XXIV.

Aus dem Pathologischen Laboratorium der Universität Amsterdam
(Direktor: Prof. Dr. P. Ruitinga).

Ueber Erythrophlein.

I. Mitteilung:

Die Wirkung des Erythrophleins auf das isolierte Froschherz.

Von

Dr. J. B. Polak und A. J. L. Terwen,

Assistenten.

(Hierzu Tafeln XXIV—XXVII)

In einer Mitteilung von Ginzberg und Hohlberg (1) über die physiologische Wertbestimmung von Herzmitteln wird von ihnen das Erythrophlein gerühmt wegen seiner Reinheit und seiner konstanten Wirksamkeit. Sie meinen deshalb die Verbindung als die am meisten geeignete Titersubstanz für diese Wertbestimmung betrachten zu müssen. Der Besitz eines Präparates von so zuverlässiger Reinheit und Wirksamkeit erschien uns auch für die Klinik grossen Nutzen abwerten zu können. Wir entschlossen uns deshalb zu einer möglichst vollständigen pharmakodynamischen Untersuchung der Substanz in der Absicht, zu einer versuchsweise angestellten klinischen Verwendung überzugehen, wenn die Resultate im Laboratorium einen derartigen Versuch rechtfertigen würden. Wir haben unsere Experimente angefangen am isolierten Froschherzen, das wir der Wirkung des Erythrophleini sulfurici von Merck aussetzten.

Vorher benutzte man nur das salzsaure Salz. Dieses ist jedoch eine amorphe, wasseranziehende Verbindung und deshalb weniger zuverlässig als das kristallinische nicht hygroskopische Sulfat.

Das Erythrophlein ist ein Alkaloid, das sich findet in der Rinde von Erythrophleum guinense, einem prachtvollen Baum, der zur Familie der Caesalpiniaceen gehört. Er wächst in West-Afrika und wird mit vielfachen Namen bezeichnet (Red-water-tree der Engländer). In der ersten Beschreibung von Guillemin, Perrottet und Richard (2) heisst er Fillaea suaveolens. Aus der Rinde (Sassy-Rindô oder Tali, englisch: casca- oder cassabark, französisch: Ecorce de Mancone des Portugais oder Bourane de Floups) bereiten die Eingeborenen einen Extrakt, den sie als Pfeilgift und zum Erhalten eines Gottesurteils verwenden. Gallois und Hardy (3) haben zuerst aus der Rinde die Substanz isoliert und auf die digitalisähnliche Wirkung hingewiesen. Weiter ist das Erythrophlein studiert worden von Brunton und Pyre (4) sowie von Sée und Bochefontaine (5), die beim Hunde Blutdrucksteigerung, Frequenzabnahme, später vermutlich Herzblock feststellten und im letzten Stadium

eine Frequenzzunahme, die von Vagusreizung nicht beeinflusst wurde (Vorhofsflimmern?).

Auch hat man versucht das Mittel als Anästhetikum zu verwenden (6). Im Konjunktivalsack gibt es jedoch eine starke Entzündung der Kornea, die sich nachher trübt, während die subkutane Anwendung sich wegen der Schmerzen nach der Einspritzung und wegen der resorptiven Vergiftungserscheinungen verbietet.

Als Herzmittel ist das Erythrophlein klinisch untersucht worden von Hermann (7), Sée (8) und Drummond (9) mit geringem Erfolg. Sie sahen nach kleinen Gaben schon ziemlich schwere Vergiftungssymptome, eine Folge von der Unreinheit ihrer Präparate. Später, bei der Veröffentlichung unserer Resultate in der Klinik werden wir diese Mitteilungen ausführlicher besprechen.

Eine eingehende pharmakologische Untersuchung des Erythrophleins führten Harnack und Zabrocki (10) aus. Sie konnten das Erythrophlein, seine Salze und Doppelsalze nur erhalten als klare Sirupe, die bei Kalt- und Warmblütern sowohl Digitalin- wie Pikrotoxinwirkung entfalteten. Von Harnack ist später das von Merck hergestellte salzsaure Salz untersucht worden (11). Die Giftigkeit war eine erhebliche: 3 mg töteten eine Katze, 4 mg verursachten bei einem Hunde von 14 kg schwere Vergiftungserscheinungen. Die Wirkung war die des Digitalins ohne dass, wie bei den älteren Präparaten, klonische Krämpfe (Pikrotoxinkomponente) erzeugt wurden. Die Substanz war feines schwachgelbes amorphes Pulver, das beim Aufbewahren zu einer festen Masse zusammenklebte. Sie wurde chemisch sorgfältig studiert.

Auch von Cushny (21) wurde das Erythrophlein, nebst anderen Substanzen der Digitalisreihe, studiert. Er fand am Säugetierherzen besonders die frequenzhemmende Wirkung stark ausgeprägt.

Technik unserer Versuche.

Der Ausgangspunkt für unsere Technik war die Versuchsanordnung Jacobij's (12).

Bei dieser werden in das isolierte Froschherz Kanülen eingebunden in die linke obere Hohlvene und in den Bulbus aortae. Der Zuflussdruck von Normal- oder Giftlösung kann variiert werden. Der ausgeworfenen Flüssigkeit stehen zwei Wege offen. Einer führt zu einem vertikalen Steigrohr, dessen Wassersäule auf dem Quecksilber des Manometers ruht. Der andere Weg führt zum künstlichen Gefässwiderstand, gebildet von einem horizontalen Glasrohr, in welchem ein genau passender Glasstab mehr oder weniger weit hineingeschoben werden kann. Der Widerstand, den der Kapillarspalt der austretenden Flüssigkeit gegenüberstellt, ist für eine bestimmte Länge dieses Spaltes konstant. Durch Verlängerung dieses Widerstandes lässt sich der „arterielle“ Druck emportreiben, bis der höhere Druck abermals ebensoviel Flüssigkeit durch den grösseren Widerstand presst als der Ventrikel in das System hineinwirft; ein neues Gleichgewicht ist dann entstanden. Durch Erhöhung des „venösen“ Zuflussdrucks kann man das Pulsvolum steigern. Graphisch messbar sind nun: 1. der arterielle Druck und die Pulsfrequenz, aus der Manometerkurve, 2. das Minutvolum aus der Flüssigkeitsmenge, die aus dem Kapillarspalt strömt. Das Pulsvolum erhält man aus dem Quotient Minutvolum: Frequenz, die Minutarbeit durch Multiplikation von Minutvolum und arteriellem Druck.

Eine sinnreiche Vorrichtung gestattet des weiteren die graphische Registrierung der Volumänderungen des Ventrikels. Das Herz wird bis zur Atrioventrikularfurche in einen kleinen Napf mit Nährflüssigkeit getaucht. Der Napf hängt an einem Gummifaden, der sich dehnt, wenn infolge der Füllung des Ventrikels sich der Napfinhalt vergrößert. Die Bewegungen des Napfes werden mittelst eines horizontalen Hebels vergrößert auf einem Russzylinder aufgezeichnet. Fängt der Ventrikel an, seine Arbeit in einem mehr diastolischen Stande zu leisten als kurze Zeit zuvor, so ergibt sich dies sofort aus dem Sinken der Kurve des „Pulsometers“.

Das Prinzip dieser Versuchsanordnung wurde von uns festgehalten, in der technischen Ausführung jedoch brachten wir wesentliche Abänderungen an.

Erstens ersetzten wir, wie aus der Abb. 1 [Taf. XXIV] ersichtlich, die komplizierten Mariotteschen Flaschen für Normal- und Giftlösung durch einfache $\frac{3}{4}$ Liter-Flaschen mit seitlichem Tubus und sorgfältig eingeschliffenem, bis etwa 6 mm vom Boden reichendem Steigrohr. Wir achteten streng darauf, dass die unteren Enden dieser Steigröhre in genau derselben Horizontalebene lagen, wenn die beiden Flaschen auf einer wagerechten Unterlage standen. Bei den von uns benutzten Gefäßen war die Niveaudifferenz dieser Enden sicher nicht grösser als $\frac{1}{10}$ mm.

Die Flaschen stehen auf einem dreifüssigen Holzschemel, dessen obere Fläche mittels Stellschrauben in den Füßen genau wagerecht gestellt werden konnte.

Normallösung und Giftlösung werden aus den Tubi der zwei Mariotteschen Flaschen mittels Gummischläuchen mit Klemmschrauben zu einem starken Dreiwegbahn geführt. Die Bohrungen des letzteren waren gleich weit. Mittels eines kurzen Gummischlauchs mit Klemmschraube ist das abführende Hahnrohr verbunden mit der venösen Kanüle.

Der Kanülenhalter, in welchem die zwei Kanülen gefasst werden, bestand aus zwei Ebonitklötzen, welche aufeinander geschraubt die Kanülen in einer Rinne zwischen sich fassten. Das ganze wurde mittels eines Korken in das Ende eines horizontalen Rohres festgedrückt; dieses Rohr selbst konnte an einem kleinen schweren Stativ auf und nieder geschraubt werden. Die Einrichtung des Manometers und des Widerstandrohres war dieselbe wie die Jacobj'sche. Die ausströmende Flüssigkeit wurde jedoch auf andere Weise gemessen. Jacobj führt sie den Wollfaden entlang in ein auf einer Art Wage äquilibrirt Gefäß, das sich intermittierend entleert, dadurch emporschnellt und einen Stromkreis schliesst. Wir hängten an den Glasstab einen kleinen Trichter an. Die Tropfen fielen vom Trichter auf einen von uns konstruierten elektrischen Tropfenzähler, welche wir in Abb. 1 [Taf. XXIV] darstellen und der mittels eines Signales jeden Kontakt auf dem Russpapier verzeichnet. Für die Analyse akut eintretender Aenderungen der Herztätigkeit hat die Tropfenregistrierung Vorteile vor der Jacobj'schen Vorrichtung.

Eine weitere Abweichung bildeten bei unseren Versuchen die Vorrichtungen, welche die Höheneinstellung der Niveaus von Reservoir, Manometer, Widerstandrohr und Pulsometer ermöglichten. Das einzige, das bei Jacobj's Anordnung stets eine konstante Höhe beibehielt, war der Napf des Volumeters. Alles übrige wurde, an einem schweren Baseler Stativ befestigt, diesem Napf gegenüber gehoben oder gesenkt. Zur Aenderung des venösen Zuflussdrucks wechselte Jacobj die Höhe der Reservoirs, und damit auch des Manometers und des Widerstandrohres dem Herzen gegenüber. Es werden also alle schwere Unterteile der Apparatur dem winzigen Napfen und dem kleinen Herzen gegenüber verschoben. Wir kehrten die Sache um. Feststehend auch in ihrer gegenseitigen Lage, waren die Reservoirs auf ihrem Holzschemel, das Manometer und das Widerstandsrohr. Das Herz samt den Kanülenhaltern konnten auf allen diesen feststehenden Apparaten hin eingestellt werden; nach erfolgter Einstellung wurde die ganze Volumeteranordnung — Napf mit Gummifaden und Hebel

— omporgeschraubt bis die Oberfläche der Flüssigkeit im Napf die Atrioventrikulargrenze berührte.

Das Volumeterstativ stand auf einem Holzschemel. Auf diesem wurde zum Ablesen des Zuflussdruckes ein kurzes Masstäbchen neben dem Herzen vertikal aufgestellt; der oben befindliche Nullpunkt dieses Stäbchens lag im Niveau der unteren Enden der Steigröhre der Mariotte'schen Flaschen. Auf dieser Skala war in dieser Weise der venöse Druck direkt abzulesen. Die ganze gegenseitige Einstellung der verschiedenen Unterteile gelingt mit dieser Anordnung spielend leicht.

Die Einrichtung unseres Volumeters ersieht man aus der Abb. 2 [Taf. XXIV]. Mit dem nach Jacobj's Angaben gebauten Instrument konnten wir nicht fertig werden: die Reibung in den Lagern der Hebelachse war zu gross, der Gummifaden hatte zuviel störende Eigenschwingungen. Die Reibung brachten wir praktisch auf Null zurück, indem wir den Hebel aus Aluminium mit zwei schraubend einzustellenden vertikalen feinen Stahlspitzen in hohlen Achatlagern ruhen liessen. War der Hebel mittels des Gegengewichts genau horizontal ins Gleichgewicht gebracht, so lag der Schwerpunkt des schwingenden Systems in der Unterstützungslinie. Das Gegengewicht wurde dann etwas eingeschraubt, der dadurch ganz wenig schwerere längere Arm des Hebels jetzt in horizontaler Lage unterstützt vom Napf des Volumeters. Der so gelagerte Hebel folgt den Bewegungen des Napfes mit genügender Genauigkeit. Die Ausschläge des Hebels sind am grössten, wenn dieser um die Horizontallage schwingt. Eine feine Stellschraube am Lager des Hebels gestattet dessen Spitze eben schreibend an die Russfläche anzulegen. Der Haken des Napfes war mit dem Häkchen des Hebels verbunden durch eine kurze Schlinge aus dünnem Frauenhaar, also nicht durch einen einzigen Faden. Mit dieser Schlinge beugt man der störenden Torsion vom Napf und seinem Aluminiumrahmen vor. Den Gummifaden Jacobj's ersetzten wir durch einen Satz von Uhrfedern verschiedener Stärke, aneinander aufgehängt wie aus der Abbildung ersichtlich. Ein derartiges System hat eine konstante Elastizität und stellt sich rasch auf eine Spannungsänderung ein, die Eigenschwingungen sind also wenig störend, die Anzahl und Stärke der Federn beherrscht die Grösse der Ausschläge des Ganzen. Der Stativstab, der das ganze System trug, konnte, in dem Tubus eines Mikroskops befestigt, mittels dessen grossen Triebes auf und nieder geschraubt werden.

