

## VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

### Über die Reizbarkeit der hemmenden Innervation des Froschherzens im Verlauf der Muskarinvergiftung.

Mit 7 Kurven im Text.

Von

D. Jonescu, Bukarest.

Die Erklärung des Wesens der Muskarinwirkung am Froschherzen durch die Annahme einer Dauerreizung der herzhemmenden Vagusfasern reicht nach den bes. von Straub in den letzten Jahren beigebrachten Beobachtungstatsachen nicht mehr aus und die schon vor langer Zeit von Gaskell (1)<sup>1)</sup> geäußerte Vermutung der myogenen Natur der Muskarinwirkung muß heutzutage als zutreffender gelten.

So ist z. B. nach Straub die Muskarinwirkung ganz wie am Froschherzen auch am nicht hemmend innervierten Herzen der Schnecken<sup>2)</sup> vorhanden (2), dann sind die durch submaximale Muskarinvergiftung abgeschwächten Pulse der wohlcharakterisierten Form nach etwas anderes als leicht erkennbare Vaguspulse (3) und endlich wurde durch das Studium der chemischen Kinetik der Muskarinwirkung am vaguslosen Schneckenherzen ein Mechanismus der Wirkung aufgedeckt, der, für diese Herzen nur eine myogene Deutung der Beobachtungstatsachen zulassend, ohne Zwang auf das hemmend innervierte Herz höherer Tiere übertragen werden kann.

Die Frage nach einer eventuellen Beteiligung des Vagus an der Muskarinwirkung am hemmend innervierten Herzen kann auch von einer Überlegung aus geprüft werden, deren experimentelle Durchführung ich auf Anraten von Professor Straub unternommen habe.

Wenn nämlich es richtig wäre, daß das Muskarin durch Vagusreizung wirkt, so ist anzunehmen, daß eine am Herzen nur sub-

---

1) Literatur am Schlusse.

2) Die nach älteren Autoren oft noch zitierte Behauptung des Gegenteils ist nicht richtig.

maximal sich äußernde Muskarinwirkung durch und während einer elektrischen Reizung des Vagusstammes verstärkt ev. sogar maximal wird.<sup>1)</sup>

In der Ausführung der Idee habe ich im ganzen Verlauf einer submaximalen Muskarinvergiftung (Vergiftung und Erholung) die Änderung der vorher für den Normalzustand gemessenen Schwellenwerte der Vagusreizung verfolgt.

Die Versuche wurden an *Rana esculenta* und *temporaria*, hauptsächlich letzterer, in den Sommermonaten angestellt. In dieser Jahreszeit ist der Vagus an sich wenig reizbar, sodaß ich anfangs manchen Mißerfolg hatte, doch konnte ich schließlich Abhilfe mit einiger Sicherheit schaffen, indem ich die Versuchstiere ca. 1 Woche lang vor Verwendung im Eiskasten hielt.

Ich habe den Vagus reflektorisch durch Faradisation von Darm-schlingen sowie direkt durch Reizung im Verlauf des Nerven und im Sinus des Herzens gereizt und dementsprechend 3 Serien von Versuchen ausgeführt. Die Herztätigkeit wurde unter Suspension vom Ventrikel aus während des ganzen Versuches bei möglichst geringer Belastung des Schreibhebels registriert. Bei den Versuchen mit direkter Reizung des Vagusstammes sowie bei Sinusreizung waren die Versuchstiere enthirnt.

Das salzsaure, synthetische Muskarin wurde in den Oberschenkel injiziert. Im allgemeinen wurde mit 0,1 mg in 1 ccm Flüssigkeit eine lang dauernde stark negativ ino- und chronotrope Wirkung erzielt, 0,05—0,025 mg verursachen nur einen geringen, oft nur am Vorhofsteil des Kardiogramms bemerkbaren Effekt, während 0,01 mg als nicht mehr deutlich wirksame Menge gelten muß.

