

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg und dem therapeutischen Institut zu Brüssel.

155. Beitrag zur Kenntniss der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe.

Von

Dr. R. Wybauw aus Brüssel.

Arzt in Bad Spa.

(Mit 6 Curven.)

In diesem Bande S. 368 hat Prof. C. Jacobj eine Methode beschrieben, welche er während des Wintersemesters 1896—1897 zum Studium des Froschherzens ausarbeitete. Auf seine Veranlassung hin untersuchte ich die Wirkung der Digitalisglykoside, speciell des Helleboreins, welches sich durch seine grosse Löslichkeit ganz besonders für pharmakologische Versuche eignet.

Es erscheint unnöthig, hier eine ausführliche Uebersicht über die diesen Gegenstand behandelnden Arbeiten zu geben, die ja zum Theil in diesem Archiv erschienen sind.

Als bekannt darf ich wohl auch Prof. Schmiedeberg's Beobachtungen am Froschherzen ansehen, der 1876 die Vergrösserung des Pulsvolumens unter dem Einfluss des Digitalins, die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, die später eintretende Peristaltik und den systolischen Stillstand beschrieb. Williams zeigte, dass die arterielle Blutdrucksteigerung nicht von einer Gefässwirkung abhängt, vielmehr das Herz allein dabei im Spiele sei. Andererseits nehmen François Frank und Lauder Brunton eine ausgesprochene, wenn schon geringe Gefässwirkung an. Böhm glaubt, dass eine Steigerung der Erregbarkeit der Vagi die Erscheinung der Vergiftung theilweise erkläre.

Nach Schmiedeberg und seiner Schule, sowie nach G. Seé in Frankreich, verursacht das Gift eine Steigerung der Elasticität des Herzmuskels, und diese Theorie (siehe Schmiedeberg's Lehr-

buch der Arzneimittellehre 1895) wurde fast allgemein anerkannt. Andere, wie François Frank glauben, dass das Nervensystem des Herzens gleichzeitig gereizt wird, und dieser Forscher behauptet, durch gleichzeitige Reizung der Vagus- und Sympathicusfasern beim Hunde Erscheinungen gesehen zu haben, welche mit der Digitalisvergiftung vollständig übereinstimmen. Für ihn besteht die Wirkung des Giftes in einer gleichzeitigen Reizung des Hemmungs- und Verstärkungsapparates der Herzbewegungen.

Obwohl meine Untersuchungen am überlebenden Froschherzen angestellt sind, möchte ich hier doch auf einen Punkt hinweisen, der sich auf das Säugethierherz bezieht, weil ich später auf denselben zurückkommen werde.

François Frank behauptet nämlich, das Digitalin beeinflusse die beiden Herzhälften in ähnlicher Weise, während alle anderen Forscher, Openchowsky, sein Schüler Schatiloff und Bayet demgegenüber angeben, dass am rechten Herzen keine Aenderung der Thätigkeit eintritt, obwohl das linke Herz die bekannten Erscheinungen zeige.

Wenn ich nun über meine eigenen Untersuchungen berichte, so möchte ich mich wohl wie Böhm schon 1872 entschuldigen, ein so vielfach untersuchtes Thema wie die Digitaliswirkung wieder aufzunehmen. Ich glaube aber über meine Versuche berichten zu sollen, weil sie eine Thatsache behandeln, die noch nicht eingehender untersucht und beschrieben worden ist.

Als seiner Zeit Jacobj am Williams'schen Apparat ein Herz von aussen her vergiften wollte durch Eintauchen in eine Helleboreinlösung, anstatt wie es gewöhnlich geschieht, der durchspülenden Flüssigkeit die Giftlösung zuzusetzen, blieb dieses Herz nicht in Systole, wie es sonst der Fall zu sein pflegt, sondern in Diastole stille stehen. Diese Erscheinung, welche durch mehrere Versuche bestätigt werden konnte, wurde für Jacobj die Veranlassung zur Ausbildung der von ihm beschriebenen Untersuchungsmethode.

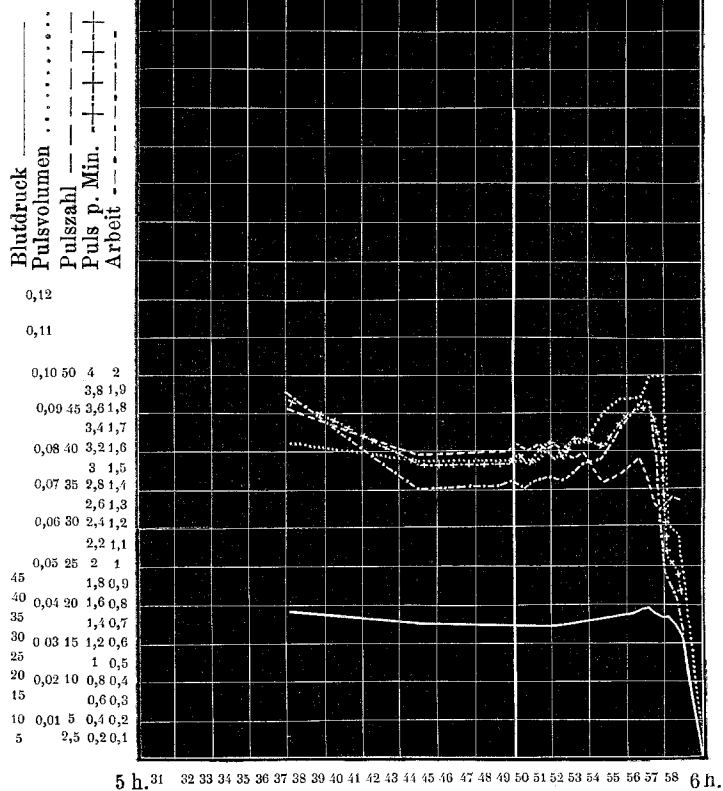
Die eingehende Untersuchung der Erscheinung selbst habe ich später mit Hülfe der neuen Methode unternommen und erlaube mir, dieselbe im Nachfolgenden wiederzugeben. Bei meinen Versuchen verwendete ich die bekannte Albanesische Gummilösung und bestimmte, wie dies die Methode gestattet, Blutdruck, Pulszahl, Pulsvolumen per Puls und per Minute, sowie die per Minute von dem isolirten Herzen geleistete Arbeit. Die Werthe wurden, wie dies Jacobj beschrieben hat, von uns in Form von Curven dargestellt.