Auf der Russfläche schrieben nun 1 das Signal der ausgeworfenen Tropfen, 2 ein Signal für die Markierung von speziellen Ereignissen im Verlaufe des Experiments, wie Einschaltung der Gifflösung, Aenderung des venösen Drucks oder des Glaswiderstandes usw., 3 zwei Signale für die Zeitmarkierung, eins für die halben Sekunden, das andere für die viertel Minuten, 4 das Manometer mit 5 seiner Abzisse, 6 der Volumeterhebel mit 7 dessen Abzisse. Die Schreiber wurden genau in einer Vertikallinie schreibend aufgestellt. Das Volumeter schrieb also auf demselben Kymographion wie die übrigen Apparate, in Gegensatz zur Anordnung Jacobj's. Seine Abzisse zeichnete ihre Linie so nahe wie möglich an der Volumeterkurve selbst, was ein Systolisch- oder Diastolischwerden des Ventrikels sehr auffallend machte. Die berussten Streifen waren 4 Meter lang, die Umlaufzeit war etwa 50 Minuten.

Bei unseren späteren Versuchen haben wir gleichzeitig mit der graphischen Registrierung auch das Elektrogramm geschrieben. Anfänglich leiteten wir dieses ab mittels platinierter Platinelektroden aus dem Volumeternapf und der venösen Kanüle, später benutzten wir unpolarisierbare Elektroden nach Place. Zugleich machten wir Kinematogramme der Herztätigkeit und zwar so, dass jede Aufnahme von einem Signal sowohl auf dem Elektrogramm wie auf der Russkurve markiert wurde. Ueber die Ergebnisse dieser Versuchsanordnung hoffen wir später ausführlicher zu berichten.

Die richtige Präparation des isolierten Herzens (wir benutzten fast ausschliesslich das Herz des Grasfrosches (*Rana temporaria*), obschon dieser in Holland ziemlich schwer zu beschaffen ist, aber bekanntlich für die Digitalisgruppe empfindlicher als die Esculenta) ist eine ganz typische Operation. Sie erfordert ziemlich viel Uebung. Vor allem wirkt folgendes nachteilig auf das Resultat: eine zu hohe Temperatur, ungenügende Schonung des Venensinus, unzeitige Verblutung des Tieres mit nachfolgendem Zuklappen der Venenwände, sowie Verstopfen der Spitze der arteriellen Kanüle durch die Spiralklappe des Bulbus Aortae. Am anfänglichen Fehlschlagen der Operation erkannten wir die Unvollständigkeit der Jacobj'schen Beschreibung. Der Wichtigkeit halber möchten wir sie hier etwas mehr detailliert folgen lassen.

Auf einem Froschbrett nach Focke wird der Frosch mit vier Wollfäden fest aufgebunden. Der Mund wird aufgesperrt und mit einem schmalen scharfen Meissel die Wirbelsäule hinten in der Mundhöhle mit einem Schlage durchtrennt; durch das Loch werden Gehirn und Rückenmark ausgebohrt. Der Blutverlust ist dann minimal, was wichtig ist für die Beurteilung der Herztätigkeit, sobald die Brusthöhle offen liegt. Den Hautschnitt führen wir von der Symphyse kranialwärts bis etwa zum Sternum; dort wird der Schnitt V-förmig fortgeführt nach den Schultern. Auf den umgeklappten V-förmigen Lappen kommt später der Ventrikel zu liegen und ist damit für Hautsekret geschützt. Das Brustbein wird über die ganze Länge gespalten, die Muskeln vom Schultergürtel beiderseitig stumpf abpräpariert, die Schultergürtel lateral mit der Schere durchtrennt und abgetragen, die unterliegenden Muskeln stumpf quer durchtrennt. Jetzt öffnet man mit der Schere das Perikard kranialwärts und setzt den Schnitt zwischen den zwei Aorten soweit wie möglich kranialwärts fort. (Binokulare Lupe zu empfehlen!)

Zwei nach den Seiten bis auf die Lungen durch das Perikard geführte Schnitte legen das Herz ganz frei. Eine Ligatur wird um das Frenulum cordis (*Plica venae bulbi*) gelegt, das Frenulum dorsal von dieser durchtrennt, das Herz mittels der Ligatur nach oben umgeklappt. Jetzt öffnet man die Bauchhöhle in der Medianlinie, fasst dann auf beiden Seiten die muskulöse Bauchwand und das Bauchfell in der Pinzette und durchtrennt das Peritoneum über der Leber lateralwärts. Wenn man nun auf beiden Seiten die Leber in der Pinzette kaudalwärts luxiert, kann man mit einer feinen Schere die hintere Perikardwand medianwärts bis ganz nahe am lateralen Rande der unteren Hohlvene inzidieren. Unter die Vene, die hier mit dem Perikard verwachsen ist, führt man eine Hohlsonde hindurch und bringt auf dieser mit der krummen scharfen Nadel die Ligatur hindurch, welche sofort fest geknotet wird. Die Vene kann nun peripher durchschnitten werden, die Leber sowie der durchschnittene Magen und die übrigen Baucheingeweide werden entfernt. Um die Unterlage des Herzens weniger beweglich zu gestalten, was für das spätere Abpräparieren wichtig ist, verbindet man jetzt die Symphyse mit dem Magenrest durch eine nicht zu stark angezogene Schlinge. Man fasst darauf die Lungen in Schieberpinzetten und durchschneidet die dorsalen peritonealen Frenula; die Organe können jetzt ganz nahe am Herzen abgebunden und darauf abgetrennt werden.

Nun führt man Ligaturen unter beide Aorten. Wichtig ist es, dass diese letzteren zuvor von Perikard und Unterlage ganz frei präpariert werden, wobei Läsionen von Vorhof und oberen Hohlvenen bei einiger Uebung vermieden werden können.

Die rechte Aorte wird nahe am Trunkus fest unterbunden und peripher durchtrennt, um die linke wird eine lose Ligatur gelegt. Das Unterbinden der beiden oberen Hohlvenen wird erleichtert, wenn man mit einer feinen Schere ganz nahe am kaudalen Rande dieser Venen deren Unterlage schichtweise durchtrennt. Mit einer feinen Pin-

zette mit gekrümmten Spitzen zieht man die Ligaturen möglichst peripher durch und knotet die rechte. Die venöse Kanüle liegt gefüllt fertig, mittels eines kurzen Schlauchs mit Klemmschraube verbunden mit einem längeren Schlauch, der zu einem kleinen Reservoir mit Nährflüssigkeit führt. Die linke Vene wird, am besten mit einem einzigen Soherenschlag von der richtigen Grösse so peripher wie möglich geöffnet und die Spitze der Kanüle sofort in den Vorhof geführt und dann im richtigen Stande festgebunden. Man öffnet nun die Klemmschraube und durchspült das Herz unter geringem Druck. Die Vene muss dann peripher durchtrennt werden. Jetzt öffnet man mit schrägem Schnitt die linke Aorta an ihrer Dreiteilung, zerstört die Spiralklappe im Bulbus mit einer feinen Sonde (nicht zu weit hineinstechen, Vorsicht mit den Semilunarklappen!) und bindet die Kanüle im richtigen Stande mit der Spitze im Bulbus ein, wenn man sich überzeugt hat, dass die Flüssigkeit ohne sichtlichen Widerstand in die Kanüle hineingetrieben wird. Die Aorta durchschneidet man peripher und sistiert nun die Durchspülung. Nach Durchtrennung der Vena cava sup. dextra nahe an der Unterbindung und der Ligatur des Frenulum cordis fasst man beide Kanülen unbeweglich zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand und präpariert mit der grössten Vorsicht ohne Zerrung das Herz von der Unterlage ab; was dabei von letzterer am Herzen hängen bleibt, präpariert man bei sparsam gespeistem Herzen vorsichtig ab, wenn man die Kanülen in richtiger gegenseitiger Lage im Ebonitträger eingeklemmt hat. Es gelingt nicht, die Wand der unterliegenden Lufthöhle ganz abzutragen; an einer Stelle ist diese mit dem Vorhof verwachsen. Nach Schluss der Klemmschraube und Lösung der Verbindung zwischen dem kurzen und dem längeren Gummischlauch wird das Herz ins Experimentierzimmer gebracht und einerseits an den Dreiweghahn, andererseits an das gefüllte arterielle System angeschlossen und auf einen venösen Druck von etwa 25 mm eingestellt. Man öffnet nun den Manometerhahn und die Klemmschrauben am arteriellen System, entfernt den Ueberdruck aus dem Steigrohr des Reservoirs mit Normallösung, stellt den venösen Zufluss her und öffnet schliesslich die Klemmschraube zum Widerstandsrohr. Die Füllung des Vorhofs soll sein wie im Tiere vor der Operation; man regelt sie mittels des venösen Drucks. Der arterielle Druck soll langsam emporgetrieben werden, mit der Länge des Kapillarwiderstandes beherrscht man hier die Lage. Das Pulsvolum soll schliesslich bei einem mittelgrossen Frosch etwa 0,09 ccm betragen. Wenn das Herz ruhig arbeitet, schraubt man das Volumeter empor, bis die Atrioventrikularfurche die Oberfläche der Flüssigkeit berührt. Der Hahn des Manometersteigrohrs ist ganz offen. Die Zeit, welche jetzt verläuft, bis der Druck konstant geworden ist, benutzt man zum Auffangen von 40 Tropfen der Nährlösung, welche sofort gewogen werden. Wenn der Druck während mehrerer Minuten gleich bleibt, kann das Kymographion in Gang gesetzt werden.

Man gewinnt bei der späteren Analyse eine Kontrolle der Manometeranweisungen, indem man während der Registrierung einige Male mit genauer Angabe des Zeitmoments im Protokoll die systolische Maximal- und die diastolische Minimalhöhe der Wassersäule im Steigrohr des Manometers abliest. Dazu soll das Niveau der Atrioventrikularfurche auf der Manometerskala bekannt sein; zweckmässig stellt man also vor der Füllung des arteriellen Systems mit der Nährflüssigkeit das Niveau der Quecksilberoberfläche ein auf die Höhe des Niveaus der unteren Enden der Steigrohre in den Mariotte'schen Flaschen. Wenn dieses Niveau, das für alle Versuche dasselbe bleibt, bekannt ist, kann aus diesem, dem venösen Druck und der abgelesenen Höhe der Wassersäule der wirkliche arterielle Wasserdruck leicht berechnet werden.

Am Ende des Versuchs schreibt man den Nulldruck, nachdem man bei abgeklemmtem Widerstandsrohr und geschlossenem Hahn des Manometersteigrohrs das Herz von der arteriellen Kanüle abgetrennt hat.

Zur Kurvenanalyse braucht man schliesslich noch den Inhalt des Manometersteigrohrs pro Zentimeter Höhe zu kennen, welcher sich leicht berechnen lässt.

Das arterielle System Jacobj's schafft für das Herz vielleicht nicht ganz optimale Bedingungen, da es keine elastische Wand besitzt. Die Differenz zwischen diastolischem Minimal- und systolischem Maximaldruck ist hier viel kleiner als im Tier; die Kammer findet nach der Oeffnung der Semilunarklappen sofort einen höheren Druck vor, braucht jedoch nicht, wie im Tier, diesen Druck während der Entleerungszeit um vieles zu steigern. Der Umstand jedoch, dass das Herz imstande ist unter diesen abweichenden Bedingungen stundenlang konstant die normale Arbeit zu leisten, macht es für uns ganz sicher, dass dieser Mangel nicht hoch anzuschlagen ist.

Die Analyse der Kurven gestaltet sich nun folgendermassen: Genau durch jede zweite Viertelminutensignalmarke bringt man eine vertikale Linie und bestimmt hier den Druck aus der Manometerkurve.

Zur Bestimmung des Minutvolums einer bestimmten Minute genügt es nicht die Tropfen dieser Minute zu zählen. Bei einer Drucksteigerung geht ja ein Teil des Minutenvolums in das Manometersteigrohr, bei einer Drucksenkung gehören nicht alle Tropfen zur Flüssigkeit, die das Herz in dieser Minute auswirft. Die für eine bestimmte Minute notwendige Korrektur berechnet man also aus der Druckdifferenz vom Beginn bis zum Ende dieser Minute multipliziert mit dem Gewicht der Flüssigkeit pro cm Höhe des Steigrohrs.

Die Tropfen müssen sehr genau gezählt werden. Bei einiger Uebung gelingt es die Zwanzigstel zu schätzen.

Die Pulsfrequenz liest man am bequemsten auf der Volumeterkurve ab.

Die Minutarbeit erhält man aus dem Produkt von Minutvolum und Mitteldruck der Minute.

