letzteren sind zweckmässig bestrebt, die eingeführte Substanz an sich unschädlich zu machen, entweder durch chemische Veränderung derselben oder durch „funktionelle Neutralisation“ (sit venia verbo!) ihrer schädlichen Wirkung, d. h. auf rein physiologischem Wege. Eine gewisse Substanz kann z. B. sogar bei direkter Einführung ins Blut ohne irgendwelchen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck bleiben; sobald man aber eine physiologische Dissoziation durch Atropin oder durch Durchschneidung der N. vagi oder durch Einführung von Chloralhydrat u. dgl. einstellt, so kann die nämliche Substanz sich in bezug aufs Herz oder die Vasomotoren, Gefässe als aktiv erweisen.

1) Herter, l. c. S. 120.

Was das Indol betrifft, so studierte ich hauptsächlich seine Wirkung auf das Herz des Frosches (*Rana esculenta*) sowie auch auf die Nerven und Muskeln desselben.

In der Literatur fand ich nur eine einzige Angabe, nämlich die von J. Ott und J. Ulman¹⁾ über die Wirkung des Indols aufs Froschherz: „It lowers the force and frequency of the heart.“ Aus dem in ihrem Artikel angeführten Kardiogramm ist es ersichtlich, dass die vom Indol bewirkte Verlangsamung sich schon im Beginn seiner Wirkung bemerkbar macht, ferner aber progressiert sie fast nicht mehr, während die Senkung der systolischen Höhen allmählich progressiert und bis auf eine kaum merkbare systolische Erhebung über die Abszisse herunterkommt.

Meine Versuche am Herzen wurden nach der nämlichen Methode angestellt wie die Versuche im oben angeführten Artikel über die Wirkung des Scatols. In den einen Versuchen blieb das Herz in situ, und der Flüssigkeitsstrom wurde durch die V. cava post. hindurchgeleitet, in den anderen wurde das Herz ausgeschnitten, und die Kontraktionen des Ventrikels wurden myographisch registriert. Das Indol wurde aus der chemischen Fabrik von C. F. Kahlbaum in Berlin bezogen. Seine Lösung von völlig neutraler Reaktion erhielt man durch Auflösung in NaCl (0,6—0,7 %) resp. in Ringer'scher Flüssigkeit, je nachdem, welche Flüssigkeit als normale Nährflüssigkeit diente; die Konzentration war eine „schwache“ (bis 0,01 %) und eine „starke“ (bis 0,1—0,15 %).

I. Bei der Einwirkung schwacher Indollösungen steigen die systolischen Höhen (SS) beträchtlich, manchmal wird diese Steigerung bereits nach 5—10 Sek. ganz exquisit; ihre völlige Entwicklung aber musste man gewöhnlich etwa 1—1,5 Min. abwarten. Beispiele solcher SS-Steigerung: 1. 1½ Min. nach Einführung des Indols wuchsen sie von 20 mm bis auf 27 mm an, und hierauf nach Ablauf der folgenden 3—3½ Min. bis auf 32 mm; nach fernerem 2—3 Min. 35 mm. Die Frequenz der Herzschläge blieb zunächst unverändert, zum Schlusse aber sank sie, und zwar betrug das Intervall zwischen je zwei Systolen (I) zunächst 1,5 Sek., hierauf 1,7 Sek. und schliesslich 2 Sek. Hierauf wurde das Indol durch Ringer'sche Flüssigkeit ersetzt, und nach einigen

1) J. Ott and Ulman, Action of several agents upon intestinal peristalsis, striped muscle and the heart. The Therapeutic gazette 1907 Nr. 1 p. 20—23.