1. Wirkung bei innerer Anwendung.

Ich begann damit, die Wirkung des Helleboreins bei innerer (endocardialer) Anwendung festzustellen, wie dies auch Williams, Dreser, Durdafi u. A. gethan hatten. Curve I und II geben den Gang der Erscheinungen bei dieser Art der Vergiftung wieder. Sehr deutlich zerfällt, wie man sieht, die Wirkung in zwei Perioden.

Curve 1.

Helleborein

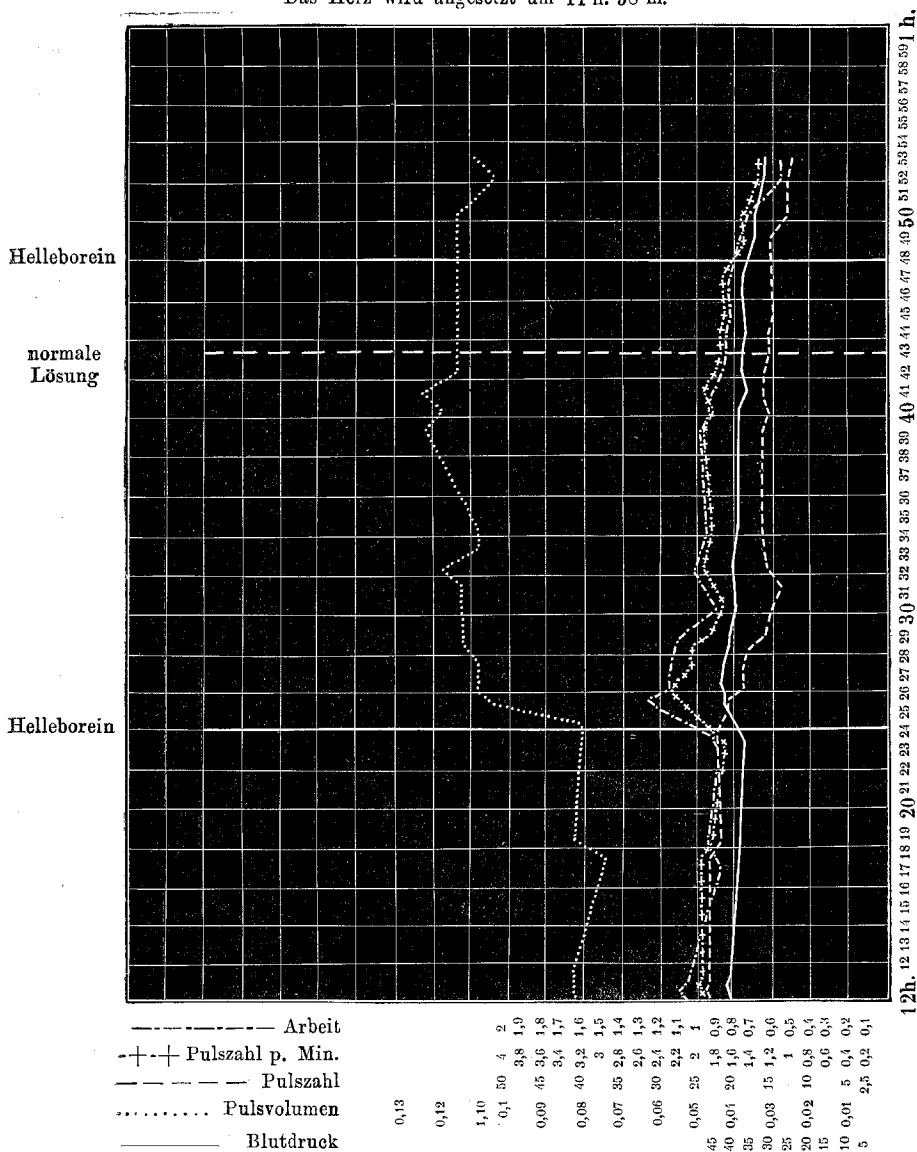


Während der ersten steigt der Blutdruck wesentlich, während der zweiten dagegen sinkt er schnell bis zu Null. Diese zweite Periode entspricht der von Schmiedeberg beschriebenen Peristaltik.

Die Blutdruckerhöhung tritt in einigen Fällen sofort ein, nachdem die Gifflösung mit dem Endocard in Berührung kommt (siehe Curve II); in den meisten Fällen dagegen etwas später. Sie ist viel

beträchtlicher, wenn man das Herz von Anfang an unter geringem Aortendruck arbeiten lässt, als wenn man es zwingt, eine grosse Arbeit zu leisten.

Curve 2.
Das Herz wird angesetzt um 11 h. 58 m.



Die Grösse der Herzarbeit hängt bei der Art der Versuchsanordnung, bei welcher die Widerstände, die dem abfliessenden

Blute entgegenstehen, constant sind, von zwei Factoren ab, nämlich von der per Minute ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge und dem gleichzeitigen Blutdruck. Die ausgeworfene Menge kann ihrerseits aber gesteigert werden entweder durch eine Zunahme des Schlagvolumens des Ventrikels oder durch eine Zunahme der Zahl der Pulse. Die Pulszahl sinkt in den meisten Fällen während der Helleboreinwirkung, aber nicht constant genug, um diese Erscheinung als Regel aufzustellen. Dahingegen ist das Schlagvolumen in jedem Experimente deutlich vergrößert. Wir können also die schon früher bekannte Thatsache bestätigen, nämlich, dass die erste Wirkung des Helleborcins darin besteht, dass das Pulsvolumen vergrößert wird, und die Arbeit gesteigert, mit oder ohne Abnahme der Zahl der Pulse. Ich habe selbst Fälle beobachtet, in denen eine Beschleunigung des Pulses eintrat, und dasselbe beschreibt Stokvis an seinen Fröschen constant.

Nun aber tritt das zweite Stadium ein: der Blutdruck sinkt beträchtlich, die Contraction wird unregelmässig, peristaltisch, und der Ventrikel nimmt eine systolische Stellung an. Die Arbeit lässt schnell nach, und sinkt bald zur Nulllinie.