#### A. Versuche mit reflektorischer Vagusreizung.

Bei diesen Versuchen wurden die Frösche, natürlich ohne vorherige Trennung des Gehirns vom Rückenmarke auf dem Brette befestigt. Die reflektorische Reizung des Vagus geschah durch kurze Tetanisierung einer Dünndarmschlinge (Akkumulatorzelle von 2 Volt in primären Kreis). Es wurde zunächst der Schwellenreiz festgestellt, welcher nötig war, um eine vorübergehende starke Hemmungswirkung — Herzstillstand —

---

1) Eine Andeutung über eine derartige Summierung findet man bei Cushny „ich gewann den Eindruck, ohne daß ich besondere Versuche darüber angestellt habe, als ob es leichter gelingt, das Herz durch Vagusreizung zum Stillstand zu bringen nach Muskarinvergiftung als im normalen Zustand“.

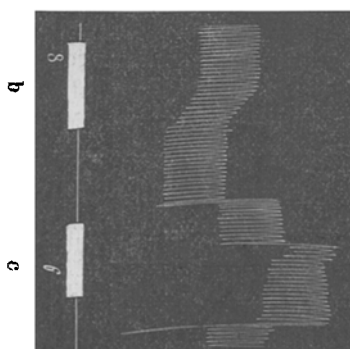
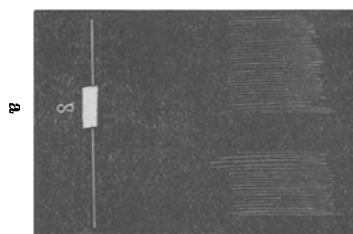
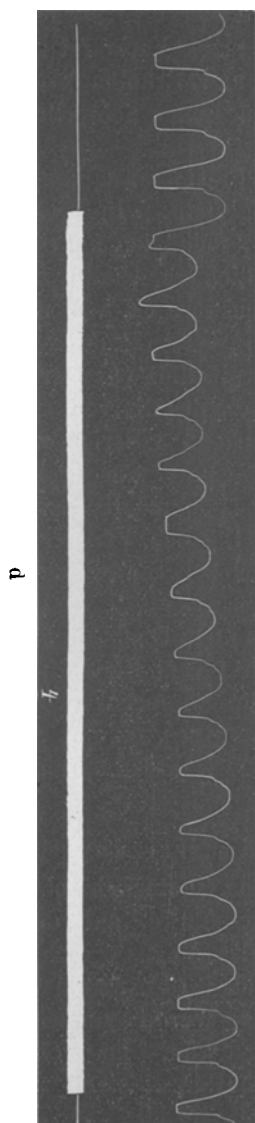
zu bekommen. Die Reizbarkeit des Vagus wurde im Laufe der Vergiftung systematisch weiter verfolgt durch Ermittlung der Stromstärke, welche jedesmal nötig war um eine hemmende Wirkung zu erzielen.

Ich gebe als Beispiel von vielen folgenden Versuch an:

Versuch Nr. 8. 19. 6. 08. *Rana esculenta*, mittelgroßes Exemplar.

a) Vor der Vergiftung, Zahl der Herzschläge 90 pro Minute. Schwellenreiz der reflektorischen Vagusreizung <sup>1)</sup> bei 80 mm Rollenabstand.

b) 10' nach der Vergiftung mit 0,1 mg



Muskarin. Die Reizung der Dünndarmschlinge mit 80 mm R. A. bleibt unwirksam. Die Zahl der Herzschläge vor und während der Reizung 72 (also schwache Muskarinwirkung).

c) 15' nach der Vergiftung. Die Reizung mit 60 mm R. A. äußert nur eine schwache Wirkung, bei X-Deformation durch Bewegung des Frosches. Herzschlagzahl vor der Reizung 72, während der Reizung 60.

d) 40' nach der Vergiftung. Reizung mit 40 mm R. A. äußert eine

1) Die zu reizende Darmschlinge war in einer Ludwigschen versenkten Kaninchenvagus-elektrode gefaßt und blieb in natürlicher Lage.

schwach negativ-inotrope Wirkung, welche noch während der Reizung verschwindet.

(Dieser Teil der Kurve ist bei rascherer Rotation der Trommel aufgenommen worden.)

Wie ersichtlich findet nicht nur keine Addition des Muskarin-effektes mit dem Effekt des künstlichen Reizes statt, sondern die Reizbarkeit des Vagus sinkt im Laufe der Vergiftung so stark ab, daß man erst durch bedeutende Verstärkung des Stromes eine nur schwache Hemmung bekommen kann.