Minuten kehrten sowohl die Systolenhöhen als auch die Frequenz zur Norm zurück. — 2. Vor dem Indol $SS = 25-25,5$ mm; das Systolenintervall $= 1,7$ Sek. Nach der Einführung einer schwachen Indollösung fielen die Systolen zunächst bis auf 23,5 mm, fingen aber hierauf an, schnell zu steigen und erreichten 31 mm bei fast unveränderter Frequenz. — 3. Vor dem Indol sanken SS allmählich von 18 mm bis auf 4 mm bei beträchtlicher Verlangsamung, und zwar betrug das Systolenintervall fast 9 Sek.; aber schon nach 20—25 Sek. nach Ersatz der NaCl-Flüssigkeit durch eine schwache Indollösung fingen die Systolenhöhen an zu steigen und erreichten schnell 26 mm bei exquisiter Beschleunigung. Das Systolenintervall (I) ging bis auf 5, ja sogar 3,5 Sek. herunter. Hierauf nach etwa $2\frac{1}{2}$ —3 Min. sanken SS stark und erreichten im ganzen 2—3 mm in die Höhe, während die Frequenz fast unverändert blieb. Zum Schluss dieses Versuches fielen die Systolen bis auf 6 mm, eine schwache Indollösung aber während bloss 15 Sek. liess sie bis auf 40 mm steigen! Gleichzeitig wurden die Systolen häufiger. — 4. Vor dem Indol $SS = 3-4$ mm und $I = 2,5$ Sek.; es wurde eine schwache Indollösung eingeführt, die Systolen stiegen bis auf 29 mm, und die Frequenz sank bis auf $I = 3,5-4$ Sek.; hierauf wurde eine NaCl-Flüssigkeit eingeführt, die schnell SS bis auf 2,5—3 mm sinken liess. Es wurde von neuem das nämliche Indol eingeführt; nach einigen Sekunden stiegen bereits SS bis auf 24 mm! Dabei sank die Frequenz (I statt 3 Sek. war jetzt $= 4,5$ Sek.); die hierauf wieder eingeführte NaCl-Flüssigkeit brachte SS wieder zum Sinken bis auf 3—3,5 mm bei gleichzeitiger Beschleunigung. — 5. Vor dem Indol waren die Systolen selten und sehr klein, bloss 4 mm; sobald ins Herz schwaches Indol eingeführt wurde, stiegen SS schon nach einigen Sekunden und erreichten schnell 24 mm! Dabei wurden sie häufiger. Hierauf wurde ins Herz statt dem Indol NaCl-Flüssigkeit eingeführt; SS sanken bis auf 2—3 mm; diese sind selten, die Intervalle sind ungleichmässig. Wiederum wurde eine schwache Indollösung eingeführt; schon nach 15 Sek. stiegen SS beträchtlich in die Höhe und erreichten bald 25 mm bei exquisiter Beschleunigung. Nach einigen Minuten brachte NaCl die Systolen auf eine Höhe von 3 mm zurück. — 6. Als Nährflüssigkeit dient eine Mischung von gleichen Teilen NaCl (0,65 %) und Ringer'scher Flüssigkeit; Systolen (SS) 5 mm; eine schwache Indollösung steigerte sie bis auf 28 mm, dabei wurden sie zweimal so häufig und

die Intervalle (I) gleichmässiger; nach 4 Min. wurde das Indol wegen Auftreten von Abortivdiastolen und exquisiter Tonotropie durch die Nährflüssigkeit ersetzt, SS fielen allmählich bis auf 5—6 mm bei exquisiter Beschleunigung (!): I statt 5—5,5 Sek. wurde = 2 bis 2,5 Sek. und hierauf 3 Sek. Auf diese Weise dauerten die Herzschläge regelrecht und gleichmässig während mehrerer Minuten an; hierauf wurde wieder eine schwache Indollösung eingeführt, SS stiegen sehr schnell bis auf 24 mm, aber für kurze Zeit, da bald eine Asystolie eintrat (siehe unten). — Vor dem Indol waren die Systolen fast 3 mm, ziemlich häufig (I = 1,3 Sek.); eine schwache Indollösung ergab eine Steigerung der SS bis auf 28 mm! Dabei sank etwas die Frequenz (I = 2 Sek.). Bald hierauf begannen die Systolen stark und sehr schnell zu sinken bis auf 0; durch einfachen Ersatz des Indols durch die Nährflüssigkeit gelang es nicht, die Herzschläge herzustellen, man musste zur Herzmassage greifen, welche sich erfolgreich erwies. — 8. Im Herzen befindet sich eine NaCl-Lösung; SS werden allmählich schwächer, während mehrerer Minuten behalten sie eine Höhe von 5—6 mm; die Frequenz ist eine sehr geringe, I = 11 Sek. Es wurde eine sehr schwache Indollösung eingeführt; die Steigerung der Höhen begann schon mit der zweiten Systole; nach $3\frac{1}{2}$ —4 Min. erreichten SS 14—16 mm und hierauf nach Ablauf noch einer Minute 20 mm; die Frequenz sank ein wenig, I = 12 Sek., und nach 8—9 Min. wurde sie noch seltener. — 9. Das Herz ist schwach, während vieler Minuten gibt es gar keine Kontraktionen; aber jede mechanische Reizung des Herzens mit einem Pinsel ergab eine Systole von 6—7 mm Höhe; es wurde eine Indollösung eingeführt; die gleiche Reizung ergibt Systolen von 19 mm. Nach 45 Sek. wurde das Indol durch eine NaCl-Lösung ersetzt; nach dem Indol traten schon spontane Kontraktionen des Herzens auf, die allmählich sanken und nach $5\frac{1}{2}$ —6 Min. bis auf 9 mm heruntergingen. Zur gleichen Zeit stieg die Frequenz (I = 7 Sek. statt der vorherigen 13—15 Sek.); es wurde wiederum Indol eingeführt, das die Systolen wieder steigerte, aber bloss bis auf 14 mm; die Frequenz wurde auch grösser (I = 9 Sek.) Das NaCl brachte hierauf die SS zum Sinken bis auf 3—4 mm usw.