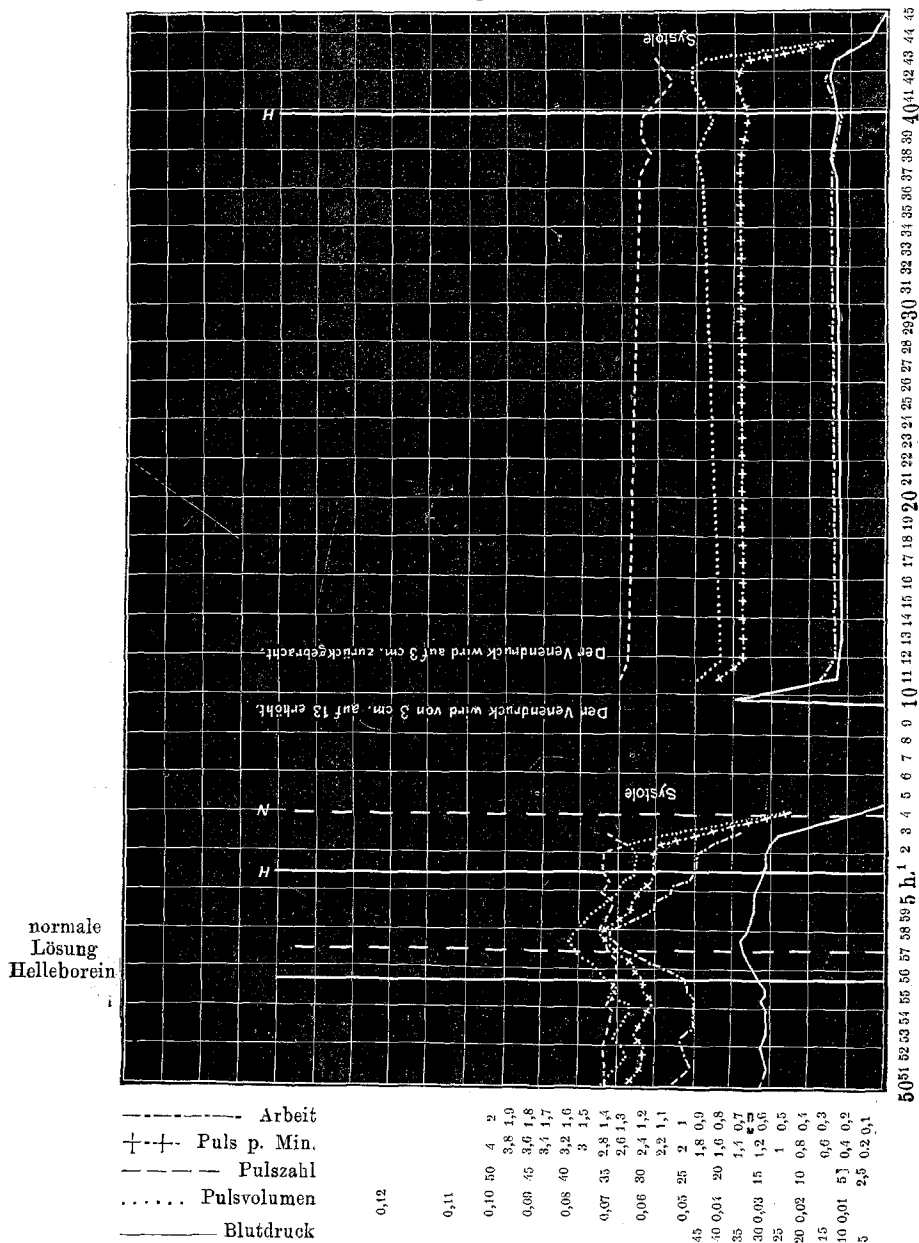
Der Vorhof im Gegentheil wird gedehnt, steht aber auch bald still.

Wie wir wissen, ist der Ventrikel nicht todt; er ist noch fähig, neue Contractionen auszuführen, wenn man ihn künstlich dehnt, indem man den Venendruck erhöht. Diesen alten Versuch Schmiedeburg's habe ich wiederholt, aber bisweilen auch derart geändert, dass ich bei der Dehnung statt Gifflüssigkeit, normale Gummilösung dem Herzen wieder zuführte. Das Herz fing dann, wie Curve III zeigt, wieder zu schlagen an. Brachte ich nun nach wenigen Minuten, wenn das Gift aller Wahrscheinlichkeit nach völlig aus der Herzhöhle entfernt war, den Venendruck auf seinen früheren Werth, so schlug das Herz weiter fort, obwohl es vorher unter demselben Druck still gestanden hatte, und functionirte mehr als eine halbe Stunde, ohne dass eine auffallende Veränderung der Arbeit sich zeigte, mit derselben Pulszahl und demselben Pulsvolumen. Ja, es gelang mir sogar eines Tages neue Contractionsreihen hervorzurufen, ohne das Herz künstlich zu dehnen, weil in diesem Falle der Ventrikel noch nicht ganz zusammengezogen war und so den Durchtritt der giffreien Nährlösung noch gestattete.

Aus der Curve III ist leicht ersichtlich, dass dieses ausgewaschene Herz nicht mehr dieselben Eigenschaften wie ein völlig normales besitzt: die geleistete Arbeit ist viel geringer, ebenso das Pulsvolumen, und der Ventrikel bleibt in einer halbsystolischen Stellung, wovon

Curve 3.

Das Herz wird angesetzt um 4 h. 15.



ich mich auch an der Curve des Volumeters überzeugen konnte. Wenn man nun nach einer halben Stunde von neuem Helleborein zuführte, so stieg der Blutdruck wieder, das Volumen der Pulse nahm etwas zu; bald aber traten auch jetzt wieder die gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen definitiv auf.

Auf der an der berussten Trommel aufgenommenen Volumen-curve cf. Jacobj S. 362 konnte man aber Folgendes beobachten. Die Volumendifferenz des Ventrikels zwischen der Systole und der Diastole nimmt zuerst zu. Nachher beobachtet man bigeminirte Schläge: die Systole des ersten und die Diastole des zweiten Herzschlags sind länger als normal. Diese Veränderungen können bis zum Stillstand fort dauern. Ferner sieht man, dass die Diastole abnimmt, sodass schliesslich die systolische Linie allein übrig bleibt. Wenn das Herz ausgewaschen wird, dann entstehen neue Pulse, welche auch hier deutlich viel geringer sind als die normalen: das Herz behält ein halb systolisches Aussehen und ist nicht mehr im Stande, sich vollständig bei der Diastole zu dehnen. Das Helleborein ist aber im Stande, jetzt wieder eine neue Vergrösserung des Pulsvolumens zu erzeugen.