#### B. Versuche mit direkter Sinusreizung.

Ebenso verhält es sich mit der Reizbarkeit des Vagus bei direkter Reizung des Sinus. Die Reizung geschah mittels feiner Kupferdrahtelektroden. Ich teile einen Versuch mit, in dem auch das Stadium der Erholung aus der Vergiftung mit beobachtet wurde.

Versuch Nr. 10. 22. 6. 08. *Rana temporaria*, großes Exemplar. Kurve 2.

a) Normalzust. Frequenz = 60 p. Min. Reizschwelle = 75 mm R. A.

b) 30 Min. nach Vergiftung mit 0,1 mg Muskarin. Reizung mit 75 dann 70 mm R. A. unwirksam, dabei starke Muskarinwirkung mit 42 Pulsen pro Min. 3 Min. später Reizung mit 60 mm R. A. wirksam (Herzstillstand).

c) 45 Min. nach Verg. Frequenz = 42. Reizung mit 50 mm R. A. geringe Wirksamkeit, Frequenz sinkt vorübergehend auf 36. 3 Min. später mit 40 mm R. A. Herzstillstand.

d) 20 Stunden nach der Vergiftung deutliche Erholung, denn Frequenz = 60 pro Min. Reizung mit 70 mm R. A. wirksam, kurzer Stillstand.

NB. die Elektroden blieben dauernd an derselben Stelle des Sinus.

#### C. Versuche mit Reizung des Vagusstammes.

Nach Spaltung des Sternums wurde der rechte Vagus unter Vermeidung jeglicher Blutung freipräpariert und auf Elektroden gelegt, auf denen er während der ganzen Versuchsdauer liegen blieb.

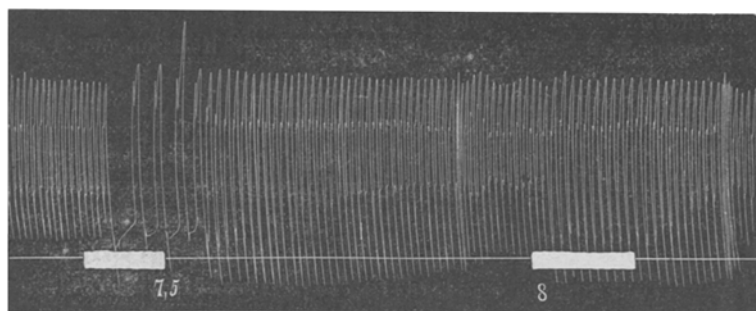
Versuch Nr. 13. 25. 6. 08. Mitteltgroße *Temporaria*. Kurve 3.

a) Zwei Reizungen im Normalzustand, die Schwelle liegt zwischen 120 und 115 mm R. A. Normalfrequenz 60 pro Min. 3 Min. nach Vergiftung mit 0,05 mg Muskarin. Reizung mit R. A. 120 mm bewirkt Stillstand. Reizbarkeit hat also zugenommen. Sichtbare Muskarinwirkung noch nicht vorhanden.

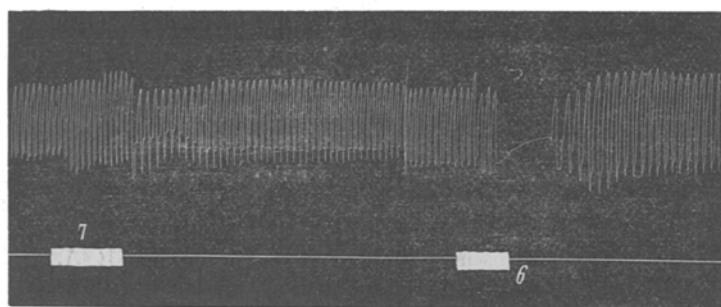
b) 35 Min. später. Reizung mit 100 und 80 mm R. A. haben nur schwache negativ-chronotrope Wirkung (Frequenz sinkt von 48 auf 42 während der Reizung) erst Reizung mit 60 mm R. A. macht Stillstand. Muskarinwirkung gering.

c) 5 Stunden nach der Applikation. Frequenz 60 pro Min. bei Reizung mit 90 mm und etwas später mit 100 mm R. A. Stillstand.