Die angeführten Beispiele genügen völlig, um den Schluss zu ziehen, dass schwache Indollösungen ziemlich schnell die Energie der systolischen Kontraktion erhöhen

(hauptsächlich des Ventrikels); eine solche Stimulation dauert jedoch verhältnismässig nicht lange an; bereits nach einigen Minuten (5—8) beginnen die Systolen gewöhnlich zu sinken, obschon das Indol immer noch im Herzen sich befindet; jedoch sind auch die gesunkenen Höhen höher als die Norm. Dass diese Substanz keine tiefgreifenden Veränderungen des kontraktilen Gewebes bewirkt, wird dadurch bewiesen, dass eine Durchspülung des Herzens mit der Nährflüssigkeit ziemlich schnell die Systolen zur Norm zurückbringt. In ein und demselben Versuche kann man mit gleichem Erfolg mehrmals der Reihe nach NaCl und Indol einander abwechseln lassen.

Gleichzeitig mit der erwähnten stimulierenden (positiv-inotropen) Wirkung könnte man gar nicht selten eine günstige Wirkung sehr schwacher Indollösungen auf den Herzrhythmus beobachten; letzterer wandelte sich aus einem unregelmässigen in einen regelmässigen um, die Intervalle I wurden gleichmässiger. Was nun die Wirkung dieser Substanz in schwacher Konzentration auf die Frequenz der Herzschläge betrifft, so konnte ich irgendeinen beständigen gleichmässigen Effekt in dieser Hinsicht nicht beobachten; eine Beschleunigung scheint häufiger aufzutreten als eine Verlangsamung; es kam aber nicht selten vor, dass die Frequenz unverändert blieb, trotz der gleichzeitigen sehr ausgesprochenen Steigerung der SS.

II. Die Wirkung stärkerer Indollösungen (über 0,01 %) ist eine direkt umgekehrte; sie besteht in starker Senkung der Systolenhöhen fast bis auf Null; hierbei bekommt man gewöhnlich eine sichtbare Verlangsamung und Zusammenziehung des Ventrikels; schliesslich entwickelt sich das vollkommene Bild der Asystolie. Folgende Auszüge aus meinen Versuchen illustrieren das geschilderte und ergeben ergänzende Details. 10. Eine etwa 0,2 %ige Indollösung rief eine rasche und kräftige Zusammenziehung des Ventrikels hervor (Tonotropie); die kleinen Systolen wurden häufiger; es wurde Ringer-Lösung eingeführt, die Zusammenziehung wurde schwächer, der Puls aber blieb klein und frequent; nach einigen Minuten wurden die Herzschläge viel gleichmässiger, als sie vor der Indolzufuhr waren. Nach einer Pause wurde wieder Indol 0,025 % eingeführt, das wiederum eine Schrumpfung des Herzens und eine Verlangsamung seiner Kontraktionen bewirkte