Pulsvolum und Pulsarbeit berechnet man, indem man Minutvolum bzw. Minutarbeit durch die Pulszahl dividiert,

Sehr wichtig ist die richtige Zusammensetzung der Nährflüssigkeit. Die Arabin enthaltende Ringerlösung, deren Bereitung Jacobj und Roemer (13) in ihrer grossen Veronalpublikation beschreiben, hat sich bei unseren Versuchen bewährt. Man verwende bei ihrer Bereitung die reinsten Salze. Wir benutzten die Kahlbaum'schen Präparate „zur Analyse mit Garantieschein“. Das Arabin war von Merck. Die Menge Soda, welches dieses Präparat zur Neutralisation braucht, ist nicht konstant. Vielleicht ist die Herstellung eine noch nicht genügend gleichmässige. Die fertige Flüssigkeit bewahrten wir gefroren auf. Vor jedem Versuch wurde die benötigte Menge (600—700 ccm) aufgetaut, auf ihre richtige Alkalität kontrolliert und darauf in einem hohen Zylinderglas während zweier Stunden mit einem kräftigen Sauerstoffstrom arterialisiert. Wir

anzunehmen hatte. Diese betrug bei unseren Versuchen etwa 16 bis 18° C.

Als uns während einiger Wochen das Arabin fehlte, benutzten wir die einfache Locke'sche Lösung mit 0,1 pCt. Traubenzucker. Diese Nährflüssigkeit ist kein gleichwertiger Ersatz.

An einem Punkte ist das Rezept Jacobj's zur Bereitung der Arabinlösung irreführend. Wählt man die Alkalität derart, dass empfindliches Lackmuspapier eben sichtbar gebläut wird, so ist mit einer solchen Lösung nichts anzufangen. Lange Zeit haben wir dies zu unserem Schaden erfahren ohne zu verstehen, dass die Lösung und nicht irgend ein Fehler in der Operation an der schlechten Herzwirkung Schuld hatte. Ein zufälliger Besuch Wybauw's, der im Jahre 1900 Jacobj bei seinen Versuchen Hilfe leistete, klärte die Sachlage auf. Wir haben seitdem den Einfluss kleiner Alkalitätsunterschiede auf die Herztätigkeit näher untersucht. Es stellten sich sehr interessante Tatsachen heraus, über die wir an dieser Stelle einiges berichten wollen.

Einfluss der Alkalität der Nährflüssigkeit.

Um den Einfluss des Alkalitätsgrades der Durchströmungsflüssigkeit näher zu studieren, machten wir folgenden Versuch: Ungefähr 900 ccm von Jacobj's Ringer-Arabinlösung wurden so alkalisch gemacht, dass 5 ccm der Lösung mit 2 Tropfen 1 proz. Phenolphthaleinlösung eben sichtbar rosa gefärbt wurden. Diese Flüssigkeit arterialisierten wir mittels Sauerstoffdurchströmung während dreier Stunden. Dann wurden 400 ccm abgemessen und mit 4 Tropfen einer 5 proz. Lösung von Kristallsoda sorgfältig gemischt. Mit dieser Flüssigkeit füllten wir die erste Flasche. Die andere erhielt 400 ccm der ursprünglichen Ringer-Arabinlösung, der 16 Tropfen $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäurelösung zugesetzt worden waren. Diese Flüssigkeit reagierte mit Lackmuspapier noch alkalisch, blieb mit Phenolphthalein aber farblos.

Das Herz wurde nach gut beendeter Operation mit der mehr alkalischen Flüssigkeit durchströmt unter einem venösen Druck von 27 mm und arbeitete konstant, wie auf Kurve 19 (Abb. 3 [Taf. XXIV]) zu sehen ist. Nachdem die Herzaktion 11 Minuten lang registriert war, wurde das Herz auf die weniger alkalische Flüssigkeit umgeschaltet. Sehr bald gestaltete sich die Systole weniger vollständig, die Kammer wurde mehr diastolisch, die Exkursionen kleiner. Auf der graphischen Darstellung ist deutlich zu sehen wie das Minutvolum sinkt. Aber auch die Frequenz bleibt nicht unbeeinflusst. Sie nimmt rasch ab. Infolgedessen sinkt der arterielle Druck ganz bedeutend. Nach 21 Minuten erhielt das Herz wieder die mehr alkalische Flüssigkeit und bald folgte eine Wiederherstellung der alten Funktion: die Systole verbesserte sich, das Pulsvolum wurde größer, der arterielle Druck stieg an. Auch die Pulszahl vermehrte sich, jedoch nicht ganz die alte Höhe erreicht, als die Flüssigkeit wieder gewechselt wurde und die alte Flüssigkeit einsetzte. Die nachfolgende Kurve zeigt den günstigen Einfluss.

Ein

Wir ersehen daraus, dass eine dem Lackmus gegenüber eben alkalische Flüssigkeit nicht ausreicht die Arbeit des Herzens aufrecht zu erhalten. Es ist dazu eine Alkalität notwendig, deren OH-Ionenkonzentration (wenigstens für die von uns benutzte Arabin-Ringerlösung) beim Umschlagpunkt des Phenolphthaleins liegt. Wählt man die Alkalität noch grösser, so gerät die Kammer in einen systolischen Krampf, welcher das Pulsvolum stark beeinträchtigt und damit die Arbeit abnehmen lässt.

Wir möchten hier besonders darauf hinweisen, welch einen grossen Einfluss ein so kleiner Alkalitätsunterschied auf die Wirkung des Herzens ausübt. Wenn man sieht, wie schnell der Ventrikel mit der weniger alkalischen Durchströmungsflüssigkeit diastolisch wird und nur noch kleine Exkursionen macht und wie rasch der Druck herabsinkt, kann man sich nur darüber wundern, dass ein so eklatanter Effekt einem so kleinen Reaktionsunterschied seine Entstehung verdankt. Die Bedeutung dieses Versuches reicht unserer Meinung nach weit über den Rahmen dieser Erythrophleinuntersuchungen hinaus. Wir brauchen nur die Versuche Barcroft's (14) über die Alkalität des Blutes und die Untersuchungen von Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (15) zu nennen um einzusehen, welche Bedeutung es hat, den Einfluss der Alkalität auf die Herztätigkeit näher zu erörtern. Exaktere Experimente zur Erläuterung dieser Frage werden von uns beabsichtigt.

Nach diesen Ergebnissen wählten wir die Alkalität der Lösungen bei unseren Versuchen derart, dass 5 ccm der Lösung von 2 Tropfen 1proz. alkoholischer Phenolphthaleinlösung eben sichtbar rosa gefärbt wurden.

Die Wirkung des Giftes auf das isolierte Froschherz.

Wir schreiten jetzt zur Beschreibung unserer Erythrophleinversuche. Im ganzen verfügen wir über 49 wohlgelungene Experimente, eine grosse Zahl, wenn man bedenkt, an wie vielen Klippen die Arbeit bei einer derart komplizierten Anordnung scheitern kann. Von dieser Reihe haben wir etwa 25 vollständig analysiert. Auch diese Analyse raubt sehr viel Zeit, man braucht für sie etwa ebensoviele Stunden als das Herz Minuten gearbeitet hat.

Wir haben unsere Resultate geordnet zu einer grossen Tabelle, um uns die Uebersicht über die grosse Anzahl von Faktoren, die bei Beobachtung und Analyse berücksichtigt wurden, zu erleichtern. Wir zerlegten zu diesem Zwecke unsere 49 Versuche in 45 Rubriken. Die in letzteren genannten Einzelwirkungen des Giftes werden wir in diesem Abschnitt systematisch besprechen, möchten jedoch zum besseren Verständnis eine eingehende Beschreibung zweier typischer Experimente vorausschicken. Wir haben dabei absichtlich die Konzentration 1:2,5 Millionen gewählt, weil bei dieser grossen Verdünnung die Wirkung des Giftes sehr vollständig zeitlich zergliedert wird, die einzelnen Wirkungen sich also bequem studieren lassen.

Versuch vom 16. 3. 1916, Kurve 16, *Rana temporaria*.

Erythrophleinsulfat 1 : 2,5 Millionen.

Das Präparat ist dicht. Das Herz erhält die Jacoby'sche Nährlösung unter einem Zuflussdruck von 20 mm Wasser. Mit der Normallösung genährt arbeitet das

Herz konstant, der arterielle Druck ist ± 24 cm Wasser. Das Elektrogramm ergibt eine Zeit von 0,55 Sek. für die Reizüberleitung von Vorhof auf Kammer. Nach der Umschaltung auf die Gifflösung wird die Kammer diastolisch, die Systole weniger vollständig, das Pulsvolum sinkt herab und nimmt, da die Pulszahl nicht ansteigt, Druck, Pulsarbeit, Minutvolum und Minutarbeit mit herunter [Abb. 4 (Taf. XXIV)]. Die Frequenz fängt schon früh zu sinken an, was sich mehr oder weniger regelmässig während der ganzen Vergiftung fortsetzt. Das A.-V.-Intervall ist 1 Min. 30 Sek. nach Beginn der Vergiftung 0,58 Sek., nach 3 Min. 55 Sek. 0,66 Sek.

Nachdem das Gift 4–5 Min. eingewirkt hat, fängt die Kammer sich zu erholen an: die Systole wird immerfort vollständiger, während die diastolische Erweiterung ausgiebig bleibt. Die Folge ist ein Steigen aller Werte. Nur die Frequenz bleibt wiederum unberührt von der Umwälzung, sie setzt ihre Senkung im selben Tempo fort. Das A.-V.-Intervall bleibt in dieser Periode anfänglich wachsend: nach 6 Min. 48 Sek. ist es 0,78 Sek., nach 10 Min. 28 Sek. 0,84 Sek., nach 16 Min. 9 Sek. 0,86 Sek. Später erholt die Ueberleitung sich um ein Geringes, wohl infolge der stetig abnehmenden Pulszahl, so dass nach 22 Min. 57 Sek. sie 0,80 Sek. dauert und diese Zeit beibehält, bis sie nach 38 Min. 30 Sek. wieder gestiegen ist auf 0,85 Sek. In dieser Periode der vollständigeren Kammerentleerung ist ein Rascherwerden der Zusammenziehung deutlich sichtbar. Wenn das Stadium erreicht ist, wo die Kammer sich bei jeder Systole vollständig auspumpt, fängt der arterielle Druck wieder zu sinken an. Denn die Pulszahl ist in stetiger Abnahme begriffen, welche zwar die Füllungszeit für den Vorhof und damit die diastolische Füllung der Kammer steigert, jedoch nicht in dem Maasse, dass das Minutvolum dadurch hochgehalten werden kann. Bald hat auch die diastolische Erweiterung ihre Grenze erreicht: ungeachtet der sinkenden Pulszahl nimmt etwa 34 Min. nach Anfang der Vergiftung das Pulsvolum nicht mehr zu, bleibt kurze Zeit auf gleicher Höhe, bis von zwei Umständen sein Absinken eingeleitet wird. Der erste ist die Trägheit, der zweite die Unvollständigkeit der diastolischen Erschlaffung. Beide beeinträchtigen die Ventrikelfüllung. Die Ueberleitungszeit nimmt in dieser Phase wieder zu: nach 44 Min. 42 Sek. ist sie 0,89 Sek., nach 49 Min. 33 Sek. 0,91 Sek. Nach 51 Min. 45 Sek. kommt eine kurze Periode von Systolenausfall, die zu einer kurzdauernden Rhythmushalbierung führt. Ob diese durch Reizausfall oder sinuaurikuläre Ueberleitungsstörung oder geringere Reizbarkeit des Vorhofs veranlasst war, entzieht sich unserem Urteil. Das Elektrogramm liess die Sinusausfälle nicht erkennen. Nach 55 Min. 45 Sek. kehrt der alte Rhythmus wieder zurück mit nur noch einzelnen ausfallenden Systolen. Während der Rhythmushalbierung ist das A.-V.-Intervall verkürzt auf 0,85 Sek., nach ihrem Verschwinden stellt der alte Wert sich wieder ein. Wenn 9 Min. später die Frequenz nur wenig gesunken ist, hat die Ueberleitungszeit sich auf 1,08 Sek. verlängert, ist also seit dem Anfange des Versuchs verdoppelt worden.

Die Rhythmushalbierung bewirkt eine geringfügige Vermehrung des Schlagvolums, welche jedoch bei weitem nicht ausreicht, um das Minutvolum und den Druck im gleichen Niveau zu erhalten. Alle Werte erfahren eine scharfe Senkung. Die Wiederherstellung des alten Rhythmus gleicht diese Senkung teilweise wieder aus (cf. Abb. 4 [Taf. XXIV]).

Im Endstadium der Vergiftung, etwa nach der 65. Minute nach Anfang der Vergiftung, nimmt die Pulszahl stark ab, so dass sie in der 75. Minute nur noch 3–4 pro Minute beträgt. Das A.-V.-Intervall ist jetzt wieder etwas kürzer: 0,86 Sek. Auch das Pulsvolum sinkt in dieser Periode regelmässig ab infolge des sich ausbildenden systolischen Kammerkrampfes. In der 66. Minute wird die elastische Kammerzusammenziehung, das Kleinerwerden des Kammervolums in der Pause, auf der Volumeterkurve deutlich sichtbar. Diese letztere wird später von uns besprochen werden (S. 378). Der Versuch wird abgebrochen 87 Min. nach Anfang der Vergiftung.

Versuch vom 5. 1. 1916, Kurve 3, *Rana temporaria*.

Erythrophleinsulfat 1 : 2,5 Millionen.

Bei diesem Versuch (Abb. 5 [Taf. XXIV]) arbeitete das Herz unter einem venösen Druck von 30 mm. Bei der Operation war die Vena cava sup. sin. beim Einführen der Kanüle eingerissen bis nahe am Sinus venosus, so dass beim Knöpfen der Ligatur ein kleiner Zipfel des Sinus mit eingebunden werden musste. Das Präparat war ganz dicht. Anfänglich arbeitete das Herz kräftig und trieb den arteriellen Druck bis 43 cm Wasser empor, dann erschlaffte aber der Ventrikel allmählich, die Exkursionen wurden kleiner, die Kammer arbeitete im Mittelstand. Beim Ingangsetzen des Kymographions war die arterielle Druckhöhe nicht ganz 26 cm Wasser und sank langsam während der 4 Minuten dauernden Normalperiode.