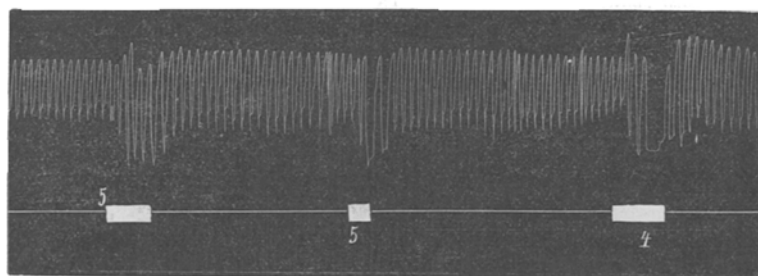
Kurve 2.



a



b



c



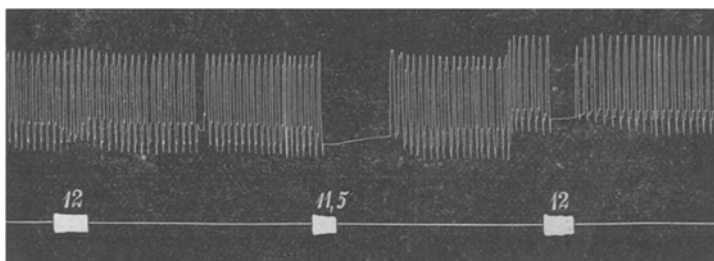
d

Versuch Nr. 15. 27. 7. 08. mittlere Temporaria. Kurve 4.

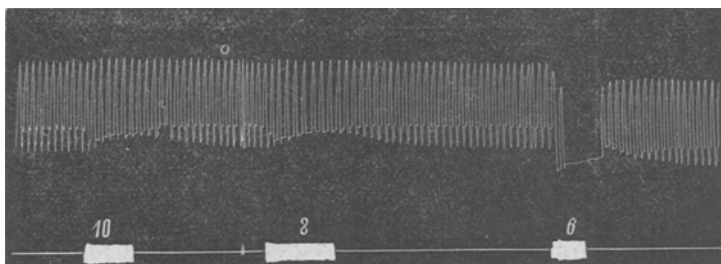
a) Normalzustand Frequenz: 50 pro Min. Schwelle zwischen 90 und 85 mm R. A.

b) 1 Stunde nach Vergiftung mit 0,025 Muskarin. Reizungen mit 40 und 20 mm R. A. unwirksam und selbst bei 0 mm nur kurz dauernder Stillstand. (In b' bei raschem Trommelumlauf deutlicher zu sehen.)

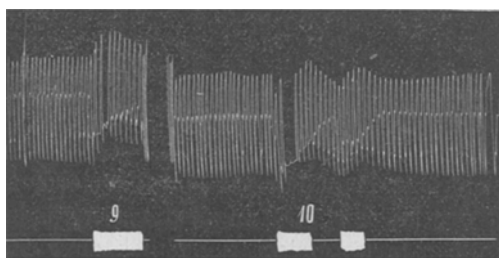
Kurve 3.



a



b



c

Versuch Nr. 9. 20. 6. 08. Kurve 5.

a) 60 mm R. A. unwirksam. Normalfrequenz 48.

b) 5 Min. nach Verg. mit 0,1 mg Muskarin, Reizung mit 60 mm R. A. wirksam, schwache Muskarinwirkung.