(I = etwa 8 Sek.); das Indol wurde durch die Ringer-Lösung ersetzt, die Systolen stiegen in die Höhe (15 mm) und wurden zweimal häufiger (I bis 3,8 Sek.). Nach einer kleinen Pause wurde wieder Indol eingeführt (0,025 %), das sofort fast eine 1½ Min. andauernde Asystolie hervorrief; hierauf traten ziemlich seltene (I = 7,5 Sek.) Systolen auf (10 mm); nach 3—4 Min. wurde Ringer'sche Lösung eingeführt; SS stiegen alsbald bis auf 13 mm und wurden häufiger (I = 4,5 Sek.); die Herzschläge sind völlig gleichmässig an Höhe und Frequenz. Jetzt wurde eine starke Indol-lösung eingeführt (ca. 0,15 %); der Ventrikel kontrahierte sich sofort, die Herzkurve stieg auf 10,5 mm an. Freilich sanken die Systolenhöhen stark, und zwar bis auf 2,5 mm; die Frequenz verminderte sich nur ein wenig (I = 5 Sek.); hierauf bekam man eine starke ununterbrochene Kontraktur, die durch keine Durchspülung des Herzens zu beseitigen war. — 11. In einem anderen Versuche rief das Indol (0,1 %) zunächst eine kurzdauernde Steigerung der Systolen von 28 mm bis auf 32—33 mm mit unbedeutender Verlangsamung (I = 1,8 Sek. statt 1,5 Sek.); hierauf aber fingen die Systolenhöhen an zu sinken (I = 2,5 Sek.), und infolge von unvollkommenen diastolischen Ausdehnungen (Tonotropie) begann das Herz sich zu schrumpfen, erschlaffte aber nachträglich; schliesslich schwanden die isolierten Systolen völlig, es trat Asystolie in Diastolezustand ein. Die Vorhöfe aber kontrahierten sich noch kurze Zeit. Es wurde Ringer-Lösung eingeführt, gar keine Systolen; es wurde eine leichte Massage des Herzens vorgenommen, und hierauf in 4 Min. nach Beginn der Asystolie traten auf einmal spontane ungeheuer grosse Systolen auf 37 mm (bei I = 2,7 Sek.); nach 1½—3 Min. stiegen SS spontan noch höher bis auf 45 und 52 mm. 12. Bei Ringer-Lösung SS = 25 mm; ihr Intervall I = 1,8 Sek.; es wurde eine Indol- und Atropinlösung eingeführt, nach ½ Min. stiegen SS etwas an (29 mm). Die Frequenz wurde kleiner (I = 2,6 Sek.); hierauf nach einer kurzdauernden Zusammenziehung begannen die Systolen stark zu sinken, gingen bis auf 3, 2, 1 mm, herunter und schliesslich trat völlige Asystolie ein, das Herz ist diastolisch gedehnt; zur Zeit der starken SS-Senkung war ihre Frequenz auch etwas niedriger (I = 2,8 Sek.). Die Asystolie dauerte mehr als 10 Min. an; anfänglich half weder Wärme noch Reize noch Massage. Schliesslich nach 11 Min. trat die erste Systole (10 mm) auf mechanische Reizung auf; die nächste bereits spontane

Systole (12 mm) trat nach einigen Minuten ein; hierauf nach $1\frac{1}{2}$ Min. trat schon eine Reihe von spontanen Systolen auf von 14–15–18 mm Höhe; sie stiegen immer an und erreichten 23–24 mm bei $I = 2,5$ Sek. Hierauf nach einer Pause wurde wiederum die nämliche Beobachtung wiederholt. Trotz der gleichzeitigen Wirkung des Atropins rief das Indol eine starke Senkung der SS von 31 mm bis auf 0 hervor; das Herz ist in Diastole, gedehnt, völlige Asystolie; während der Senkung sank die Frequenz fast um das Zweifache (statt 1,5 Sek. $I = 2,6$ – $3,0$ Sek.). Zirka 4 Min. nach Beginn der Asystolie gelang es mittelst Ringer und Massage regelmässig rhythmische Systolen von 14 mm und hierauf noch höhere bis 25 mm herzustellen, die jedoch im Beginne verlangsamt waren ($I = 3,2$ Sek.); nach einigen Minuten wurden sie frequenter bis auf $I = 1,7$ Sek. Schliesslich wurde die nämliche Beobachtung auch zum dritten Male wiederholt, jedoch unterschied sie sich dadurch, dass die Asystolie schon 30 Sek. nach Einfuhr des Indols nebst Atropin eintrat, und dass nach 4 Min. die Ringer-Lösung allein eine Herstellung der systolischen Kontraktionen ergab, wenn auch letztere kleiner und verlangsamer ($I = 4,5$ Sek. statt $1,85$ Sek.) ausfielen, dafür aber ohne jede Reizung und ohne Massage. Ausserdem bot in dieser Beobachtung ein besonderes Interesse das grosse Intervall zwischen der Vorhofskontraktion und dem Beginne der Kammersystole; dieses erreichte 2,5 Sek. — 13. Das Herz war 24 Stunden vor dem Versuch ausgeschnitten, wurde in Kälte konserviert. Die Systolen sind bei Ringer-Lösung genügend hoch (16 mm), daher ziemlich selten ($I = 3,5$ Sek.). Das Indol (ungefähr 0,1 %) bewirkte während 2 bis $2\frac{1}{2}$ Min. eine Senkung der SS bis auf 14 und 12 mm; die Frequenz wurde im höheren Grade vermindert ($I = 5,5$ Sek., hierauf 7,3 Sek. und noch mehr); nach 4 Min. sind die Systolen = 8 mm und, die Frequenz ist sehr herabgesetzt, und zwar in der Minute nur zwei Systolen ($I = 30$ Sek.); gleich darauf trat auf einmal Asystolie ein, ohne dass SS bis auf Null herabgesetzt wären. Nach 3 Min. wurde Ringer-Lösung eingeführt, die nach 40–50 Sek. spontane schwache Systolen hervorrief (2,5–3 mm, bei $I = 5,5$ Sek.); aber bald nach 1,3 Min. sistierten diese Kontraktionen. Vermittelst Massage des Herzens gelang es allmählich Systolen hervorzurufen, die stärker werdend 15,5 mm bei $I = 3,5$ Sek. erreichten. Hierauf wurde nach einer Pause von mehreren Minuten wieder Indol ins Herz (0,015 %)