Unmittelbar nachdem das Gift das Herz erreicht hatte, fing das Pulsvolum an, schnell zu sinken. Der Ventrikel wurde rasch diastolisch, die Ausschläge kleiner und weniger kräftig. Die Schlagfrequenz blieb nahezu auf gleicher Höhe, arterieller Druck, Pulsarbeit, Minutvolum und Minutarbeit sanken rapid ab. $7\frac{1}{2}$ Minuten nach dem Anfange der Vergiftung begann der Umschwung. Das Pulsvolum verbesserte sich wieder, die Kontraktionen wurden kräftiger und bei immer noch gleichbleibender Frequenz stiegen Druck und andere Funktionen wieder an und erreichten ein Niveau, das ihre Höhe beim Anfange der Vergiftung bei weitem übertraf. Der Druck stieg bis fast 31 cm, beim Anfange der Vergiftung betrug er 24 cm. Während der letzten Minuten der Steigerung fand die Diastole deutlich schneller statt, sozusagen explosiv.

In der 19. Minute hatte die Verbesserung der Funktion ihren Höbepunkt erreicht und fing das Pulsvolum wieder zu sinken an. Gleichzeitig stieg die Frequenz ein wenig, so dass auch der Druck noch etwas höher wurde. Als darauf aber die Pulszahl ebenfalls abzunehmen anfang, fiel der Druck ziemlich rasch herab.

In der 25. Minute setzten einige Pulse aus, wobei das ganze Herz stillstand. Infolge der hierdurch beschleunigten Abnahme der Frequenz wuchs das Pulsvolum wieder an, weil während der längeren Pausen der Ventrikel sich besser füllte. Es trat sogar in dieser Hinsicht eine Ueberkompensation ein, denn anfänglich sank der Druck weniger rasch herab und erfuhr sogar, als der Rhythmus wieder regelmässig geworden war und keine weitere Frequenzverminderung mehr auftrat, bei stark wachsendem Pulsvolum von neuem eine Steigerung. In der 30. Minute trat infolge des sich ausbildenden Ventrikelkrampfes eine schnelle Senkung des Schlagvolums ein, wodurch der Druck und die anderen Funktionen rasch heruntergingen. Nach 49 Min. 30 Sek. erfolgte Stillstand des ganzen Herzens bei vollkommen systolischem Stande der Kammer.

Man muss sich also vorstellen, dass dieses vom Anfang an schlecht arbeitende Herz durch das Erythrophlein eine kurze Zeit zu kräftigerem Arbeiten veranlasst wird, bald aber wieder anfängt zu versagen. Dann setzt eine durch das Gift verursachte Senkung der Frequenz ein, wodurch der erschöpfte Ventrikel imstande ist sich zu erholen und das Schlagvolum emporzutreiben. Wenn dann die Frequenzverringering aufhört, wird auch das Minutvolum und damit der arterielle Druck auf kurze Zeit in die Höhe geführt bis das Systolischwerden der Kammer auch diesem Zuwachs ein Ende macht. Vielleicht kann man in der zweiten Verbesserung der Funktion ein Analogon sehen zu derjenigen Digitaliswirkung in der menschlichen Pathologie, wo das Mittel bloss durch Herabdrücken der Frequenz das Herz zu besserer Funktion befähigt.

Das Verhalten der Frequenz.

In diesem Abschnitt wollen wir nur die Aenderungen des Grundrhythmus besprechen und vorläufig noch absehen von Aenderungen der Pulszahl, die durch Störungen der Reizüberleitung oder der Reizbarkeit verursacht werden.

Eine der auffälligsten Erscheinungen der Erythrophleinvergiftung ist die Abnahme der Frequenz, die wir bei fast allen Experimenten beobachteten. Ein Unterschied besteht nur im Zeitpunkt, an dem diese Abnahme eintritt. In weitaus den meisten Fällen erscheint sie schon sehr bald, nachdem das Gift die Herzhöhle erreicht hat. Einige Fälle gibt es jedoch, wo von vornherein die Frequenz sich nicht ändert, bis in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung die Verlangsamung doch eintritt. In einer kleinen Reihe von Versuchen (7), die mit stärkeren Konzentrationen (1 : 100 000 bis 1 : 300 000) angestellt wurden, sahen wir eine Beschleunigung des Herzschlags in den ersten Minuten der Vergiftung, welcher jedoch bald die übliche Retardierung folgte.

Die Frage, wo das Gift bei diesen Frequenzänderungen angreift, bedarf einer näheren Erörterung.

Im allgemeinen wird angenommen, dass beim Froschherzen die pulsverlangsamende Wirkung der Digitaliskörper nicht am Vagusapparate angreift, weil Atropin dieser Verlangsamung nicht vorbeugen oder sie aufheben kann. Bekanntlich sind beim Säugetierherzen die Verhältnisse in dieser Hinsicht nicht so einfach. Die Wirkung auf die Frequenz greift hier an am Vagusapparat, durch Atropin wird die Verlangsamung aufgehoben. Der Hauptsache nach greift das Gift am Vaguszentrum an, aber Traube (16) hat hervorgehoben, dass auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung am vergifteten Herzen eine, wenn auch geringe Pulsverlangsamung übrig bleibt, welche Traube selber auf das Konto einer peripheren Vagusbeeinflussung schreibt. Immerhin soll man hier mit der Möglichkeit rechnen, dass in diesem Fall auch eine direkte Wirkung auf den Sinusknoten diese geringe Pulsverlangsamung veranlasst. Jedoch fanden Rothberger und Winterberg (17), dass beim, von seinen Nervenverbindungen völlig gelösten Säugetierherzen ein Teil der Pulsverlangsamung sicher auf Angreifen der Digitaliswirkung am Schrittmacher des Herzens selbst beruht. Sie sahen bei der Vergiftung des nervös-isolierten Herzens anfänglich eine leichte Beschleunigung des Rhythmus auftreten, hervorgerufen durch eine Erhöhung der reizbildenden Funktion des primären Herzzentrums. Eine solche fördernde Wirkung des Digitalisgiftes wurde von diesen Autoren als erstes Vergiftungssymptom für alle Zentren des Herzens erkannt. Später in der Vergiftung wurde der Herzschlag verlangsamt und diese Verlangsamung blieb vom Atropin unberührt.

Greift nun beim isolierten Froschherzen die pulsverlangsamende Wirkung wirklich nur an die reizbildenden Zentren selbst an und nicht an diejenigen Vagusapparate, deren Wirkung vom Atropin aufgehoben wird?

Von allen Autoren wird behauptet, dass bei Durchströmung des isolierten Froschherzens mit Atropin enthaltender Gifflösung die Puls-

verlangsamung ebensogut stattfindet wie bei der Vergiftung mit Digitalis-substanzen allein. Auch wir konnten dies in mehreren Versuchen bestätigen, zum Beispiel in einem Versuch vom 11. Febr. 1916 (Kurve 15), wovon wir die graphische Darstellung reproduzieren (Abb. 6 [Taf. XXIV]). Diese Versuche beweisen aber nicht, dass das Digitalisgift gar keinen Einfluss hat auf die Vagusendungen, weil eine eventl. geringe Wirkung auf diese Endungen von der viel stärkeren Vergiftung der reizbildenden Zentren verdeckt werden kann. Auch sind die Versuche früherer Autoren nicht beweisend, weil sie mit dem William'schen Apparate gearbeitet haben. Hierbei wird die zugleich zu- und abführende Kanüle in die Aorta eingebunden und so kommen Sinus und Vorhöfe, eben diejenigen Teile, wo die hemmenden Apparate sich befinden, an welchen die Gifte angreifen sollen, nur mangelhaft mit diesen Giften in Kontakt.

Bei den meisten unserer Atropinversuche wurde das Atropin mit der Erythrophleinlösung dem Herzen zugeführt und man kann bei dieser Anordnung, wie wir oben angeführt haben, keinen schlagenden Effekt auf die Frequenzverminderung erwarten.

In einem Versuche vom 15. November 1915 jedoch vergifteten wir das Herz mit einer Erythrophleinlösung 1 : 800 000 (Kurve 18, Abb. 7 [Taf. XXV]). Im Anfange der Vergiftung stieg der Druck durch Zunahme des Pulsvolums bei etwas grösser werdender Frequenz. Im toxischen Stadium, als alle Funktionen abzusinken anfangen, wurde das Herz wieder mit Normallösung durchspült. Anfangs blieb die Senkung, auch die der Pulszahl fortdauernd, auch wurde Peristaltik am Ventrikel sichtbar. Als nun nach 33 Minuten keine Aenderungen, insbesondere auch keine Frequenzänderungen mehr auftraten, wurde der Normallösung Atropin in einer Konzentration von 1 : 150 000 zugesetzt. Dieser zu starken Konzentration ist es wohl zuzuschreiben, dass anfänglich die Frequenz ein wenig abnahm.

Als bald aber trat eine deutliche Steigerung auf von 17 auf 23. Die durch das Erythrophlein verursachte Verminderung der Pulszahl wurde also durch Atropin teilweise wieder ausgeglichen. Obgleich wir diesem einen Versuche keine zwingende Beweiskraft beilegen wollen, möchten wir doch bemerken, dass er die Vermutung nahelegt, dass beim isolierten Froschherzen die Wirkung auf die Frequenz nicht ausschliesslich gegen die automatischen Zentren selbst, sondern auch gegen den hemmenden Vagusapparat gerichtet ist. Und da wir laut dem Obengesagten Grund haben anzunehmen, dass beim Säugetierherzen diese Wirkung ebenfalls sich richtet auf beide Angriffspunkte, wenn auch im umgekehrten, relativen Verhältnis, so kommen wir zur Vorstellung, dass der vielgenannte Gegensatz von Kaltblüter und Warmblüter in bezug auf den Angriffspunkt der Digitalisbradykardie seine Schärfe eingebüsst hat und nur ein quantitativer Unterschied übrig geblieben ist.

Aus dem oben Angeführten folgern wir, dass die die Pulszahl herabsetzende Wirkung der Digitalissubstanzen, die eine so grosse Rolle spielt in der Therapie, beim Erythrophlein in ebenso starkem Masse gefunden wird.

Das Verhalten des Minutvolums.

Von unseren 49 Versuchen haben wir bei 35 mit genügender Präzision das Minutvolum berechnet. Bei 16 dieser 35 fanden wir im ersten Stadium der Vergiftung ein Ansteigen des Minutvolums, was also auf eine durch das Gift hervorgerufene Verbesserung der Herztätigkeit hindeutet. Zu diesen Experimenten rechnen wir auch diejenigen, bei denen der Verbesserung eine initiale Senkung, die später von uns besprochen wird, vorausging. Bei 15 Versuchen hatte eine Senkung des Minutvolums als Folge der Vergiftung stattgefunden bzw. eine nicht vollständige Erholung von der initialen Senkung, bei 4 blieb es im Anfang der Vergiftung auf gleicher Höhe wie vor der Vergiftung bzw. erholten sich nach der initialen Senkung bis zum anfänglichen Werte.

Um beurteilen zu können, ob diesen Veränderungen eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der systolischen Kraft des Herzens durch das Gift zugrunde liegen, muss das Verhalten der Frequenz in Betracht gezogen werden. Die drei Faktoren der Herztätigkeit: Frequenz, Pulsvolum und Minutvolum werden in ihrem gegenseitigen Verhalten von bestimmten Gesetzen beherrscht. Sinkt die Pulszahl, so nimmt das Pulsvolum zu und kann innerhalb gewisser Grenzen [Hofmann (18)] der abnehmenden Frequenz die Wage halten, so dass das Minutvolum nicht zu sinken braucht. Diese Vergrößerung des Pulsvolums ist die Folge einer ausgiebigeren diastolischen Füllung. Bei stark sinkender Frequenz reicht diese Kompensation jedoch nicht aus: die sinkende Pulszahl nimmt das Minutvolum mit herunter (cf. Kurve 1, Abb. 8 [Taf. XXV]).

Bekanntlich bewirkt das Erythrophlein oft eine Frequenzabnahme, deren Folge eine Senkung des Minutvolums sein kann. In vielen Versuchen jedoch tritt neben der Pulsverlangsamung eine durch das Gift bewirkte derartige Verbesserung der Systole auf, dass die Frequenzsenkung kompensiert wird oder noch öfter überkompensiert, so dass trotz der sinkenden Schlagzahl eine Steigerung des Minutvolums auftritt. In diesen Fällen ist die systolische Wirkung des Giftes augenfällig. Aber auch wenn bei sinkender Frequenz das Minutvolum abnimmt, kann man oft an der verbesserten und viel vollkommeneren Zusammenziehung des Ventrikels die systolische Giftwirkung spüren, die in diesen Fällen aber nicht ausreicht, bei sinkender Frequenz das Minutvolum hochzuhalten.