Diese Thatfachen werden wir vorläufig auf folgende Weise erklären müssen. Der eigentliche Stillstand des Herzens hängt ab von einem Factor, der bloss durch Contact seinen Einfluss ausübt. Das Verschwinden des Giftes aus dem Herzen genügt, um den Stillstand aufzuheben; so kann eine andauernde Veränderung der Muskelmoleküle nicht die alleinige Ursache dieses Stillstandes sein. Diese dauernde Veränderung ist jedoch vorhanden, das beweist der Umstand, dass der Ventrikel eine systolische Neigung jetzt anhaltend behält, welche auch nach einer halben Stunde sich kaum geändert hat, obwohl während jener ganzen Zeit ungiftige Lösung die Herzhöhle durchströmte. Diese Beeinflussung des Muskels beruht also offenbar auf einer viel tiefer greifenden Aenderung als der Stillstand, welcher durch eine minutenlange Auswaschung beseitigt werden kann. Später werden wir die Art dieses Stillstandes besser untersuchen können. Andererseits darf man aber auch daran zweifeln, dass die Vergrösserung des Pulsvolumens allein von einer Aenderung des Muskels abhängt, denn in mehreren Versuchen sah ich die Steigerung unmittelbar eintreten, nachdem das Gift das Herz erreicht hatte.

Auch sehen wir, wenn wir auf das vergiftete und nachher wieder entgiftete Herz zurückkommen, dass dieses Herz wieder für Helleborein empfindlich geworden ist, und ganz in derselben Weise reagirt,

wie ein vollkommen frisches. Das Pulsvolumen vergrössert sich unmittelbar, und die Arbeit wird gesteigert. Wenn es sich bloss um ein Fortfahren der dauerhaften Muskeländerungen handelte, (die Arbeit hat sich in der letzten halben Stunde nicht geändert) dann müsste die Arbeit gleichmässig auf Null zurückgehen, da das erste Stadium schon lange vorbei war. Wir sehen aber das Gegentheil, das erste Stadium tritt aufs neue ein, genau als ob dieser neue Zutritt eine Reizung hervorgerufen hätte; diese Reizung ist aber so frühzeitig, dass das Gift sich noch nicht wieder über den Muskel dürfte verbreitet haben können. Es erscheint deshalb die Annahme gerechtfertigt, dass es sich hier um eine Reizung des Endocards, der Endocardnerven, handle.

Es ist Zeit, diesen Nerven in der Pharmakologie die wichtige Rolle anzuerkennen, welche sie wahrscheinlich während des Lebens zu spielen haben. Ich glaube, es ist nicht möglich, bei dem jetzigen Stand der physiologischen und histologischen Forschungen anzunehmen, dass ein so gewaltiges Herzgift wie das Helleborein die zahllosen Nervengeflechte nicht beeinflussen sollte und die Erklärung bloss in seiner Wirkung auf den Muskel finden kann. Für die Gefässe gilt dasselbe. Heger hat die grosse Empfindlichkeit der Gefässe für verschiedene Substanzen bewiesen und nimmt an, dass es sich um Reflexe handelt, welche von den sensiblen Endothelzellen ausgehen.¹⁾ Sehr wahrscheinlich scheint die Annahme, dass auch das Endocard chemisch äusserst empfindlich sei, und sie beruht nicht nur auf theoretischen Grundlagen, sondern auf mikroskopisch bewiesenen Thatsachen. In den Arbeiten von Smirnow, Heymans und Demoor, V. Schmidt (Dorpat) wird das Endocard genau mit den neuen Methoden untersucht, und ich glaube, ich darf hier die Ausdrücke Schmidt's direct wiedergeben²⁾: „Ich habe schon früher die freie Nervenendigung in dem Endocard beschrieben. Bei mehreren Herzen habe ich verschiedene Geflechte angegeben. Aus diesen Geflechten trennen sich feine Zweige, welche zwischen den Zellen oder in ihnen fein endigen u. s. w. Heymans und Demoor haben auch die Nervenendigungen beobachtet. Sie hatten den Eindruck, dass die feinen Zweige im Protoplasma der Endocardzellen endigen. Meine Beobachtungen stimmen ganz mit denen von Smirnow überein, welcher so wie ich, die Endigungen zwischen den Endothelzellen sah, und sie selbst „Zwischenendothelnerven“ nennt. Diese Endigungs-

1) Auch hat die Arbeit von G. Pagans (Archives italiennes de Biologie T. XXXIII. 1900. p. 1) auf diese Thatsachen ein neues Licht geworfen.

2) Russisches Archiv f. Pathologie. 1897. Aus dem russischen Text übersetzt.

form bewegte mich dazu, ganz im Sinne von Heymans, Demoor und Smirnow zu schliessen, dass es sich hier um sensible Nerven handelt, welche frei zwischen den Elementen des Endocard liegen.“

Natürlich sind diese feinen Endothelialnerven unmittelbar mit dem Gift in Berührung, und wie die Endothelialnerven der Gefässe, lösen sie sofort einen Reflex aus und die Systole wird stärker. Dazu kommt bald die Aenderung der Muskulatur — Zunahme der Elasticität —, und dieser letztere Factor tritt bald ganz in den Vordergrund.¹⁾

Der systolische Stillstand wird offenbar nicht durch diese Muskeländerung allein hervorgerufen, da das Herz sonst nicht mehr fähig sein würde, nach der Ausspülung lange Zeit hindurch eine so bedeutende Arbeit zu leisten. Vielmehr scheint auch hier eine Reizwirkung im Spiele zu sein.

Versuche am atropinirten Herzen bestätigten die Annahme. Es ist ziemlich schwer, eine gute Curve zu erhalten, weil das Atropin den Herzmuskel schwächt und die Erscheinung der Lucianischen Gruppen sehr oft auftritt. Wenn das nicht der Fall ist, ändert das Atropin den Verlauf der Herzleistung nicht, wie aus Controlversuchen ersehen werden konnte.

Bei den meisten derartigen Versuchen sahen wir, dass sofort nach Einwirkung des Helleboreins das Pulsvolumen nicht immer zunimmt und die Pulszahl häufig abnimmt. Diese Erscheinung beruht also gewiss nicht auf Hemmung, was schon bekannt war, und hängt offenbar ab von der grösseren systolischen Kraft und die darauf folgende vollständigere Erschlaffung. Dieses wurde schon von Schmiedeberg und von Böhm behauptet.