eingeführt; die Systolen sanken während der ersten Minute von 16 mm bis auf 14,5 und verharrten auf dieser Höhe 8 Min.; die Frequenz hingegen sank wieder in viel höherem Grade, und zwar wurde I statt 3,4 Sek. bei Indol = 6,7 Sek.; eine solche Verlangsamung dauerte 7—8 Min. an bis zur Einführung der Ringer-Lösung, die schon die Systolenhöhen nicht mehr steigerte, aber dafür in 3—4 Min. die erwähnte Verlangsamung der Herzschläge beseitigte und eine Beschleunigung hervorrief ($I = 2,8$ Sek.). Dieser Versuch mit dem „überlebenden“ Herzen ist auch in der Hinsicht interessant, dass hier die am deutlichsten ausgesprochene Wirkung des Indols sich nicht in bezug auf die systolische Energie, sondern auf die Frequenz der exzitomotorischen Impulse geltend machte. Diese Erscheinung verdient einer besonderen Untersuchung nicht nur am Indol, sondern auch an den anderen Herzgiften.

Die Wirkung des Indols auf isolierte Teile (Vorhöfe, Sinus venosus, Kammer) des normalen und des vorläufig durch Atropin oder Kurare vergifteten Herzens ist im wesentlichen dieselbe: eine Herabsetzung der systolischen Energie und eine Verlangsamung bis zur völligen Asystolie. Eine Durchspülung stellt die Kontraktionen wieder her. Es ist nun von Interesse, dass das Herz in situ, sowohl bei allgemeiner Indolvergiftung des Frosches sowie auch bei Aufträufelung der Lösung unmittelbar aufs Herz, seine (allmählich schwächer werdenden) Kontraktionen bedeutend verlangsamt; zur Asystolie kommt es aber nicht, oder dies geschieht bloss in Ausnahmefällen.

Die Wirkung starker Indollösungen besteht also gewöhnlich darin, dass die Systolenhöhen sinken; gleichzeitig damit kommt eine Verlangsamung zustande, welche übrigens lange nicht so charakteristisch ist, wie z. B. bei Muskarin oder Arekalin, die auf die nervösen Hemmungsapparate wirken. Die bei Indol auftretende Asystolie ist gewöhnlich das Resultat einer mehr oder weniger raschen Senkung der systolischen Energie. Jedoch ist das Fehlen von Kontraktionen nicht etwa als ein paralytischer Zustand des Myocards anzusehen, da es sehr oft gelingt, während der Asystolieperiode sogar durch eine schwache einzelne Reizung starke Kontraktionen des Ventrikels — bis auf 24 mm und höher — hervorzurufen; manchmal folgten auf die isolierte Reizung nicht nur eine, sondern zwei bis drei Systolen. Darauf weist auch die Tatsache hin, dass in einigen Versuchen nach viele Minuten andauernder Asystolie spontane von

vorn herein sehr hohe (bis 37 mm) Systolen auftreten. Während die Ventrikelkontraktion sistiert, können die Vorhöfe noch fortfahren, sich zu kontrahieren; eine ähnliche Unabhängigkeit zeigt auch der Bulbus aortae.

Was die Zusammenziehung des Herzens unter Einwirkung konzentrierter Indollösungen und das Ansteigen des ganzen Cardiogrammes über die Abszisse (Tonotropie) betrifft, so wird dies gewöhnlich schon im Beginne der Wirkung beobachtet, und zwar dann, wenn die Senkung der systolischen Höhen beginnt; aber schon nach etwa 20—30 Sek. bei schon sehr niedrigen SS dehnt sich das Herz, und das Cardiogramm kehrt zur Abszisse zurück. Übrigens kamen auch Fälle von länger dauernder Tonotropie vor, sowie auch solche Fälle, wo diese bereits nach Entfernung des Indols nach Ersatz desselben durch reine Nährflüssigkeit zum Vorschein kam.