Von den 16 Versuchen mit wachsendem Minutvolum trat bei 10 diese Zunahme trotz sinkender Frequenz ein (cf. Kurve 23, Abb. 9 [Taf. XXV]), bei 4 blieb die Frequenz während des Anstiegs des Minutvolums dieselbe wie vor der Vergiftung. Bei diesen 14 Versuchen darf man also von einer die Systole verbessernden Wirkung des Giftes reden. Dies dürfte auch der Fall sein bei den 4 Versuchen, wo trotz sinkender Frequenz das Minutvolum auf gleicher Höhe blieb. Bei 2 Versuchen jedoch, wo bei steigender Frequenz das Minutvolum anstieg, muss näher untersucht werden, ob eine Verbesserung der systolischen Herzkraft auftrat, und ebenfalls wollen wir untersuchen, ob bei den 16 Versuchen mit Verkleinerung des Minutvolums vielleicht doch noch eine Verstärkung der Systole stattgefunden hat.

Der erste von den zwei Versuchen, wo Minutvolum und Frequenz beide anstiegen, war einer unserer ersten Experimente (19. 6. 1915) und wir können aus dem noch unvollständigen Protokoll keine Besonderheiten über die Kammersystole und eine event. Verbesserung oder Verschlechterung derselben mitteilen.

Mehr Aufschluss gibt das Experiment vom 15. 11. 1915 (Kurve 18, Abb. 7 [Taf. XXV]). Wie man aus der Abbildung ersehen kann, steigt nach der Vergiftung die Frequenz von 29,3 auf 32. Aber auch das Pulsvolum steigt! Die Vermehrung des Minutvolums muss also teilweise von der Verbesserung der vor der Vergiftung unvollkommenen Systole hervorgerufen worden sein. Diese Verbesserung haben wir auch laut des Protokolls gesehen und auf der analysierten Kurve angegeben.

Wie steht es nun mit den 15 Versuchen, wo das Minutvolum eine Senkung zeigte?

Von diesen müssen wir drei unberücksichtigt lassen, weil Unregelmässigkeiten des Rhythmus einen Schluss auf das Verhalten des Minutvolums nicht zulassen. In zwei dieser drei Fälle war eine Störung der Reizleitung die Ursache dieser Unregelmässigkeiten; das Block hatte schon vor der Vergiftung bestanden und kehrte durch das Gift gesteigert zurück. Im dritten Falle bestand ein auffälliger, periodisch auftretender Wechsel des Grundrhythmus (Abb. 26 [Taf. XXVII]).

Von den 12 übrigen Versuchen war die Konzentration des Giftes bei vier 1 : 100 000, bei einem 1 : 200 000, bei drei 1 : 300 000, bei zwei 1 : 500 000, bei einem 1 : 1 000 000, bei einem 1 : 2 500 000, d. h. also: bei 10 dieser Experimente wurde eine starke Konzentration, bei nur 2 eine schwache angewandt.

Bei diesen starken Konzentrationen tritt die tonische Kammerkontraktur durch das Gift sehr bald in den Vordergrund, so dass nach kurzer Zeit schon eine deutliche Erschwerung der Diastole auftritt, wodurch das Minutvolum rasch herabsinkt. Beim optimal arbeitenden Herzen, wo die an sich schon nahezu vollständige Zusammenziehung nicht vom Gifte gebessert werden kann, ist der Einfluss auf die Ventrikeldiastole eine ausschliesslich toxische: nach einiger Zeit verkleinert sich die diastolische Erschlaffung (Kurve 4, Abb. 10 [Taf. XXV]).

Auch wenn bei den stärkeren Konzentrationen die später zu besprechende initiale Senkung des Minutvolums stattfindet, welche wir bei den drei Versuchen mit der Verdünnung 1 : 300 000 und bei einem mit 1 : 500 000 beobachten konnten, kann nach dem Aufhören dieses initialen Stadiums die Wiederherstellung der Herzaktion nicht vollkommen sein. Wohl fanden eine Verbesserung der Systole und Ansteigen von Druck und Minutvolum nach der initialen Senkung bei diesen Versuchen statt, aber bald trat infolge der hohen Konzentration des Giftes die Erschwerung der Diastole auf, bevor die Erholung sich voll ausgebildet hatte, so dass Druck und Minutvolum sich wieder senkten. Ein Beispiel hiervon bilden die Kurven 7 (Abb. 11 [Taf. XXVI]) und 17 (Abb. 12 [Taf. XXVI]).

Von den zwei Fällen mit schwacher Giftkonzentration war bei einem (1 : 1 000 000, Kurve 11, Abb. 13 [Taf. XXVI]) die Herzkammer schon vor der Vergiftung ziemlich systolisch, so dass eine systolische Verbesserung

durch das Gift unmöglich war: das Minutvolum sinkt der Frequenz parallel. Beim anderen Versuch (1 : 2,5 Mill., Kurve 16, Abb. 4 [Taf. XXIV]) tritt eine starke initiale Senkung auf, aus welcher trotz sinkender Frequenz eine fast vollkommene Wiederherstellung der alten Funktion stattfindet. Die Frequenzsenkung war hier wohl zu stark, um eine weitergehende Verbesserung von Druck und Minutvolum zu gestatten.

Nach dem näheren Studium des Verhaltens des Minutvolums kommen wir zu dem Schluss, dass wir immer, wenn nicht durch zu hohe Konzentration des Giftes das toxische Stadium zu früh auftrat oder das Herz schon vor der Vergiftung optimal arbeitete, eine durch das Gift bewirkte Verbesserung der systolischen Herzkraft haben wahrnehmen können.

Das „Initialstadium“.

Wenn man, wie wir dies taten, mittels einer gefärbten Flüssigkeit festgestellt hat, eine wie grosse Tropfenzahl aus dem Widerstandrohr fließen muss, bevor nach Umschaltung des Dreiweghahns die gefärbte Lösung den Vorhof erreicht, so kann man bei jedem folgenden Versuch mittels dieser Tropfenzahl den Zeitpunkt, an dem die erythrophleinhaltende Mischung das Herz erreicht, mit genügender Genauigkeit ablesen. Auf diese Weise liess sich feststellen, dass in vielen unserer Versuche dieser Zeitpunkt durch das Einsetzen einer auffälligen Reihe von Erscheinungen markiert war. Man sieht die systolische Zusammenziehung des Ventrikels weniger vollständig werden, so dass die Kammer einen ausgesprochen diastolischen Stand annimmt und das Schlagvolum ständig herabsinkt. Bald sinkt auch die Pulszahl, bald hält sie sich in gleicher Höhe. Vereinzelt beschränkt sich die Wirkung auf die Frequenz, so dass dann sogar ihre scharfe Senkung eine temporäre Vergrösserung des Pulsvolums herbeiführen kann. Häufiger ist das Umgekehrte der Fall: Einschränkung des Pulsvolums bei gleichbleibender Frequenz. Letztere Kombination nebst einem diastolischen Stande des Ventrikels möchten wir als Typus unseres „Initialstadiums“ aufstellen. Am deutlichsten war sie ausgeprägt bei der kleinsten von uns benutzten Giftkonzentration 1 : 2,5 Mill. Hier ist, falls ein Initialstadium vorhanden ist, regelmässig das Pulsvolum beeinträchtigt, die Frequenz wird nicht oder kaum berührt. Ein Beispiel geben wir in der Kurve 24, Abb. 14 [Taf. XXVI]. Zum negativ chronotropen Effekt scheint das Herz grössere Konzentrationen zu brauchen: deutliche initiale Bradykardie sahen wir vor allem bei einer Giftstärke von 1 : 300000 auftreten.

Es ist einleuchtend, dass ein Sinken von Frequenz und Pulsvolum oder auch von letzterem allein auch die übrigen Funktionen; Minutvolum, Druck und Minutarbeit herabdrückt. Ein Blick auf die Kurven 16 und 21, Abb. 4 [Taf. XXIV] und 15 [Taf. XXVI], gibt davon ein klares Bild.

Die Dauer des beschriebenen Initialstadiums ist keine grosse. Die Erholung erfolgt innerhalb weniger (2—7) Minuten. Dabei wird die Systole rasch vollständiger, während die Erweiterung in der Diastole sehr ausgiebig bleibt. Alle Werte steigen wieder an. Eine Ausnahme macht dabei oft die Pulszahl, deren Erholung oft ausbleibt oder in un-

vollständiger Weise erfolgt. Die erste Wirkung des Giftes ist ja, wenn man absieht von den initialen „Kontakterscheinungen“, gegen den Schrittmacher des Herzens gerichtet und in wenigen Minuten, die das Initialstadium zum Abklingen braucht, kann diese resorptive Wirkung schon eingeleitet sein. Diese fortschreitende Verringerung der Pulszahl kann bewirken, dass das Minutvolum und der Druck nicht mehr aus dem Tal herauskommen, dass also trotz des wachsenden Schlagvolums die Leistung pro Zeiteinheit sich nicht oder ungenügend erholt. Man sieht dies besonders bei den höheren Giftkonzentrationen, z. B. 1 : 300 000, während bei den noch höheren (1 : 1 000 000) die Erholung ausbleibt, weil durch die starke systolische Wirkung das Initialstadium sofort in das toxische übergeht, die diastolische Erweiterung also schon früh eingeschränkt wird.

Wenn wir auch ganz leichte Aenderungen von Frequenz und Pulsvolum mitrechnen, so haben wir etwa in der Hälfte unserer Versuche die beschriebenen „initialen“ Erscheinungen beobachtet. Ein voll ausgeprägtes „Initialstadium“ war jedoch ungleich seltener.

Die Antwort auf die Frage nach dem Wesen dieser eigentümlichen Erscheinungen ist nicht leicht zu geben. Sie sind denen der Muskarinvergiftung sehr ähnlich. Denn auch dort findet man ein Diastolischwerden der Kammer mit stark sinkendem Pulsvolum und mehr oder weniger abnehmender Frequenz, auch dort eine Erholung, wenn die vergiftende Konzentration nicht zu gross ist. Man würde also geneigt sein, sie, wie bei jener, einer Vagusreizung zuzuschreiben. Uns ist die Uebereinstimmung mit dem Muskarin zu spät aufgefallen, sonst hätten wir sicher einige Male versucht, dem Initialstadium durch vorhergehende Atropinisierung vorzubeugen. Einen Umstand jedoch gibt es, der es uns von vornherein etwas unwahrscheinlich macht, ob die Erklärung in dieser Richtung zu suchen ist. Das ist das ungemein rasche Einsetzen des ganzen Komplexes. Unsere Versuchsanordnung erlaubte nicht, den Zeitpunkt, an dem das erste Gift das Herz erreicht, mit mathematischer Genauigkeit festzustellen. Auch lässt die Art der Analyse, die selbstverständlich nicht von Sekunde zu Sekunde ausgeführt werden konnte, den Anfang des Stadiums auf unseren graphischen Darstellungen ungenügend genau hervortreten. Man darf jedoch ruhig den Zeitaufwand, den das Herz braucht, um auf die ersten Giftspuren sichtbar zu reagieren, auf nicht mehr als einige Sekunden stellen, und es fragt sich jetzt, ob diese Zeit genügt, um eine Resorption des Giftes zur Erklärung der Erscheinungen heranzuziehen. Möglicherweise haben wir es mit einer reinen Kontaktwirkung zu tun, Kontakt mit den sensiblen Nervenendigungen zwischen den Endothelzellen des Endokards. Auf die Bedeutung dieser von Smirnow Heijmans und Demoor und Schmidt (19) beschriebenen Elemente hat Wybauw (20) hingewiesen. Er beansprucht für sie die wichtige Rolle für die Pharmakologie des Herzens, welche sie wahrscheinlich während des Lebens zu spielen haben. Man könnte sich nun vorstellen, dass diese Rolle in einer reflektorischen Regulation vom Tonus der Kammerwand bestehe. Ihre Reizung würde einer Erschlaffung des Muskels entsprechen. Eine solche Einrichtung wäre zweckmässig: eine grössere Vorhoffüllung bedingte dann mittels Reizung dieser Endigungen

automatisch eine Tonusverminderung des Ventrikels, damit dieser den grösseren Inhalt ohne Kraftvergeudung des Vorhofs aufzunehmen befähigt würde. Die Ganglienzellen und die efferenten Bahnen dieser Reflexneuronen könnten Vaguselemente sein. In dieser Weise erhalten die Initialerscheinungen der Erythrophleinwirkung eine ungezwungene Erklärung: sie wären demnach der Beeinflussung des Vagussystems zuzuschreiben, aber doch in besonderer Weise, indem sie nicht von einer direkten, sondern von einer reflektorischen Vagusreizung ausgelöst würden. Diese Erklärung hat auch insofern etwas Bestechendes, als die heftig reizende Wirkung des Erythrophleins auf sensible Nervenendungen längst bekannt ist.

Sie war ja die Ursache, dass die Anwendung der Substanz als Lokalanästhetikum aufgegeben werden musste.

Nach einigen Minuten treten die resorptiven Wirkungen des Giftes in die Erscheinung: die vollständigere und raschere Systole der Kammer, die das schlaaffe Herz aus dem Initialstadium emporbringt. Auf letzteres weist nur noch der geringere Tonus des Ventrikels in der Pause hin. Die davon abhängige grössere diastolische Füllung verursacht unter Mitarbeit der Systolenverbesserung die Vergrösserung des Schlagvolums im therapeutischen Stadium.

Vom entwickelten Gesichtspunkte aus die Rolle des Vagussystems beim Entstehen des Initialstadiums näher zu studieren, erscheint eine dankbare Aufgabe. Vor allem scheint uns eine genaue histologische Untersuchung, nebst Versuchen am atropinisierten Herzen hierzu notwendig. Vielleicht mag auch das Studium des Einflusses einer kurzdauernden Kokainisierung des Endokards sich dazu eignen.