Aber im weiteren Verlauf des Versuchs nimmt das Pulsvolumen nicht so schnell ab, und der Stillstand ist nie so plötzlich, wie bei einem nicht atropinisirten Herzen. Obwohl ich mit der gewöhnlichen Gabe vergiftete, konnte am Ventrikel eine deutliche selbstständige Bewegung beobachtet werden, nach einer Zeit, zu welcher sonst bei einfacher Helleboreinwirkung alle Herzen starr und unbeweglich still stehen. Allerdings ist die Arbeit nicht mehr messbar. Der Ventrikel hat eine systolische Form angenommen, und das aus-

1) Anm. Wir haben oft beobachtet, dass, wenn das Herz zu einer grösseren Diastole künstlich gebracht wurde, nicht nur die Diastole, sondern auch die Systole vollständiger ward. Das Herz zog sich weiter zusammen. Die Elasticität spielt wahrscheinlich in dieser Erscheinung eine Hauptrolle. Bei der Digitaliswirkung sehen wir die umgekehrte Erscheinung. Einer stärkeren Systole folgt eine vollständige Diastole. Wenn nun das Gift die Elasticität des Muskels noch vermehrt, so kann die Diastole viel grösser werden und das Schlagvolumen sehr beträchtlich zunehmen.

geworfene Volumen ist fast Null. Böhm hat ganz Recht, wenn er behauptet, dass Atropin den Digitalisstillstand nicht hemme. Dieser tritt immer auf, aber später, und nicht mit derselben Plötzlichkeit wie sonst. Am künstlich durchströmten Herzen sind aber diese Erscheinungen gerade sehr gut sichtbar. Ich habe, der Einfachheit halber, auch mehrere Frösche von derselben Grösse genommen, und sie alle mit derselben Gabe durch Helleboreinlösung vergiftet (10 Tropfen einer 4proc. Lösung auf das freigelegte Herz; der Bauch war aufgeschnitten, sodass die Flüssigkeit in die Bauchhöhle floss und dann resorbiert wurde). Von 6 Fröschen bekamen drei einige Tropfen Atropin. Die Peristaltik wurde bei allen beobachtet. Der Stillstand trat bei den nichtatropinisirten Thieren nach 7 Minuten, bei den anderen aber erst nach 15 ein.

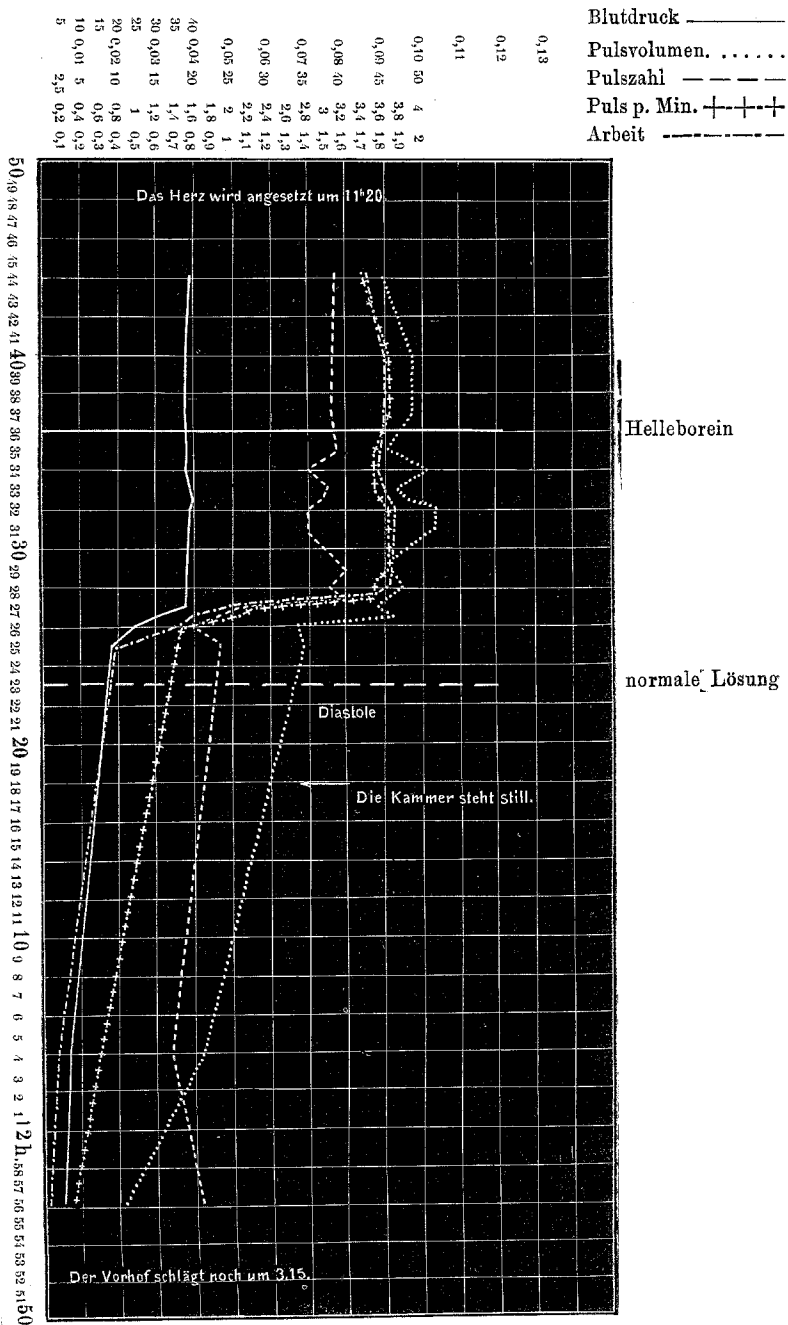
Später werden wir versuchen zu erklären, wie bei einem Stillstand, der vom Hemmungsapparat eingeleitet wird, das Herz auch in Systole stehen bleibt; aber diese Thatsache wird erst verständlich sein, wenn wir die Wirkung bei äusserlicher Anwendung vorher kennen gelernt haben.

2. Wirkung bei äusserlicher Anwendung.

Wie ich oben schon sagte, wurde jener diastolische Stillstand, welchen Jacobj constant bekam, wenn er, statt das Gift mit der Nährflüssigkeit zu mischen, das Herz einfach in eine helleboreinhaltige Lösung tauchte, der Anlass dieser Untersuchung. Diese Erscheinung musste näher untersucht werden.

Im Folgenden möge zunächst die Curve IV (S. 444) den Gang der Erscheinungen bei äusserer Anwendung zeigen. Eine gewisse Zeit lang bleibt, wie man sieht, die Herzarbeit und ihre Factoren, ungefähr constant; in einigen Fällen konnte ich eine leichte Zunahme des Drucks beobachten. Allmählig sinkt der Druck, weil die Pulse langsamer werden, aber diese Periode ist kurz oder fehlt selbst ganz, und plötzlich tritt eine vollständige Veränderung ein. Die Diastolen werden sehr lang, die Systolen stark. Das ausgeworfene Volumen erreicht das Maximum, während die Arbeit durch die verminderte Pulszahl fast auf Null sinkt. Bald wird die Diastole anhaltend, und der Ventrikel steht still, nicht aber der Vorhof. Dieser stösst die Flüssigkeit durch den offenstehenden, schlaff hängenden Ventrikel in die Abflussröhre hindurch und ist im Stande, noch einige Zeit eine gewisse Arbeit zu leisten. Es verdient hierbei wieder beachtet zu werden, dass ebenso, wie beim systolischen Stillstand, den wir früher beobachteten, auch hier der Ventrikel schon

Curve 4.



lange vor dem Vorhof zum Stillstand kommt. Wird das von aussen vergiftete, diastolisch stillstehende Herz nun sich selber überlassen, so ändert sich allmählig seine Form, und nach einer halben Stunde schon ist der Ventrikel deutlich systolisch geworden.