Was die Reizbarkeit des Herzens betrifft, so haben Proben mit elektrischer und mechanischer Reizung bewiesen, dass die Erregbarkeit bei Einwirkung konzentrierter Indollösungen, wenn diese aufs Herz längere Zeit einwirken, herabgesetzt wird. Indem ich die Wirkung des Indols auf die motorischen Nerven und Skelettmuskeln des Frosches studierte, konnte ich mich überzeugen, dass dieses stark und schnell (für mässige Reize bis auf 0!) die Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit derselben sowie auch die Zuckungshöhen der Muskeln herabsetzt, dass aber diese Eigenschaften bis zu einem gewissen Grade wieder hergestellt werden können, wenn man die Nerven resp. Muskeln mit indifferenten Salzlösungen ausspült¹⁾. Das nämliche wird in gewissem Sinne auch bei der Wirkung des Indols auf das Froschherz beobachtet. Das grosse Intervall (2—2,5 Sek.) zwischen der Vorhofsystole und der des Ventrikels bei gewissen Bedingungen der Indolvergiftung ist auch, wie mir scheint, ein Beweis für die Verlangsamung der Leitung der excitomotorischen Impulse von Sinus venosus resp. von den Vorhöfen zum Ventrikel; bei stärkerer Wirkung fahren die Vorhöfe fort, sich zu kontrahieren,

1) Von diesen Versuchen soll in einer der folgenden Mitteilungen die Rede sein. Die Wirkung des Skatols auf Nerv und Muskel ist der des Indols völlig analog, nur ist zu beachten, dass das Skatol in wässerigen Flüssigkeiten viel weniger löslich ist.

während der Ventrikel bereits in Asystolie verharret; letzterer aber kann noch auf jeden äusseren, genügend starken Reiz mit einer ziemlich bedeutenden Kontraktion reagieren, solange die Reizbarkeit und die Kontraktilität nicht völlig erlöschen.

Was die Wirkung des Indols auf das (nach Langendorff) **isolierte Warmblüterherz** betrifft, so ist sie im wesentlichen dem oben Beschriebenen analog. Bei der Einführung schwacher Lösungen oder bei vorläufig abgeschwächter Tätigkeit des Kaninchenherzens, durch Hypertermie z. B., wird eine Verstärkung der systolischen Energie beobachtet. Die Höhen steigen bedeutend über die Norm; übrigens geht manchmal dieser Verstärkung eine kurzdauernde Phase verminderter Tätigkeit voraus. Die Frequenz sinkt gewöhnlich etwas oder sie bleibt unverändert. Bei stärkerer Wirkung wird ausser einer Herabsetzung der Frequenz eine Hypodynamie beobachtet, die sich als eine Störung in der Regelmässigkeit des Rhythmus, als eine Gruppierung der Systolen zu 2—4 mit mehr oder minder bedeutenden Pausen zwischen diesen Perioden kundgibt; die Herabsetzung der Systolen und der Frequenz führt endlich zur Asystole zunächst der Ventrikel, dann aber auch der Vorhöfe. Diese Phase dauert 30—60 Sekunden an, worauf bei Ersatz des Indols durch Locke'sche oder Ringer'sche Lösung die spontanen Systolen sich wiederherstellen, zunächst in Gruppen mit Pausen, dann aber auch regelmässig rhythmisch; es ist von Interesse, dass zuweilen nach solchen Pausen die Systolen sogar höher als die ursprüngliche Norm ausfallen¹⁾.

Die Indolwirkung ist also im allgemeinen der Skatolwirkung ähnlich; die Hauptwirkung macht sich als eine Herabsetzung der systolischen Höhen und der Frequenz geltend; beide Substanzen verleiten das Herz in einen Zustand der zeitweisen Asystolie. Der Grund liegt offenbar hauptsächlich in einer direkten Wirkung dieser Substanzen auf das Myocard.

1) Obgleich die Versuche über den Einfluss des Indols auf den Blutdruck der Warmblüter in meinem Laboratorium noch nicht abgeschlossen sind, ist doch schon genügend klar geworden, dass diese Substanz direkt ins Blut eingeführt (z. B. 0,02—0,03 g und darüber) eine Vergrösserung der Pulsamplitude bewirkt; dies gilt sowohl bei erniedrigtem Blutdrucke durch Chloralhydrat als auch bei höherem Blutdrucke nach Durchschneidung der N. vagi.

Anhang.

1. Die Wirkung des Indols auf das Flimmerepithel.

Indollösungen (0,05—0,1 %) von neutraler Reaktion in NaCl (0,6—0,7 %) üben einen schädlichen Einfluss auf dieses Epithel des Frosches oder der Wirbellosen aus: Die Bewegungen der Flimmer werden ziemlich schnell abgeschwächt und stehen dann ganz still. Ersetzt man das Indol zur rechten Zeit durch eine NaCl-Lösung oder noch besser durch die Ringer'sche Lösung, so können die Flimmerbewegungen noch wieder hergestellt werden; anderenfalls bleibt der Stillstand stabil.