Eine weitere Frage ist, ob im Hervorrufen der initialen Erscheinungen das Erythrophlein vereinzelt dasteht oder ob auch den anderen Gliedern der Digitalisgruppe diese Eigenschaft zukommt. Der Umstand, dass man in der Literatur unser Initialstadium nicht nennt, braucht dabei nicht ausschlaggebend zu sein, denn die Unsitte, für das Studium der Digitaliswirkung am Froschherzen Sinus und Vorhof mit allen wichtigen darin gelegenen Elementen mehr oder weniger auszuschalten, indem man sich des Verfahrens von Williams oder Kronecker bedient, ist allgemein verbreitet und es ist sehr wohl möglich, dass am Zustandekommen des Initialstadiums die Wirkung auf den Ventrikel selbst gar nicht beteiligt ist. Auf die übliche Ausschaltung von Sinus und Vorhof kommen wir bei der Besprechung des diastolischen Stillstandes noch zurück.

Die Elastizitätsänderung der Kammer.

Mit den anderen Digitaliskörpern teilt das Erythrophlein die Eigenschaft in den späteren Stadien der Vergiftung die Kammer in einen systolischen Krampfzustand zu versetzen. Dieser beeinträchtigt die passive Kammerfüllung und erschwert die Aufgabe des Vorhofs, sich vollständig zu entleeren, damit das Schlagvolum emporgehalten werden kann. Ein Beispiel gibt die Volumeterkurve auf Abb. 16 [Taf. XXVI].

Hier sieht man die Linie, welche während der Pause der Herzaktion vom Volumeterschreiber geschrieben wird, in ein immerfort höheres

Niveau rücken, sich also der Abszisse nähern. Es bedeutet dieses eine unvollständige Diastole der Kammer. Die Gipfel der Systolen bleiben jedoch ungefähr im selben Niveau, d. h. das Ventrikelvolum ist am Ende der Systole stets dasselbe, also minimal. Die Höhe der Exkursionen nimmt demnach ab. Auf dieser Kurve, aber besser noch auf der vom 10. 1. 1916 (Abb. 17 [Taf. XXVI]) lässt sich auch beobachten, wenn man die 0., 20., 53., 57., 82. und 83. Minute vergleicht, wie die Erhebung, welche der Kammer systole entspricht, immer mehr zurücktritt gegenüber der Senkung, welche die Folge von der Kammerausdehnung durch die Vorhofsystole ist. Das heisst also, dass die Kammer sich in der Diastole immer schwerer ausdehnt und erst die Vorhofs kontraktion ihr Volum akut wachsen lässt. Folgt dann die Systole der Kammer, so wird ihr Inhalt vollständig ausgetrieben, aber die Erschlaffung folgt darauf kaum oder nicht, bis die neue Kontraktion des Vorhofs einsetzt. Schliesslich wird auch die von letzterer abhängige Senkung kleiner: der Vorhof erlahmt. Das Ende ist, wie ersichtlich, der systolische Stillstand der Kammer mit gelähmtem, maximal dilatiertem Vorhof (Abb. 18 [Taf. XXVII]).

Selbstverständlich sinken alle Werte im Stadium des systolischen Kammerkrampfes rasch herab. Beispiele findet man in den Kurven 6, 7, 13 und 17 (Abb. 19 [Taf. XXVII], 11 [Taf. XXVI], 5 [Taf. XXIV] und 12 [Taf. XXVI]).

Wir möchten hier die Aufmerksamkeit auf eine Erscheinung lenken, deren Beobachtung wir dem richtigen Arbeiten unseres Volumeters verdanken. Es ist dies, was wir das „Elastizitätsphänomen“ genannt haben und das wir bisweilen im Stadium des systolischen Kammerkrampfes auftreten sahen. Man findet sie in der Abb. 20 [Taf. XXVII] graphisch dargestellt.

Augenfällig ist auf dieser das Steigen der Volumeterlinie zwischen je zwei Systolen. Das bedeutet also, dass in der Pauso der Herzrevolution das Ventrikelvolum kleiner wird, die Kammer treibt ihren Inhalt heraus und wird von der neuen Vorhofs kontraktion völlig leer vorgefunden. Der Vorhof erweitert dann die Kammer akut, diese folgt richtig nach mit ihrer Systole, aber erweitert sich jetzt — und das ist das Merkwürdige an der Sache —, wie wenn es gar keinen systolischen Krampfzustand gäbe: man sieht die Volumeterlinie sinken bis zum Niveau, das am Höhepunkt der Vorhofsystole eingenommen wurde. Erst im Laufe der Pauso steigt die Kurve und kehrt der Kammerkrampf zurück. Mit anderen Worten: der von der Vorhofsystole überwundene Ventrikelkrampf ist nicht gleich nach Ablauf der Kammerkontraktion wieder da. Es sind demnach der Ventrikelkrampf und die eigentliche Kontraktion zwei verschiedene Vorgänge, die nicht auf derselben Grundlage fussen. Will man sich die Sache chemisch vorstellen, so müsste man sagen, dass die chemische Reaktion im Muskel, welche die eigentümliche Elastizitätsänderung zur Folge hat, von anderer Art sein muss als die, welche von der eigentlichen Kontraktion die unmittelbare Ursache ist, da jene, im Gegensatz zu dieser letzteren, sich nicht hervorrufen lässt durch den vom Vorhof kommenden Reiz.

Das Verhalten der Reizüberleitung und der Reizbarkeit.

Wir hatten bei unseren Versuchen oft die Gelegenheit, die negativ dromotrope Wirkung des Erythrophleins zu studieren. In etwas weniger als der Hälfte unserer Versuche finden wir das Auftreten von Systolenausfall in unseren Protokollen erwähnt. Wir wollen hier ganz ausser Besprechung lassen, ob diesen Ausfällen eine Störung der reizleitenden Funktion des Herzens zugrunde lag oder ob wir die Ursache der Arrhythmie suchen müssen in einer Abnahme der Reizbarkeit des Herzmuskels: wir haben die Beeinflussung der Reizbarkeit durch das Gift nicht näher untersucht. Wenn wir auch von Block reden, beabsichtigen wir damit nicht, in dieser Frage irgend ein Urteil abzugeben.

In vielen unserer Versuche mit regelmässig zurückkehrendem Systolenausfall stand das ganze Herz still. Die Pulsationen des Venensinus konnten wir nicht registrieren, in einigen Fällen jedoch war die Sinuswirkung deutlich sichtbar und konnten wir beim Stillstand von Vorhof und Kammer das regelmässige Weiterpulsieren des Sinus beobachten. Auch Ventrikelsystolenausfall, wobei Sinus und Vorhöfe regelmässig weiter arbeiteten, kam oftmals vor und in einigen Fällen konnten wir ein kombiniertes Bild beobachten: der Sinus schlug regelmässig weiter, jeder dritte Impuls wurde aber nicht zu den Vorhöfen hinübergeleitet. Von den Vorhofkontraktionen war wiederum nur die Hälfte von einer Ventrikelkontraktion gefolgt. Es bestand also ein 3—2 sinuaurikuläres und ein 2—1 atrioventrikuläres Block. In den meisten Fällen aber bestand entweder sinuaurikuläres oder atrioventrikuläres Block. Letzteres überwiegt bei unseren Blockfällen: bei etwas mehr als der Hälfte trat die Leistungsstörung zwischen Vorhof und Kammer auf.

Einige Male war schon vor der Vergiftung eine Leitungsstörung vorhanden, die immer nach kürzerer oder längerer Durchströmung mit Normallösung wieder verschwand. Wurde nun aber die Giftlösung eingeschaltet, dann traten die Blockerscheinungen immer wieder auf, in einigen Fällen fast unmittelbar, nachdem das Gift das Herz erreicht hatte (Kurve 3, Abb. 21 [Taf. XXVII]). In diesen Fällen, wo trotz der stets äusserst schonend ausgeführten Operation doch eine Schädigung der reizleitenden Elemente stattgefunden hatte, können wir also deutlich eine gewisse Affinität des Giftes für das beschädigte Leitungssystem erkennen, welche für alle Digitalisgifte längst bekannt ist.

Ein Beispiel von einer „initialen“ Störung der Reizüberleitung findet man in der Kurve 10, Abb. 22 [Taf. XXVII].

Einmal haben wir bei vollständiger Blockierung der Reizleitung zwischen Atrium und Ventrikel eine richtige Dissoziation gesehen, wo also der Ventrikel in seinem eigenen Rhythmus weiter schlug. In Abb. 23 [Taf. XXVII] geben wir die Reproduktion einiger Elektrogramme. Das bekannte Bild der Interferenz von Vorhof- und Kammerrhythmus, wie es bei der atrioventrikulären Dissoziation auftritt, ist deutlich sichtbar. Das Herz war hier vergiftet mit einer Verdünnung von 1 : 500 000 und war, was vielleicht von Interesse ist, von einer *Rana esculenta*. Merkwürdigerweise trat das Bild der Dissoziation hier ganz plötzlich beim im normalen

Rhythmus schlagenden Herzen auf (Volumeterkurve, Abb. 24 [Taf. XXVII]), ohne dass zuvor eine Störung in der Reizleitung stattgefunden hatte. Später trat, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, 2—1 Block auf. Jedenfalls müssen wir in diesem Falle eine Erhöhung der reizbildenden Wirkung ventrikulärer Herzzentren unter Einfluss des Giftes sehen.

Was die so oft beschriebenen Luciani'schen Reihen anbelangt, die auch von uns im letzten Stadium der Vergiftung beobachtet sind, so wollen wir uns darüber kurz fassen. Nur wollen wir erwähnen, dass oft die Vorhöfe während des Ventrikelstillstandes weiter schlugen, wie auch de Boer (22) es kürzlich am Froschherzen in situ wieder beobachten konnte und wie an den in Abb. 25 [Taf. XXVII] abgebildeten Volumeterkurvenabschnitten deutlich zu sehen ist. In einem anderen Falle schlugen anfänglich nach einer Luciani'schen Reihe die Vorhöfe weiter, um bald auch still zu stehen. Bei jeder Reihe wiederholte sich dasselbe Spiel. Wenn also das Auftreten der Reihen auf einer Erregbarkeitsverringerung der Kammermuskulatur beruht, müssen wir durch diesen Versuch auch auf eine analoge Wirkung des Giftes auf die Vorhofsmuskeln schliessen, wenn wenigstens die Vorhöfe nicht aus lauter mechanischen Gründen bald nach dem Ventrikelstillstand ebenfalls zum Stillstand kommen.

An dieser Stelle wollen wir noch einen Versuch erwähnen, wobei das Herz mit einer Lösung des Giftes von 1 : 2,5 Mill. vergiftet wurde und wobei einige Minuten nachdem das Gift das Herz erreicht hatte, dieses plötzlich mit viel grösserer Frequenz zu schlagen anfang. Bald darauf war aber das alte Tempo wieder zurückgekehrt. Dieser Wechsel des Rhythmus trat etwas später fortwährend in die Erscheinung, so dass nach einigen langsamen Schlägen unvermittelt ein schnelles Tempo auftrat, wobei Vorhof und Kammer immer in der normalen Weise zusammenarbeiteten und das nach kurzer Zeit wieder einem langsameren Platz machte. So wechselte der Rhythmus von etwa 5 oder noch weniger Schlägen pro Minute auf 30 oder mehr. Dies dauerte fort bis zur 85. Minute.

Einen solchen Wechsel reproduzieren wir in der in Abb. 26 [Taf. XXVII] abgebildeten Volumeterkurve. Es ist deutlich zu sehen, wie der Ventrikel beim schnellen Rhythmus allmählich einen mehr systolischen Stand einnimmt. Später trat Gruppenbildung auf, wobei in den Pausen deutlich Wühlen und Wogen der Kammermuskulatur, auch in der Volumeterkurve zu sehen war.

Der diastolische Stillstand.

Der systolische Stillstand ist das typische Ende der Vergiftung mit Digitalissubstanzen. Die Neigung zum systolischen Stande ist der Ausdruck der Vergiftung der Herzmuskulatur selbst. Ist sie weit genug ausgebildet, so vermag der Vorhof bei seiner Zusammenziehung die Kammer nicht mehr zu dilatieren, er wird sozusagen überfüllt und erlahmt schliesslich. Damit hat die ganze Herzarbeit ein Ende. Dass damit jedoch das Herz nicht tot ist, wissen wir aus dem bekannten Versuch Schmiedeberg's.

Mit der Erythrophleinwirkung am isolierten Froschherzen ist dem nicht anders. Auch hier finden wir, selbst bei den geringsten Konzentrationen, wenn diese nur genügend lange einwirken, das Systolischwerden der Kammer. Steht am Ende letztere still, so ist es im systolischen Stande.

Gibt es neben diesem „regelmässigen“ systolischen Stillstande nun auch noch einen diastolischen? Bevor wir diese Frage für das Erythrophlein beantworten, möchten wir die Fragestellung weiterfassen und zwar: unter welchen Umständen findet man bei der Vergiftung mit Digitalissubstanzen diastolischen Stillstand und worin ist das Wesen dieses Stillstandes begründet?

Die Entdeckung des diastolischen Stillstandes stammt bekanntlich von Jacobj (23). Er vergiftete das isolierte, am William'schen Apparat ernährte Froschherz mit Helleborein, aber nicht in der üblichen Weise, indem er das Gift der Durchströmungsflüssigkeit zusetzte, sondern von der Aussenfläche her, wozu er das Präparat in die Gifflösung eintauchte. Er sah nach einer Periode von stärker ausgeprägten Diastolen das Herz in ausgesprochenster Diastole stillstehen. Im Verlauf von etwa 1 Stunde wurde ohne rhythmische Bewegung allmählich die typische Digitalissystole eingenommen.