Auch bei dieser Art der Application war es nothwendig, denselben Versuch an einem atropinisirten Herzen anzustellen (cf. Curve V S. 446 und 447). Auch hier sah ich, dass das Pulsvolumen bei der äusseren Anwendung zunimmt, während die Pulszahl sich vermindert. Hier ist aber keine Spur von einem plötzlichen diastolischen Stillstand des Ventrikels zu sehen; die Wirkung setzt sich allmählich weiter fort, und das Herz steht endlich nach langer Zeit in Systole still. Die Arbeit bis zu diesem Stillstand wird ausschliesslich vom Ventrikel erzeugt, nicht vom Vorhof.

Somit scheint folgender Schluss gerechtfertigt: Der diastolische Stillstand hängt bei der äusseren Application von einer Hemmung ebenso ab, wie der Stillstand bei innerer Anwendung. Der Unterschied besteht nur darin, dass im ersten Falle das Herz diastolisch, im zweiten systolisch stille steht.

Aber auch diese scheinbare paradoxe Thatsache lässt sich leicht erklären, wenn wir die Resorptionsbedingungen vom Endocard und vom Pericard aus berücksichtigen. Es besteht offenbar im normalen Thier ein Strom durch die Gewebsspalten, der von der Innenfläche ausgeht und zur Ernährung des Organs dient. Eine Substanz, welche sich in der Herzhöhle befindet, wird von diesem Strom sehr leicht mitgeschleppt und gelangt in kürzester Zeit in den Muskel selbst, wo sie ihre specifische Wirkung auf denselben entfalten kann. In ersterem Falle tritt das Helleborein schnell bis zum Muskel, den es in einen systolischen Zustand (keine Contraction) versetzt. Bei dieser Aenderung der Muskelbeschaffenheit bildet die Elasticitätsänderung die wichtigste Erscheinung. Dann tritt aber eine Reizung des Vagusapparat hinzu, jedoch etwas später, sei es, dass das Gift erst langsam bis zum Vagusendapparat gelangt, oder dass die Hemmungsapparate weniger empfindlich sind. Unwahrscheinlich kommt mir eine Erregung der Vagi durch den veränderten Zustand des Muskels vor, weil eine kurze Auswaschung der Herzhöhle genügt, um die Wirkung zum Verschwinden zu bringen.

Wenn die Hemmungsapparate gereizt wären, könnte keine Diastole mehr eintreten, weil der Muskel jetzt eine diastolische Stellung unmöglich ohne künstliche Dehnung mehr annehmen kann. So ist der Digitalisstillstand ein diastolischer Stillstand durch Hemmung aber in systolischer Stellung, durch die neue Muskelbeschaffenheit.

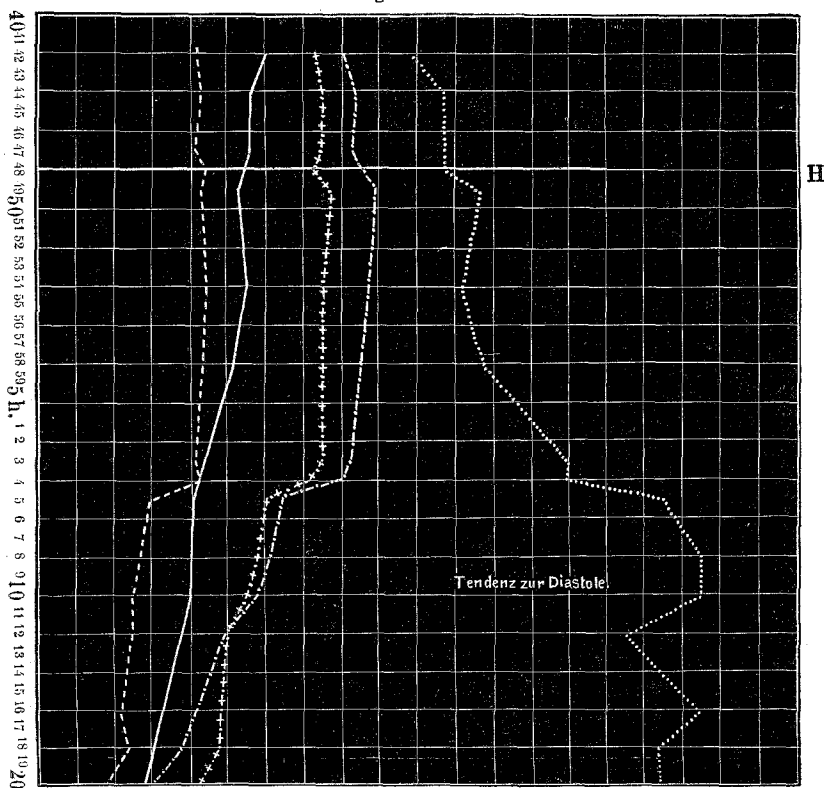
Ganz anders sind die Verhältnisse, wenn das Gift vom Pericard aus in die Muskelsubstanz eindringt. Dann befördert die Osmose und die Diffusion allein den Zutritt des Giftes durch die Wände des Ventrikels, da in dieser Richtung kein Strom besteht.

Curve 5.

5	0,01	5	0,4	0,2	0,1
10	0,01	5	0,4	0,2	0,1
15	0,02	10	0,8	0,4	0,2
20	0,03	15	1,2	0,6	0,3
25	0,05	20	1,6	0,8	0,4
30	0,07	25	2,0	1,0	0,5
35	0,08	30	2,4	1,2	0,6
40	0,09	35	2,8	1,4	0,7
45	0,10	40	3,2	1,6	0,8
50	0,11	45	3,6	1,8	0,9
55	0,12	50	4,0	2,0	1,0

Blutdruck ————
Pulsvolumen
Pulszahl ————
Puls p. Min. -+-+-+
Arbeit - - - - -

Das Herz wird angesetzt um 4 h. 20.