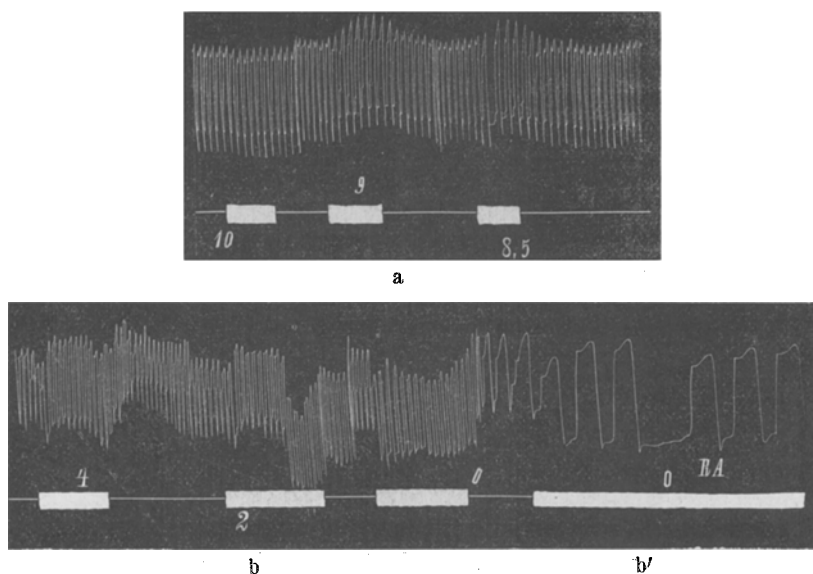
c) 40 Min. später: Reizung mit 50 und 40 mm R. A. wirkungslos, die Ordinatenverschiebung kommt von Bewegungen des Tieres.

d) 31 Stunden nach der Vergiftung Reizung mit 40 mm macht lange dauernden Stillstand, auch 60 mm sind wirksam.

Die Versuche der 3 Reihen stimmen im allgemeinen gut untereinander überein und geben das Resultat, daß mit zunehmender Muskarinwirkung die Reizbarkeit des Vagus abnimmt, um mit dem Abklingen der Giftwirkung wiederzukehren und unter Umständen die Werte des Normalzustandes zu erreichen.

Die eingangs gestellte Frage ist also dahin zu beantworten, daß eine submaximale Muskarinwirkung im allgemeinen durch Vagusreizung nicht verstärkt werden kann. Da im Gegenteil im Laufe der Vergiftung der Vagus sogar unerregbar wird, ist es äußerst unwahrscheinlich — von allen anderen Gegenargumenten abgesehen — daß die Muskarinwirkung durch Vagusreizung zustande kommt.

Kurve 4.



Die systematische Durchführung der Vergleichung der Vagusreizbarkeit mit der Muskarinwirkung hat zur Auffindung einer Tatsache geführt, die man im ersten Augenblick zugunsten der Vagusreiztheorie der Muskarinwirkung aufzufassen versucht sein könnte, ich meine den Befund, daß in den allerersten Minuten nach der Applikation des Giftes der Reizwert des Normalzustandes überschwellig wird (cf. Fig. 3a).

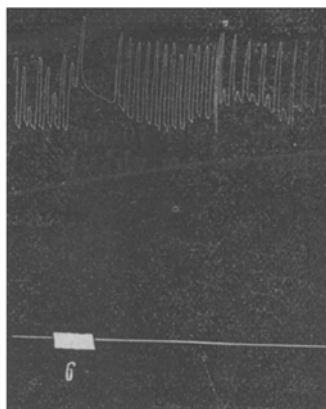
Die Erscheinung hat indessen die Eigentümlichkeit an sich, daß sie verschwindet in dem Maße als die eigentliche Muskarinwirkung am Herzen eintritt, daß sie also nicht im Wesen dieser begründet sein kann.

Vielleicht kann man hierin jene an Analogiefällen so reiche Erscheinung sehen, daß eine an sich lähmend wirkende Substanz

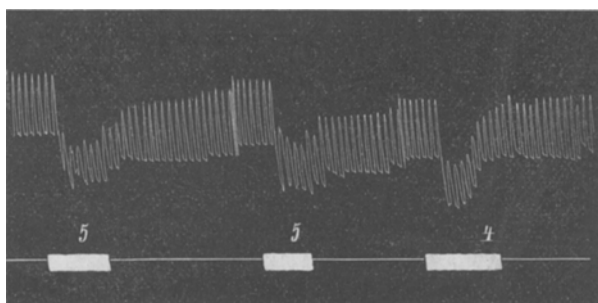
Kurve 5.



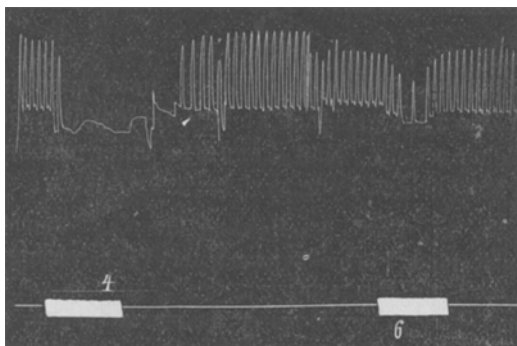
a



b



c



d

in ihrer Wirkungsentfaltung einen positiven Vorschlag hat, also als den positiven Vorschlag der im Prinzip lähmenden Muskarinwirkung.