Wybauw (24) hat darauf die Erscheinung näher untersucht. Er sah die Pulszahl sinken, die Diastolen wurden sehr lang, die Systolen stark. Das Schlagvolum erreichte das Maximum, während die Arbeit durch die verminderte Pulszahl fast auf Null sank. Bald hielt die Diastole an und der Ventrikel stand still. Der Vorhof setzte seine rhythmischen Bewegungen jedoch fort. Nach einiger Zeit wurde der stillstehende Ventrikel systolisch. Wurde der Versuch an einem atropinisierten Herzen angestellt, so nahm ebenfalls die Pulszahl ab, das Schlagvolum zu, der diastolische Stillstand blieb jedoch aus und nach langer Zeit folgte das Systolischwerden und der systolische Stillstand. Wybauw folgert hieraus, dass der diastolische Stillstand bei der äusseren Applikation von einer Hemmung (durch Reizung des Vagusapparates) abhängig ist. Diese Beobachtungen von Jacobj und Wybauw haben viel Staub aufgewirbelt. Eine befriedigende Klarheit haben die bezüglichen Veröffentlichungen jedoch nicht gebracht.

Huldschinsky (25) versuchte die Hemmungstheorie von Wybauw zu stützen, indem er in die Perikardhöhle des Froschherzens Helleborein in einer Menge injizierte, die an und für sich nicht genügte, diastolischen Stillstand zu bewirken. Reizte er nun die Vagi mit einer Reizstärke, die ebenfalls allein nicht zum selben Zweck ausreichte, so gab die Summierung der beiden Faktoren den diastolischen Stillstand. Dass die Addition stattfindet, ist nach Huldschinsky der Beweis dafür, dass beide Einflüsse derselben Art sind, der diastolische Stillstand also in Reizung des Vagusapparates begründet ist.

Ganz verworfen wurde die Hemmungstheorie von Benedicenti (26). Vergiftete er nämlich das am William'schen Apparat arbeitende Froschherz von aussen her mit Strophanthin + Atropin, so konnte das Atropin nicht, wie Wybauw behauptete, dem diastolischen Stillstande vorbeugen. Dieser kam ebenso gut zustande wie ohne Atropin. Der Autor wollte nun den Unterschied der Wirkung bei innerlicher und bei äusserlicher Applikation erklären aus Verschiedenheiten in der Anordnung der inneren und der äusseren Muskelfasern des Herzens. Die Wirkung des Giftes an der inneren Schicht sollte systolischen, die an der äusseren diastolischen Stillstand verursachen. Diese Theorie wurde sogar von Schmiedeberg selbst in sein Lehrbuch übernommen. Eine starke Erschütterung erfuhr sie durch die Arbeit Werschinn's (27), der darauf hinwies, dass auch bei der Vergiftung des Herzens in situ mit sehr kleinen Giftmengen

dieses bisweilen diastolisch stillstehen konnte. Von einer äusserlichen Applikation ist hier natürlich gar keine Rede. Sogar bei der innerlichen Applikation am isolierten Temporarienherzen war der Stillstand diastolisch, wenn nur das Gift in der Ringer'schen Lösung genügend verdünnt wurde. Atropin hatte darauf keinen Einfluss. Ersetzte er einen Teil der Ringer'schen Lösung durch Kaninchenserum, so neigte die Kammer mehr zum systolischen Stillstand, d. h. dieselben Giftkonzentrationen, die in der Ringer'schen Lösung diastolischen Stillstand erzeugt hatten, riefen jetzt systolischen hervor. Werschinin vermutet, dass die Gegenwart von Serumbestandteilen das Eindringen des Giftes in die Herzwand fördert, so dass die Elemente, die den systolischen Stillstand bewirken, rascher erreicht werden. Bei geringerer Konzentration bzw. langsamerem Eindringen des Giftes könnte dann der Angriffspunkt für den diastolischen Stillstand früher erreicht werden. Diese Erklärungen waren weniger befriedigend als die Deutung, die Holstø (27) von Werschinin's Beobachtungen gab. Letzterer versuchte die neuen Tatsachen in den Rahmen der Zweischichtentheorie von Benedicenti und Schmiedeberg zu drängen, indem er von der Beobachtung ausging, dass das am William'schen Apparat von Ringer'scher Lösung ernährte Herz bald anfängt, die Flüssigkeit durch seine Wand sickern zu lassen, im Gegensatz zum Herzen, das mit einer Flüssigkeit gespeist wird, die Blut oder Gummi enthält. Das Durchsickern der Flüssigkeit und der diastolische Stillstand werden also vom selben Umstand begünstigt, nämlich vom Fehlen kolloider Substanzen in der Nüßrlösung. Bei dieser abnormen Durchlässigkeit wird die äussere Muskelschicht rasch vom Gift erreicht und damit ist die Bedingung für den diastolischen Stillstand gegeben. Bei grösserer Giftkonzentration erfolgt der systolische Stillstand, weil die innere Muskelschicht schon vergiftet ist, bevor das Gift Zeit hat, die diastolische Schicht zu erreichen. Enthielt die Flüssigkeit Blut oder Gummi, so war der Stillstand ausnahmslos ein systolischer. Hierzu soll jedoch bemerkt werden, dass die Giftkonzentration immerhin noch so gross war, dass der Stillstand spätestens nach 1 Stunde eintrat. Eine geringere Konzentration hätte vielleicht im Sinne Werschinin's in noch längerer Zeit zum diastolischen Stillstande geführt.

Aus dieser Uebersicht erhellt zur Genüge, dass unsere Kenntnisse vom diastolischen Stillstande noch ziemlich dürftig sind. Das ganze Kapitel hat durch die widersprechenden Befunde und die wenig plausiblen Erklärungsversuche ein etwas mystisches Aussehen bekommen. Denn ist nun eine Hemmung durch Vagusreizung im Spiele oder nicht? Ist nicht die Zweischichtenhypothese, mag sie unsere Vorstellungen noch so einfach gestalten, nicht sehr unwahrscheinlich, weil ihr alle histologische und physiologische Belege fehlen? Ist es in Werschinin's Erklärungsversuchen nicht unbegreiflich, dass bei höherer Konzentration die systolischen, bei niedrigerer die diastolischen Elemente zuerst vom resorbierten Gift erreicht werden? Und dass die Ringer'sche Lösung eine Kontraktion der Nahrungsspalten des Herzens verursachen würde, will uns ebenso wenig einleuchten wie die Angabe, dass sie innerhalb weniger Minuten die Muskel so undicht machen könnte, dass die Flüssigkeit vom Präparat abtropft.

Wir glauben, dass die Tatsachen eine einfachere Deutung zulassen, wenn man nämlich bedenkt, dass der diastolische Stillstand eben keine besondere Abart des Herzstillstandes darstellt, sondern geradezu die „physiologische“ Art. Der systolische Stillstand dagegen ist etwas Aussergewöhnliches. Wenn die Bedingungen zum letzteren fehlen und eine Ursache zugegen ist, die den Ventrikel zum Sistieren der Arbeit

veranlasst, so ist der Stillstand ein diastolischer und die Erweiterung ist umsomehr ausgeprägt, je grösser der diastolische Füllungsdruck ist. Im Sinne Engelmann's kann der Stillstand begründet sein in negativ chronotroper, dromotroper, bathmotroper und inotroper Wirkung. Sowohl an Reizbildung als an Reizüberleitung als an Reizbarkeit der Kammer oder Leistungsfähigkeit der Herzmuskel kann das Gift angreifen mit oder ohne Beteiligung des Vagusapparates. Von diesem Standpunkt aus soll man die Tatsachen zu deuten versuchen. Auch Winterberg (28) weist auf diese Möglichkeit hin. Der diastolische Kammerstillstand bei äusserlicher Applikation, wie sie von Jacoby und Wybauw beschrieben wurde, ist dann verursacht worden durch Störung der atrioventrikulären Reizüberleitung oder der Reizbarkeit der Kammer, denn der Vorhof setzte die Arbeit fort. Und es ist begreiflich, dass die Resorption in der winzigen dünnen Vorhof- und Sinuswand bei dieser Applikation rascher beendet ist als in der dickeren Ventrikelwand, so dass der Ausdruck der Vergiftung letzterer, der systolische Krampf, erst auftritt, wenn die Kammer infolge des Mangels an zufließenden Reizen schon stillsteht. Wenn man mit Werschinin von innen her mit sehr dünnen Giftlösungen ebenfalls das Herz im diastolischen Stillstande vorfindet, so mag dafür dieselbe Erklärung zutreffen. Allein hier tritt noch ein anderer Faktor ins Spiel, das ist die „optimale Belastung“ von 20 cm Wasserdruck, unter der die Kammer am William'schen Apparat fortwährend steht und die bewirken kann, dass am stillstehenden Herzen eine systolische Neigung, die an sich infolge der schwachen Giftkonzentration schon nicht gross ist, durch die passive Dehnung als Folge der hohen Wassersäule ganz maskiert wird. Auch wir haben bei unseren Versuchen mit höherem, z. B. 40 mm hohem venösem Druck öfters gesehen, wie ein am Ende der Vergiftung in halbsystolischer Stellung stillstehender Ventrikel innerhalb kurzer Zeit maximal systolisch wurde, wenn der venöse Zufluss abgesperrt wurde.

Im Lichte unserer Anschauung erscheint der systolische Ventrikelstillstand Werschinin's nach innerlicher Vergiftung des isolierten Herzens unverständlich. Denn warum würden jetzt von dieser höheren Konzentration die Elemente in Vorhof- und Sinuswand geschont, die Muskelzellen elektiv vergiftet werden? Die Sache liegt jedoch anders. Der Gegensatz ist nicht so schroff. Erstens werden die Elemente in Vorhofs- und Sinuswand nicht geschont: dem Stillstande geht eine Periode unregelmässiger Herzthätigkeit voraus. Es treten Störungen der Reizüberleitung auf, die man bei unserer Versuchsanordnung, im Gegensatz zur William'schen, wo Vorhof und Sinus keine sichtliche Arbeit leisten, besonders gut beobachten kann. Es fallen Systolen von Vorhof und Kammer oder von letzterer allein aus.

Zweitens ist der systolische Stillstand anfänglich kein eigentlicher Stillstand, sondern eine larvierte Pulsation. Die neue Muskelbeschaffenheit verhindert die diastolische Erweiterung. Wäre der Vorhof imstande, den Ventrikelkrampf zu überwinden, so würde die Kammer fort pulsieren. Und drittens findet man auch beim diastolischen Stillstande die Anzeichen der systolischen Wirkung, da Jacoby und Wybauw beschreiben, dass das stillstehende Herz allmählich einen systolischen Stand annahm.

Bei der Durchströmung des isolierten Herzens mit höheren Giftkonzentrationen spielt sich die ganze Vergiftung in raschem Tempo ab. Wenn die Reizüberleitung geschädigt ist, ohne noch ganz zu versagen, ist es auch dem Herzmuskel gelungen, aus dem grossen Giftvorrat so viel zu schöpfen, dass die Kontraktur in die Erscheinung tritt. Am Williamschen Apparat genügt dann die „optimale Belastung“ nicht mehr, diese systolische Neigung zu kompensieren. Der systolische Stillstand tritt ein.

Noch einen Umstand gibt es, den wir beim Entstehen des diastolischen Stillstandes beachten müssen, das ist die Alkalität der Flüssigkeit. Selbst haben wir im oben beschriebenen Versuch den schlagenden Effekt kleiner Reaktionsunterschiede auf den Stand des Ventrikels kennen gelernt. Wir sahen, dass eine zu niedrige Alkalität nach wenigen Pulsationen die Kammer diastolisch macht, dass dagegen eine zu hohe Alkalität einen systolischen Krampf erzeugt. Die Alkalitätsunterschiede nun scheinen uns zu die Erklärung abgeben zu müssen für die Beobachtung Werschinin's, dass dieselbe Giftkonzentration, die in Ringer'scher Lösung diastolischen Stillstand macht, in derselben Lösung mit $\frac{1}{3}$ Blutserum das Herz systolisch arretiert. Denn auch für den Fall, dass der Autor für die Ringer'sche Lösung die optimale Alkalität gewählt hat, was nicht feststeht, da er sich über die Reaktion der Nährflüssigkeiten in seiner Abhandlung nicht äussert, so bedeutet doch der Serumzusatz deshalb eine Verbesserung, weil im Serum ausser Bikarbonaten auch Phosphate und Eiweiss als Reaktionspuffer zugegen sind. Eine lokal durch die Muskelarbeit im Gewebe entstehende saure Reaktion wird somit leichter abgestumpft.

Die Frage, ob der diastolische Stillstand bei äusserlicher Applikation einer Hemmung zuzuschreiben sei, wie Wybauw meint, lässt sich aus dem vorliegenden Tatsachenmaterial nicht ablehnend beantworten. Huld'schinsky's Versuche vermögen keine Lösung herbeizuführen, denn es ist nicht recht einzusehen, weshalb eine an sich zum Stillstand ungenügende elektrische Vagusreizung nicht eine durch das Helleborin unmittelbar geschädigte Reizbildung derart herabsetzen könnte, dass durch die Summierung beider Einflüsse der diastolische Stillstand eintritt, den zu verursachen beide Faktoren an sich nicht ausreichen.