2. Die Wirkung des Indols auf die Protozoen, kleinen Würmer, Crustaceen u. a.

Auch hier lässt sich die Giftigkeit des Indols (sowie auch des Skatols) zweifellos nachweisen. Meine Beobachtungen betreffen verschiedene Infusorien, kleine süßwässerige Würmer, Cyclopen, Daphnien, Mückenlarven, Embryonen mancher Helixarten usw. In allen Fällen schwächte das Indol die willkürlichen Bewegungen sowie auch die Antwortbewegungen auf äussere Reize; schliesslich trat völlige Lähmung ein sowohl der willkürlichen Bewegungen als auch der pulsierenden Vacuole, des Herzens u. dgl. Bei schwacher Konzentration der Indollösung gelingt es noch, durch Ausspülung mit Wasser die Lebenstätigkeit zu restituieren; dies gilt besonders für das wenig lösliche Skatol; bei stärkerer Wirkung dagegen ist die Restitution unmöglich; manche Infusorien bieten dabei eine völlige Deformation, ja sogar eine Desintegration des Körpers dar; es ist von Interesse, dass bei der Einwirkung des Indols auf dieselben der Kern (Macronucleus) scharf konturiert wird. Die angegebene giftige Wirkung kommt, je nach der Konzentration, ziemlich schnell — bereits nach einigen Minuten — zum Vorschein; es werden nicht nur die Bewegungen der Infusorien, Flagellaten, sondern auch die der Spirillen stillgestellt.

3. Die Wirkung des Indols auf den Darm des Frosches.

Schwache Indollösungen (sowie auch die des Skatols) verstärken offenbar die spontanen Bewegungen des ausgeschnittenen Darmes sowohl als auch die Kontraktionen desselben nach elektrischer oder mechanischer Reizung; es bilden sich stärkere, tiefere Einziehungen, die merklich später erschlaffen als normaliter. Es ist übrigens zu ge-

stehen, dass diese Phase der Wirkung entfernt nicht jedesmal sicher zu konstatieren war. Dagegen bewirkt eine Indollösung von etwa 0,1 % und darüber schon während 5—10 Minuten eine allmähliche Verlangsamung und Abschwächung aller Bewegungen des Darmes, die bis zu völligem Stillstande desselben gehen kann. Durch rechtzeitige Ausspülung mit Ringer'scher Lösung gelingt es, die Reizbarkeit des Darmes, ja sogar die spontanen Bewegungen desselben herzustellen.

4. Die Allgemeinwirkung des Indols auf den Frosch¹⁾.

Kleine, junge Frösche und Kröten, welche ins Wasser, dem eine Indollösung zugesetzt war, gelegt werden, zeigen zuerst Unruhe, erhöhte Reizbarkeit; dann tritt Lähmung ein, und die Tiere gehen nach 1—2 Stunden, je nach der Quantität des zugesetzten Indols, zugrunde.

Was die grossen, erwachsenen *Ranae esculentae* betrifft, so ist die subcutane Einführung sogar relativ grosser Indolmengen (bis 0,01 g) gewöhnlich für dieselben nicht letal; dafür sind sehr interessante Störungen des Nerven- und Muskelsystems sogar nach Einführung weniger Milligramme dieser Substanz zu beobachten. Schon nach 10—15 Minuten wird der Frosch reizbar, stark unruhig, seine Bewegungen nehmen allmählich einen klonisch-convulsiven Charakter an; sogar sehr schwache taktile Reizungen der Haut, Stoss oder Erschütterung des Tisches, zuweilen schon die Annäherung der Hand veranlassen den Frosch, eine ganze Reihe von convulsiven Bewegungen mit deutlicher Störung der Koordination auszuführen; auf den Rücken gelegt, zappelt der Frosch, wird unruhig, aber in Bauchlage zurückzukehren, ist er nicht imstande. Wiederholte convulsive Anfälle treten häufig spontan, ohne jeden äusseren Anlass auf; nicht selten quakt dabei der Frosch in ganz eigenartiger Weise in langen Absätzen; sein ganzer Körper zuckt, wankt; die Augen sind eingezogen; der Kopf ist nach unten gebeugt; häufige Zuckungen in den Extremitäten. Klemmt man eine Pfote stark und rasch mit einer grossen Pinzette zu, so bleibt das Tier nach einer kurzdauernden Unruhe die ganze Zeit trotz der andauernden Einklemmung in Ruhe; aber ein neuer, wenn auch schwacher Hautreiz kann wieder eine convulsive reflektorische Reaktion hervorrufen.

1) Vgl. oben die Versuche von Christiani.

Entfernt man vorläufig die grossen Hemisphären oder sogar fast das ganze Kopfhirn, so bleibt doch der konvulsive Charakter der Reaktionsbewegungen und die hohe reflektorische Erregbarkeit vollkommen deutlich ausgesprochen.