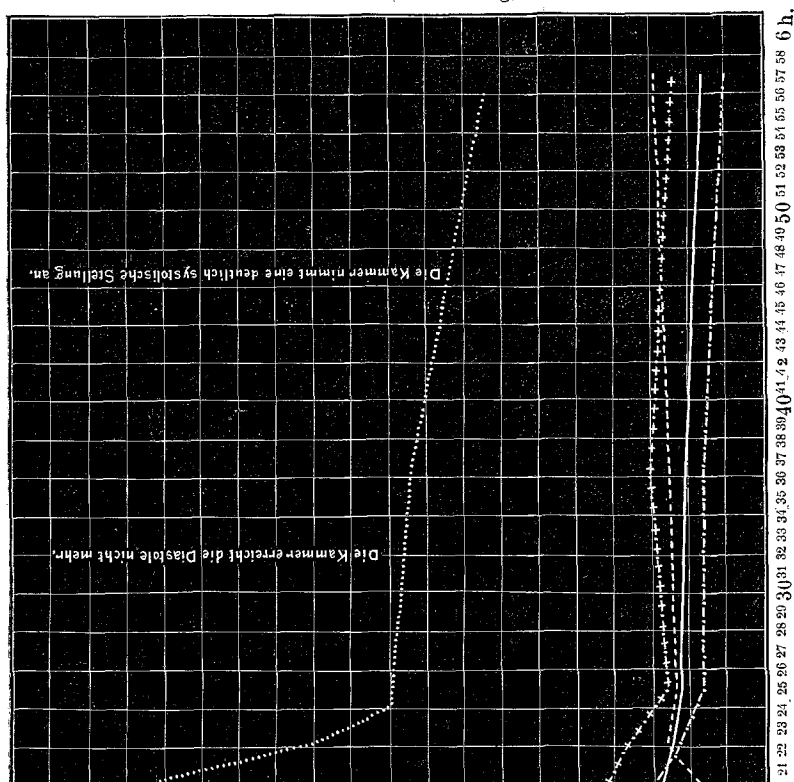
Die Hemmungsapparate werden also getroffen, während der Muskel nur theilweise vom Gift erfasst ist, und die Diastole kann sich dann vollständig ausprägen, wie an einem normalen Herzen. Wird nachher die ganze Wand durchdrungen, so entsteht die Systole.

Ich glaube somit bewiesen zu haben, dass der Stillstand von den intracardialen Hemmungscentren abhängt. Da der Vorhof nicht

gehemmt wird, so müssen wir annehmen, dass sich im Ventrikel Elemente befinden, welche von einem local wirkenden Einfluss gereizt werden können, und in jenem Falle eine partielle Hemmung des Herzens hervorrufen. Für die Hemmungsnerven bestände also wie für die Erregungswerkzeuge eine besondere Vorrichtung in jedem Herzabschnitt. Diese Auffassung hier weiter zu entwickeln, unterlasse ich.

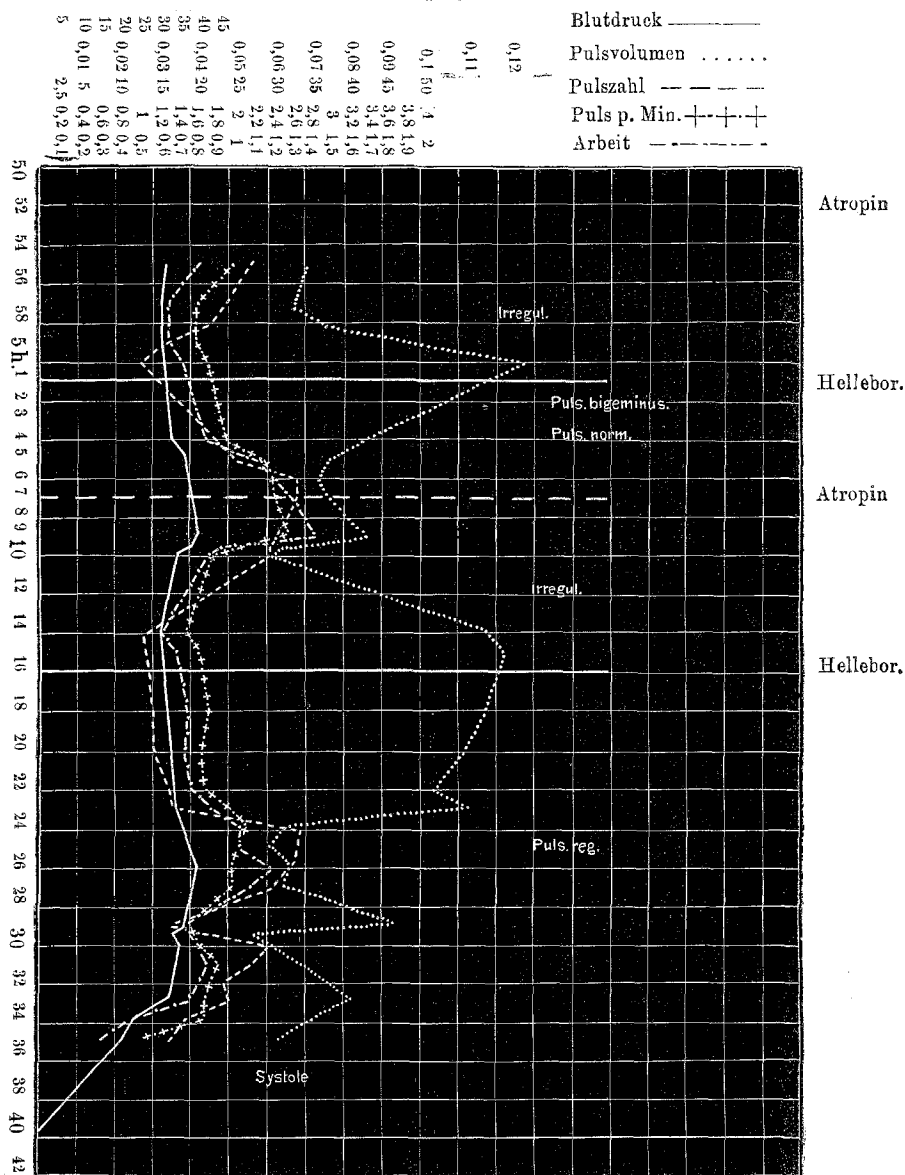
Wir haben auch einige Beobachtungen gemacht an Herzen, deren Rhythmus unregelmässig geworden war, und welche die bekannten

Curve 5 (Fortsetzung). 2



Erscheinungen der Luciani'schen Gruppen zeigte. Es ist mir nicht möglich, auf das Wesen dieser Gruppen hier einzugehen. Die Arbeiten von H. Oehrvall werden jeden, der sich für diese Frage interessirt, belehren können. Die Hauptsache ist, dass die Gruppenbildung nicht als ein Ausfall einzelner Impulse des Sinus angesehen wird, sondern nur als Folge davon, dass einzelne Impulse

Curve 6.



nicht bis zur Muskulatur des Ventrikels übertragen werden. Oehr-vall zeigt, dass die Reizbarkeit des Ventrikels in der Pause herabgesetzt ist.