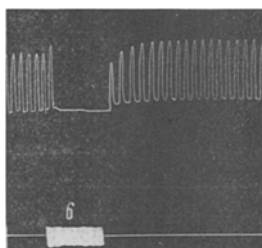
Ich habe die Entstehungsbedingungen dieser interessanten Erscheinung genauer studiert.

Versuch Nr. 3, 14. 6. 08, reflektorische Vagusreizung durch Tetanisieren einer Darmschlinge. Kurve 6.

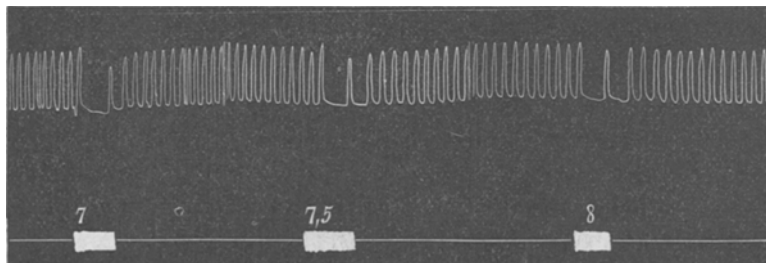
a) Normalzustand mit 60 mm R. A. der Reizschwelle, vergiftet mit einer so geringen Menge Muskarin, daß erfahrungsgemäß kaum eine Wirkung am Herzschlag sich zeigen kann.

b) 2 Min. später 70 mm wirksam, 4 Min. später 75 mm wirksam, 6 Min. später 80 mm wirksam.

Kurve 6.



a



b

Die Erscheinung läßt sich also wie noch mehrfach festgestellt wurde, durch Auswahl geeignet kleiner Intensitäten der Vergiftung willkürlich beherrschen. Man kann sie unter solchen Umständen als alleinige Muskarinwirkung erzielen

Versuch Nr. 27, 18. 7. 08 Reizung des Vagusstammes. Kurve 7.

a) Normalzustand. Schwellenwert der Vagusreizung 40 mm R. A. Vergiftet mit 0,02 mg Muskarin.

b) 3 Min. später Schwelle unter 60 mm gesunken.

c) 32 Min. später, 40 mm R. A., der Schwellenwert der Norm kaum mehr wirksam, einige Minuten später auch 20 mm R. A. nur von geringer Wirksamkeit, die sich nur am Schwund des Vorhofanteils des Kardiogramms zeigen.

Es hat sich in der Folge in vielen zum selben Zwecke angestellten Versuchen ergeben, daß mit etwa 0,01 mg Muskarin die Anspruchsfähigkeit für den hemmenden Vagusreiz gesteigert ist. Bei Vergiftungen mit Mengen über 0,05 mg ist dieses Stadium einer Beeinflussung im positiven Sinne so rasch vorübergehend, daß es in den allermeisten Fällen wohl übersehen wird.

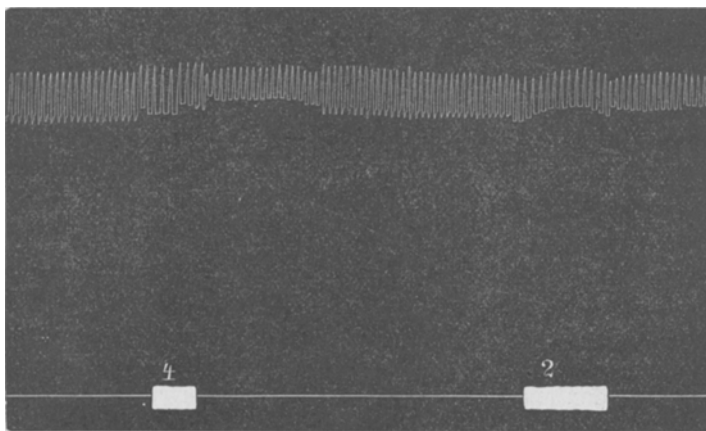
Kurve 7.



a



b



c

Durch besondere Versuche habe ich noch festgestellt, daß dasselbe Stadium auch rückläufig, bei der Erholung aus einer stärkeren Muskarinvergiftung wieder durchlaufen wird, es ist dann das allerletzte Symptom der Vergiftung.