Etwa 2—4 Stunden seit Beginn der Vergiftung werden die Frösche (mit unversehrttem Gehirn) allmählich ruhiger; die krampfhaften spontanen und Reaktionszuckungen verschwinden, obwohl die Störungen in der Koordination der Bewegungen immer noch ganz deutlich ausgesprochen bleiben; letztere sind ungeordnet, unregelmässig, zeigen einen choreatischen Charakter. Schwache taktile Hautreize rufen schon entfernt nicht jedesmal reaktive Bewegungen hervor; aber im allgemeinen ist die „reflektorische Reizbarkeit“ des Frosches noch sehr hoch. Es ist von Interesse, dass diese häufig am zweiten, ja sogar noch am dritten Tage zu konstatieren ist; nicht nur Reizung der Haut, sondern auch eine rasche Annäherung der Hand vor den Augen des Tieres (ohne zu berühren!) ruft jedesmal eine dauernde Unruhe, Springbewegungen (die jetzt schon vollkommen koordiniert sind!) hervor. Eine solche Unruhe tritt auch völlig spontan ohne jeden sichtbaren äusseren Anlass auf. Diese Frösche reagieren energischer, dauernder auf schwache, sogar optische Reize.

In einigen Versuchen wurde bemerkt, dass durch Verdunkelung die Tiere merklich beruhigt werden, dass die „reflektorische Erregbarkeit“ dadurch sinkt; sobald aber die Decke des Gefässes, worin diese Frösche (2—3 Tage nach der Vergiftung) sich befanden, entfernt wurde, wurden sie wieder sehr reizbar. — (Alle diese Versuche wurden im Sommer an frisch gefangenen *Ranae esculentae* ausgeführt.)

Die in meinen Mitteilungen beschriebenen Versuche über Skatol- und Indolwirkungen habe ich meistens in Gemeinschaft mit Herrn stud. medic. M. D. Kukudžanoff ausgeführt, welchem ich für die mir geleistete Hilfe hier meinen Dank ausspreche.

Erklärung der Figuren auf Tafel XIV.

Cardiogramme des Froschherzens; von links nach rechts zu lesen; die Systolen nach oben; *A* = Vorhöfe und *V* = Ventrikelkontraktionen; *As* = Asystolie; Sekundenlänge in Fig. 1, 2, 4 die gleiche, in Fig. 3 etwas grösser.

Fig. 1. Versuch 3. Februar 1907. Wirkung der Indollösung (ca. 0,15%); von *a* ab und weiter das Herz stark gedehnt; in *As* stellt sich Asystolie ein; nach Verlauf von 10 Minuten gelang es, mit Hilfe der Massage sofort sehr grosse Herzkontraktionen (weit über die Norm hinaus!) bei normaler Frequenz hervorzurufen.

Fig. 2. Derselbe Versuch. Starke Lösung von Indol hat eine beträchtliche Abnahme der Systolenhöhe mit einer Verlangsamung und schliesslich Asystolie hervorgerufen; sofort wurde Indol durch Ringer-Lösung ersetzt; in 30 Sekunden fangen die Vorhöfe wieder an zu schlagen und 7 Minuten später stellt sich auf einmal die in *m* abgebildete Form der Herzkontraktionen ein (grosse Verspätung der Ventrikelsystolen); nach weiteren 1—2 Minuten tritt normales Cardiogramm zutage (*n*).

Fig. 3. Versuch 6. Juli 1907. Wirkung der schwachen Indollösung (ca. 0,008%); *a* und *b* normal; in *c* Indol eingeführt; rasche und starke Verstärkung der Systolen (in *d*, *e* usw.); in *f* sieht man dreigipfelige Cardiogramme (Neigung zu tetanischen Kontraktionen); in diesem Moment in *f* wurde Indollösung durch Nährflüssigkeit ersetzt, welche die abortiven Diastolen verstärkte und sofort zum regelmässigen Pulse führte (*g*); unter Zunahme der Frequenz nehmen die Höhen allmählich ab (*g*, *h*).

Fig. 4. Versuch 4. Februar 1907. Das Herz war vor 24 Stunden herausgeschnitten und in der Kälte aufbewahrt. *k* Starke Lösung von Indol (0,1%) eingeführt; *l* trotzdem hatte er bei weitem nicht so starke Abnahme der Systolenhöhen wie bei frisch herausgeschnittenen Herzen hervorgerufen; die Frequenz stark abgenommen. Hierbei sei bemerkt, dass bei solchen Herzen die verdünnte Indollösung gar keine Vergrösserung der Systolenhöhen hervorrief.

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6