Die bei Erstickung auftretende Gruppenbildung kann man sehr

leicht am atropinisirten Herzen auch beobachten, wie oben schon erwähnt: die Gruppen sind also gar nicht von einer Vagusreizung abhängig.

Die Curve VI zeigt den Verlauf der Herzarbeit in einem solchen Falle. Auf der Originalcurve sieht man, dass zuerst jede zweite oder jede dritte Contraction schwächer wird. Die erste stärkere Contraction nimmt mehr und mehr zu. Bald sind die kleinen Contractionen fast nicht mehr sichtbar, und einige verschwinden ganz. Von dem Augenblick ist das Pulsvolumen colossal gross geworden, die Pulszahl jedoch zu gering, um die Arbeit aufrecht zu halten. Genau genommen ist die Zahl der Impulse nicht oder wenig verändert; aber bloss einige kommen zum Ausdruck.

Wird nun Helleborein dem Herzen zugeführt, dann sieht man die umgekehrten Erscheinungen. Die kleinen, schwachen Contractionen werden wieder sichtbar, und bald tritt der frühere Rhythmus wieder auf. Das Pulsvolumen ist jedoch etwas grösser als vor der Gruppenbildung, gerade als ob das Gift auf ein normales Herz gewirkt hätte und die Gruppen ausgeblieben wären. Es muss also angenommen werden, dass das Helleborein die Reizbarkeit der Bewegungselemente des Ventrikels erhöht (die Nervengeflechte, wenn wir diese als Erreger der Herzthätigkeit ansehen). Und wahrscheinlich darf man diese Erscheinung so deuten, dass zwar die Reizung der Sinusimpulse allein zu schwach sind, die Reizung durch die Sinusimpulse + Helleborein aber genügend ist, um eine Contraction des Muskels zu erzeugen.

Diese Erscheinung spricht also auch für eine Reizwirkung, selbst wenn man die Reizwirkung als rein myogener Natur betrachtet. Andererseits spricht auch dafür die Beobachtung Böhm's und Schmiedeberg's, dass der Muscarinstillstand durch Helleborein aufgehoben wird. Die Vagusreizung bleibt fortbestehen, aber die Elemente werden local vom penetrirenden Glukosid gereizt. Eine ähnliche Erscheinung tritt auf, wenn man ein Schildkrötenherz mit Kochsalzlösung ernährt; dann wird der Vagus unwirksam.

Endlich glaube ich auch eine nervöse Wirkung annehmen zu dürfen, wenn ich die Thatsache, welche Openchowsky und Bayet u. A. beobachteten, mit in Betracht ziehe. Eine Verschiedenheit der Wirkung auf die zwei Herzhälften kann nicht vom Muskel abhängen, der überall dieselbe Structur zeigt. Eine nervöse Wirkung macht die Erklärung viel leichter, und stimmt mit den anderen Beobachtungen viel besser überein.

Wir können also die Ergebnisse der Untersuchung in folgende Sätze zusammenfassen:

I. Die Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung ist:

- a. eine Vergrößerung des Pulsvolumens, ohne oder mit Abnahme der Pulszahl, und Zunahme des Blutdrucks und der Arbeit,
- b. eine darauffolgende schnelle Abnahme der Arbeit, des Blutdrucks, des Pulsvolumens und selbst der Pulszahl; diese Phase entspricht der Peristaltik;
- c. ein systolischer Stillstand.

Diese Erscheinungen werden von folgenden Factoren bedingt:

- a. unmittelbar nach dem Eintritt des Giftes in den Ventrikel wirkt es, eine Reizung des nervösen Bewegungsapparats des Herzens, eine Zunahme der Systole, mit der davon abhängenden grösseren Diastole,
- b. eine moleculäre Veränderung des Herzmuskels, welche schon von Schmiedeberg eingehend beschrieben worden ist,
- c. zuletzt eine Reizung der Hemmungsapparate, welche den Stillstand bedingt: diese Reizung hängt vielleicht vom veränderten Muskelgleichgewicht ab.

II. Die Wirkung des Helleboreins bei äusserer Anwendung beruht:

- a. auf einer Reizung der Hemmungscentren,
- b. auf einer sehr langsamen Aenderung der Musculatur, welche allmählich dem Ventrikel wieder ein systolisches Aussehen verleiht.

Das Helleborein zeigt also in jedem Falle eine Wirkung 1. auf die Musculatur, dessen Elasticität gesteigert wird und 2. auf alle Nervelemente des Herzens, ob verstärkend oder hemmend. Dieser letztere Schluss war vorausszusehen, wenn man bedenkt, wie reich die Herzwand an Nervengeflecht und das Endocard an Nervenendigungen ist.

Erklärung der Curven.

Curve 1. Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung (s. Tabelle I). Das Herz wird am Apparat um 5 Uhr 20 Minuten angesetzt, die Vergiftung findet um 5 Uhr 50 Minuten statt. Systolischer Stillstand um 6 Uhr.

Curve 2. Ebenso bei einer schwachen Helleboreingabe (siehe Tabelle II) (0,0003 Proc.).

Curve 3. Wirkung des Helleboreins (0,0015 Proc.); Systolischer Stillstand, nachher Ausspülung des Herzens mit normaler Albanese'scher Lösung. Zweite Helleboreinvergiftung um 5 Uhr 40 Minuten.

Curve 4. Wirkung des Helleboreins bei äusserlicher Anwendung. Das Herz wird getaucht in eine 0,1 Proc. helleboreinhaltige 0,7 procent. Kochsalzlösung. Die Vergiftung findet um 12 Uhr 4 Minuten statt; der systolische Stillstand um 12 Uhr 22 Minuten. Von jenem Augenblicke an arbeitet der Vorhof allein.

Curve 5. Wirkung des Helleboreins bei äusserlicher Anwendung. Die Nährungsflüssigkeit enthält Atropinsalfat.

Curve 6. Wirkung des Helleboreins bei innerlicher Anwendung. (0,0015 Proc.) auf einem atropinisirten, mit Luciani'schen Gruppen schlagendes Herz.