### Vagusreizbarkeit und refraktäre Periode in der Muskarinwirkung.

Da nach A. Walther(5) der Muskarinzustand in objektiver Weise noch auf anderem Wege als durch Beobachtung der Frequenz und Zuckungshöhe festgestellt werden kann, nämlich durch Messung der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels, habe ich die Änderung der Vagusreizbarkeit auch noch mit diesem Kriterium der Wirkung zeitlich verglichen.

Es wurde also in der bekannten Weise die Dauer der Herzrevolution und der refraktären Phase gleichzeitig mit dem zugehörigen Schwellenwert der Vagusreizung ermittelt.

Als Beleg gebe ich das Resultat eines für alle anderen Versuche vorbildlichen Versuches in der folgenden Tabelle (Nr. 27):

Verlauf der Vergiftung	Rollenabstand, bei welchem Vagusreizung Herzstillstand erzeugt	Dauer der Herzrevolution	Dauer der refraktären Periode
Vor der Vergiftung	40 mm	1'', 6	1'', 4
3 Minuten später noch keine Muskarinwirkung sichtbar	60 mm	1'', 6	1'', 39
35' nach der Vergiftung, negativ-ino- und chronotrope Wirkung des Muskamins	bei 20 mm noch kein Herzstillstand	1'', 9	1'', 22

Es ergab sich also der sichere Befund, daß Abnahme der Schlagfolge und -höhe, Zunahme der Reizbarkeit des Ventrikelmuskels und Abnahme der Reizbarkeit der Hemmungsinnervation während der Muskarinwirkung zusammenfallen. Die als positiver Vorschlag aufgefundene Erleichterung der Innervation hat anscheinend weder in der Muskeltätigkeit noch in der Muskelreizbarkeit eine gleichzeitige Phase.

Die ganze Untersuchung hat folgendes Resultat:

Eine submaximale Muskarinwirkung kann durch keinerlei Vagusreizung zur maximalen gemacht werden, weder durch die künstliche des Sinus oder Vagusstammes noch durch die natürlich-reflektorische von sensiblen Darmnerven aus ausgelöste. Unter der Voraussetzung der Addierbarkeit von Vagusreizen überhaupt kann also die Muskarinwirkung kaum auf Vagusreizung basieren. Aber auch ohne diese Voraussetzung ist die Vagustheorie unwahrscheinlich, denn die Anspruchsfähigkeit des nervösen Hemmungsmechanismus nimmt mit zunehmender Wirkung sogar ab.

Die positive Initialerscheinung kann nicht im Sinne der Vagus-theorie verwertet werden, denn sie fällt mit keiner meßbaren Wirkung des Alkaloids zusammen.

Ob die beobachteten Zustandsveränderungen der Innervation die muskuläre oder nervöse Komponente des Vorgangs treffen, läßt sich, wie immer, nicht entscheiden. Für das mit der Vergiftung parallel gehende Versagen der Innervation bin ich geneigt den Sitz in das Erfolgsorgan zu verlegen, das gleiche für die positive Phase zu tun, fehlen zwingende Unterlagen. Wahrscheinlich wird die myogene Deutung dann, wenn man die beiden Erscheinungen als zwei Phasen eines und desselben Prozesses auffaßt.

---

#### Literatur.

- 1) Gaskell, in einer Reihe von Arbeiten im Journ. of Physiol. Bd. 3, 4, 8, auch in Schäfers Textbook, Bd. 2. S. 22.
  - 2) Straub. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Pflügers Arch. Bd. 119, S. 127, 1907.
  - 3) Straub und Rhodius. Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen etc. Pflügers Arch., Bd. 110 S. 492, 1905
  - 4) A. Cushny. Über die Wirkung des Muskarins auf das Froschherz. Arch. f. exp. Pat. und Pharm., Bd. 31 S. 431, 1893.
  - 5) Walther. Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 78 S. 597, 1900.
-