Auch die Folgerung Benedicenti's, dass die Hemmung ausgeschlossen ist, weil bei äusserlicher Vergiftung mit Strophanthin + Atropin der Stillstand doch diastolisch ist, ist nicht zwingend, denn die Möglichkeit bleibt offen, dass dieser Stillstand von zweierlei Angriffspunkten aus durch das Strophanthin erzwungen werden kann: erstens am leichtesten, mittelbar, durch Wirkung auf den Vagusapparat, welcher Stillstand von Atropin vorgebeugt werden kann, und zweitens, unmittelbar, durch direkte negativ chronotrope usw. Wirkung. Wenn man die Konzentration des Strophanthins, 1:25000, beobachtet, ist letzteres nicht unwahrscheinlich. Ein schwacher Punkt in Benedicenti's Versuchen ist auch die hohe Atropinkonzentration: 1:50000. Das Atropin schwächt nach Wybauw (24) die Herzmuskel und lässt dann die Erscheinung der Luciani'schen Gruppen auftreten. Das Atropin könnte also in Benedicenti's Experimenten den diastolischen Stillstand mit veranlassen haben.

Ebenso wenig lässt sich unseren Versuchen Material entnehmen, das die Entscheidung über die Beteiligung des Vagusapparates beim diastolischen Stillstande herbeiführen könnte. Sie wäre nachgewiesen, wenn kleine Atropingaben — etwa 1 : 1000000 — imstande wären, den Stillstand aufzuheben.

Kommen wir jetzt zur Besprechung der Art des Stillstandes in unseren Erythrophleinversuchen, so können wir uns darüber kurz fassen. Der Stillstand war in weitaus der Mehrzahl unserer Experimente ein systolischer, fast ausnahmslos bei den höheren Konzentrationen: 1 : 200000, 1 : 300000, 1 : 500000. Bei den schwächeren: 1 : 1—2,5 Mill. fanden wir in wenigen Fällen auch diastolischen Stillstand, wobei bald der Vorhof die Arbeit fortsetzte, bald jedoch auch nicht. Ob in letzteren Versuchen ein Sinuaurikularblock vorlag, liess sich nicht immer entscheiden, da die Sinuspulsationen, wie schon oben gesagt wurde, nicht immer sichtbar waren.

Falls die Kammer diastolisch stillstand, zeigte der Grad der Erweiterung noch erhebliche Unterschiede bei den einzelnen Versuchen. Sehr selten war der Stand ein maximal-diastolischer, meistens war dem ruhenden Ventrikel der Anfang der systolischen Kontraktur doch schon anzusehen. Definitiv war der diastolische Stillstand in unseren Versuchen nie. Entweder wurde der Stillstand durchbrochen durch spontane Luciani'sche Reihen oder durch vereinzelte Systolen mit grösseren, z. B. halbminutenlangen Pausen. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung kann man dann meistens beobachten, dass die Kammer in eine mehr systolische Stellung gerät. In einem Versuch stand 45 Min. nach dem Anfang der Vergiftung die Kammer still, der Vorhof folgte bald nach. 17 Minuten später war das ganze Herz noch diastolisch in Ruhe, fing jedoch sofort mit kräftigen Systolen lebhaft zu pulsieren an, als der Zuflussdruck akut gesteigert und unmittelbar wieder auf das alte Niveau zurückgebracht wurde. Nach einiger Zeit folgte von neuem diastolischer Stillstand, der wieder auf dieselbe Weise unterbrochen wurde. Später traten spontan Systolenreihen auf, welche noch 40 Minuten nach dem Anfang des ersten Stillstandes erschienen, zu welcher Zeit der Versuch abgebrochen wurde.

Noch eine Sache bleibt in bezug auf den diastolischen Stillstand zu erörtern übrig, das ist sein Zusammenhang mit der bekannten diastolischen Wirkung der Digitalissubstanzen, d. h. das Tieferwerden der diastolischen Erweiterung im Anfangsstadium der Vergiftung, eine Erscheinung, die zum Ansteigen des Schlagvolums beiträgt. Tritt diese zugleich auf mit einem Herabsinken der Pulszahl, so braucht sie nichts für einen spezifischen Einfluss auf die Elastizität der Herzmuskel zu beweisen. Wohl hat sie dafür Bedeutung, wenn die Frequenz sich nicht ändert [cf. Winterberg (28)]. Auch wir haben eine derartige spezifische diastolische Wirkung in einigen Fällen konstatieren können und zwar hauptsächlich im Initialstadium. Erholte sich das Herz aus diesem, so wurde die systolische Zusammenziehung fortwährend vollständiger, die diastolische Erweiterung jedoch blieb anfänglich ausgiebig. Die Ventrikel-

exkursion war also nach beiden Seiten hin erweitert worden. Zeitlich liegen aber diese diastolische Wirkung und der diastolische Stillstand weit auseinander und es ist nicht etwa so, dass im Verlaufe der Vergiftung die diastolische Wirkung immerfort stärker sich ausprägt, um im diastolischen Stillstande zu enden. Sie bleibt vielmehr bis zum Stillstand auf einer selben Höhe, wenn wenigstens nicht vor dieser Zeit der Anfang der tonischen Kontraktur in die Erscheinung getreten ist.

Wir sind denn auch der Meinung zugetan, dass der diastolische Stillstand in ganz anderen, oben umschriebenen Ursachen begründet ist, als die spezifische diastolische Wirkung auf die Herzmuskel.

Aber die vielgeliebte Ausdrucksweise: „Wie der systolische Stillstand das Ende der systolischen Wirkung, so ist auch der diastolische Stillstand das Ende der diastolischen“ ist nach unserer Meinung auch im ersten Teil nicht richtig. Bei der Besprechung der Elastizitätsänderungen sind wir zum Schluss gekommen, dass die systolische Erythrophleinkontraktur auf anderen Grundlagen fassen muss als die eigentliche Kontraktion. Nun ist die systolische Wirkung nichts anderes als eine Verbesserung der Zusammenziehung der Kammer. Erschlafft diese, so kommt sie im ersten Stadium der Vergiftung in der Pause in eine Stellung, die mehr diastolisch ist als vor der Vergiftung, was sich mit einer tonischen Kontraktur nicht zusammenreimen lässt. Systolische Wirkung und systolischer Stillstand sind also ebenfalls als getrennte Wirkungen des Giftes aufzufassen.

Zusammenfassung.

In 49 Versuchen studierten wir die Wirkung des Erythrophleins auf des isolierte Herz von *Rana temporaria*. Dabei stellte sich heraus, dass die Substanz die Grundcharaktere der Digitaliswirkung hervortreten lässt:

1. Das Erythrophlein verursacht fast regelmässig eine Pulsverlangsamung, die schon in einem frühen Stadium der Vergiftung eintritt. In einem Versuch sahen wir, dass durch Atropin ein Teil der durch das Erythrophlein verursachten Pulsverlangsamung wieder aufgehoben wurde. Wir vermuten daher, dass diese Erythrophleinwirkung nicht nur an den automatischen Zentren selbst, sondern auch an den intrakardialen Vagus-elementen angreift.

2. Auch unabhängig von dieser Frequenzverminderung wird die Diastole vertieft. Oft war diese Vertiefung der Rest der starken „initialen“ Erweiterung.

3. Die Systole des Ventrikels nimmt an Energie zu, die Zusammenziehung ist eine vollständigere als vor der Vergiftung. Falls die Frequenz nicht zuviel abnimmt, folgt hieraus eine Steigerung des Minutvolums.

4. Bei genügender Konzentration tritt die bekannte tonische Kontraktur auf, die sich anfänglich in einer Erschwerung der diastolischen Erweiterung äussert. Das Ende ist der systolische Stillstand. Der Vorhof kann die Arbeit noch einige Zeit fortsetzen. Beim Entstehen dieser Kontraktur konnten wir einige Male das „Elastizitätsphänomen“ beobachten. Wir sind der Ansicht, dass die systolische Kontraktur und die

Verbesserung der Systole in zwei verschiedenen Wirkungen des Giftes begründet sind.

5. Einen diastolischen Stillstand sahen wir in einer kleinen Anzahl unserer Versuche bei schwachen Konzentrationen des Giftes. Er war nie definitiv.

Dieser Stillstand beruht nicht auf einer besonderen diastolischen Wirkung des Giftes auf den Herzmuskel, sondern wird verursacht durch negativ chronotrope, dromotrope, bathmotrope und vielleicht inotrope Wirkungen des Giftes auf das Herz, dessen Muskel noch nicht so weit vergiftet ist, dass die tonische Kontraktur in die Erscheinung tritt. Es steht der diastolische Stillstand also in keinem direkten Zusammenhang mit der die Diastole vertiefende Wirkung des Giftes im Anfang der Vergiftung.

6. Die Reizleitung (oder die Reizbarkeit) wird vom Erythrophlein in negativer Weise beeinflusst. Besonders das geschädigte Reizleitungssystem ist für das Gift sehr empfindlich. Einmal haben wir bei einer *Rana esculenta* eine Steigerung der Automatie des Ventrikels unter der Form einer atrioventrikulären Dissoziation wahrnehmen können.

7. In etwa der Hälfte unserer Versuche (auch diejenigen mitgerechnet, wo es nur andeutungsweise auftrat) haben wir im Anfang der Vergiftung einen Komplex von Erscheinungen wahrnehmen können, die wir das „Initialstadium“ genannt haben. Der Hauptsache nach bestand es aus einem Diastolischwerden der Kammer, sobald das Gift die Herzmuskel erreicht hatte. Hierbei sanken Minutvolum, Minutarbeit, Puls-volum, Pulsarbeit und öfters auch die Frequenz herab. Wenn diese letztere nicht zu stark herabsank, war eine Wiederherstellung der Funktion die Regel. Infolge der übrigbleibenden Vertiefung der Diastole und der jetzt auftretenden Verbesserung der Systole kam diese Erholung oft über das Niveau der Herzleistung vor der Vergiftung hinaus. Zur Erklärung des Entstehens dieses Initialstadiums meinen wir, da wir es offenbar mit einer Kontaktwirkung und keiner Resorptionswirkung zu tun haben, die Endokardnerven berücksichtigen zu müssen.

Auf die Ähnlichkeit des Initialstadiums mit einer Vagusreizung, speziell mit der Muskarinvergiftung, haben wir hingewiesen.

8. Von grossem Einfluss auf die Herzwirkung ist der Alkalitätsgrad der Durchströmungsflüssigkeit. Ein sehr kleiner Unterschied in der Alkalität genügt, alle Funktionen der Herzwirkung in eklatanter Weise herabzudrücken oder zu verstärken.

Literaturverzeichnis.

- 1) Ginsberg und Hohlberg, Zur Frage der Standardisation (Normieren) von Herzmitteln. 11. Intern. Kongr. f. Pharmazie. S. 66. — 2) Guillemin, Perrotet et Richard, *Florae Senegambiae tentamen*. Paris 1830. I. p. 242. (Gute Abbildungen von Blüten, Blättern und Früchten.) — 3) Gallois et Hardy, Soc. de biol. 1876. — 4) Brunton and Pyre, On the action of casca bark. Bartholom. hosp. rep. 1876. Vol. XII. p. 125. Phil. trans. of the Roy. soc. 1876. — 5) Sée et Boche-fontaine, Sur les effets physiologiques de l'érythrophléine. Compt. rend. 1880. T. I.

- p. 1366. — 6) Lewin, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 61 u. 134. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 161 u. 190. Koller, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 186. Kaposi, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 282. Lipp, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 354. Loewenhardt, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 189. — 7) Hermann, Ueber die Wirkung des Erythrophleins auf das Herz. Wiener klin. Wochenschr. 1888. S. 197. — 8) Sée, L'érythrophléine, médicament cardiaque. Semaine méd. 1891. No. 49. — 9) Drummond, Casca bark versus digitalis. The Lancet. 1880. II. p. 763. — 10) Harnaok und Zabrocki, Untersuchungen über das Erythrophlein, den wirksamen Bestandteil der Sassyrinde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1882. Bd. 15. S. 403. — 11) Harnaok, Chemisch-pharmakologische Untersuchungen über das Erythrophlein. Arch. d. Pharmazie. 1896. Bd. 234. S. 561. — 12) Jacobj, Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 368. — 13) Jacobj und Roemer, Ueber Veronal. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 275. — 14) Barcroft, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. — 15) Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter, Alveolargasanalysen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 117. S. 397. — 16) Traube, Gesammelte Beiträge zur Physiologie und Pathologie. 1871. — 17) Rothberger und Winterberg, Ueber den Einfluss von Strophanthin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pflüger's Arch. 1913. Bd. 150. S. 217. — 18) Hofmann, Nagel's Handb. d. Phys. I. S. 246. — 19) Smirnow, Heijmans und Demoor, Schmidt, zit. nach Wybauw. — 20) Wybauw, Beitrag zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 434. — 21) Cushny, On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exp. med. 1897. Vol. II. p. 233. — 22) de Boer, Bijdrage tot de kennis van de werking van digitalis op het kikkerhart. Spontane en experimenteele rhythmewisselingen. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1917. p. 701. — 23) Jacobj, l. c. — 24) Wybauw, l. c. — 25) Haldschinsky, Ueber die herzhemmende Digitalinwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 58. S. 413. — 26) Benedicenti, Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe bei exokardialer Applikation. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 47. S. 360. — 27) Werschinin, Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 60. S. 328. 1910. Bd. 63. S. 386. — 28) Winterberg, in v. Jagic's Handb. d. Herz- u. Gefässerkrank. Bd. II. S. 603.
-