

## XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

### Über die Herzwirkung der Bariumionen.

Von

Prof. N. Werschinin (Tomsk).

Den Substanzen der Digitalingruppe kommen am Herzen zweierlei Wirkungen zu, eine systolische, die endlich zum systolischen Stillstand führt, und eine diastolische Wirkung, die besonders am Froschherzen, weit weniger am Säugetierherzen ausgeprägt ist und unter bestimmten Bedingungen den diastolischen Stillstand des isolierten Froschherzens herbeiführt. Die systolische Wirkung greift an den systolischen Apparaten an, die diastolische an dem Hemmungsapparat des Herzens; sie muß aber daselbst einen anderen, peripherer gelegenen Angriffspunkt haben als z. B. das Muscarin, da die Erscheinungen durch Atropin nicht beeinflußt werden. Je nach den Bedingungen, unter denen die Digitalissubstanzen einwirken, überwiegt am isolierten Froschherzen die systolische oder die diastolische Wirkung. In bezug auf diese Tatsachen, die besonders von Schmiedeberg<sup>1)</sup> hervorgehoben sind, besteht Übereinstimmung. Differenzen in der Auffassung bestehen nur in bezug auf die Ursachen des verschiedenen Verhaltens, d. h. in bezug auf die Bedingungen für den Eintritt des systolischen oder diastolischen Stillstandes.

Arbeiten der Schmiedebertschen Schule haben zunächst mitgeteilt, daß bei der Anwendung bestimmter Dosierung und der Albanesischen Gummilösung als Durchleitungsflüssigkeit die Applikationsart für die Giftwirkung maßgebend sein kann. Endocardial angewandt riefen die Digitalissubstanzen in diesen Versuchen systolischen Stillstand hervor, diastolischen aber, wenn sie von der Außenfläche des Herzens her einwirkten. Ich selbst konnte dagegen bei Versuchen, die ich mit Strophanthin bei endocardialer und exocardialer Applikation in reinen Salzlösungen anstellte, eine Verschiedenheit des Stillstandes je nach dem Einwirken des Giftes von innen oder von außen nicht feststellen. Die Art des Stillstandes war vielmehr unter sonst gleichen Bedingungen nur abhängig von der Konzen-

---

<sup>1)</sup> Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 6. Aufl. 1909. Leipzig. S. 293.

tration der Lösung. Geringe Konzentrationen von 1:1 Million bis 1:100 000 in Ringerscher Lösung wirkten an Esculentaherzen sowohl von außen, wie auch von innen diastolisch, stärkere Konzentrationen von außen wie von innen systolisch. Ich konnte auch auf einen Umstand hinweisen, durch den der entgegengesetzte Ausfall der von Benedicenti und anderen im Schmiedeberg'schen Laboratorium angestellten Versuche bedingt sein konnte. Der Zusatz sehr geringer Kalkmengen wirkte nämlich in meinen Versuchen bei endocardialer Applikation sehr stark fördernd auf die systolische Digitaliswirkung, sodaß Konzentrationen, die ohne weitem Kalkzusatz in Ringerscher Lösung diastolisch wirkten, schon bei einer geringen Erhöhung des Kalkgehaltes der Durchleitungsflüssigkeit zu „systolischen“ Konzentrationen wurden. Bei exocardialer Applikation ist der Kalk dagegen unwirksam. Da das käufliche Gummi kalkhaltig ist und die 2prozentige zur Durchleitung benützte Gummilösung einen Kalkgehalt besitzen kann, der bei Durchleitung durch das Herz die Wirksamkeit der Digitalissubstanzen befördert, so liegt die Möglichkeit vor, daß der Widerspruch in dem Ausfall der Versuche auf der Anwendung dieser Durchleitungsflüssigkeit beruht.

Während in meinen Versuchen mit Digitalissubstanzen nur die Dosierung und das chemische Milieu, in welchem die Strophanthingabe einwirkte, nicht aber die Applikationsart für den Eintritt des Stillstandes entscheidend war, hat Poulsson<sup>1)</sup> die Versuche mit Bariumsalz mitgeteilt, bei denen er bei gleicher Dosierung und unter sonst gleichen Bedingungen nur bei der Applikation von innen her systolischen Stillstand erhielt, bei exocardialer Anwendung aber nur diastolische Wirkungen beobachtete. Diese Versuche sind geeignet, die Auffassung zu stützen, daß die Gifte bei endocardialer Anwendung in den inneren Muskelschichten andere Angriffspunkte finden, als bei der exocardialen Anwendung. Ich habe es deshalb unternommen, die Wirkung des Chlorbariums in Ergänzung der Versuche Poulssons einer erneuten Untersuchung zu unterziehen.

Daß die Bariumsalze eine den Stoffen der Digitalisgruppe ähnliche Wirkung entfalten, ist seit längerer Zeit bekannt. Die Systolen des Froschherzens werden, wie nach Digitalissubstanzen, vollständiger und nach ausgeprägter Peristaltik erfolgt schließlich systolischer Stillstand.

Dennoch sind die Wirkungen der Bariumionen und der Digitalissubstanzen nicht in jeder Beziehung identisch. Nach sehr hohen Strophanthingaben, gleichgültig ob sie endocardial oder exocardial einwirken, steht das Herz diastolisch still. Dieser Stillstand nach großen Strophanthingaben entspricht aber nicht mehr der Hemmung durch kleine Gaben, sondern ist als Lähmung des Herzens aufzufassen, da das Herz

---

1) Poulsson, dieses Archiv. 1910. Bd. 62. S. 365.

2) Werschinin, dieses Archiv. 1910. Bd. 63. S. 386.

gleichzeitig für mechanische Reize unerregbar wird. Nach der endocardialen Einwirkung sehr hoher Konzentrationen von Chlorbarium, z. B. 1 : 10 Ringescher Lösung, entsteht dagegen eine Starre des Herzmuskels, die an die Coffeinstarre erinnert.

### Über die Abhängigkeit des Herzstillstandes von der Dosierung.

Es kamen Herzen von *Rana esculenta* zur Anwendung. Das Herz wurde isoliert und entweder an den künstlichen Kreislauf des Williamsschen Apparates gebracht, an welchem es unter dem diastolischen Drucke von etwa 20 cm Wasser arbeitete, oder es wurde die Straubsche Anordnung benützt, bei der das Herz nur unter einem diastolischen Druck von 2 cm steht<sup>1)</sup>. Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie in meiner früheren Arbeit. Sollte das Gift exocardial einwirken, so wurde das Herz in eine Salzlösung versenkt, der wechselnde Konzentrationen von Chlorbarium beigemengt waren. Die folgenden Tabellen I und II bestätigen insofern das Ergebnis Poulssons, als die Art der Applikation von Chlorbarium im Gegensatz zu meinen Versuchen mit Strophanthin, das unter sonst gleichen Bedingungen von innen und von außen immer gleich wirkte, von ausschlaggebendem Einfluß ist. Bei endocardialer Anwendung führt Chlorbarium vorzugsweise zum systolischen Stillstand, nur ganz geringe Konzentrationen wirken diastolisch. Bei exocardialer Applikation erzeugt es bis zu sehr hohen Konzentrationen diastolischen Stillstand, nur ganz große Dosen führen zum Stillstand in Systole.

Die Versuche (Tab. I u. II) bestätigen somit, daß die gleiche mittlere Konzentration von Chlorbarium in der Tat von innen und von außen verschieden wirkt. Dennoch liegt keine prinzipielle Verschiedenheit von dem Verhalten der Digitalissubstanzen vor.

Bei endocardialer Anwendung führen hohe Konzentrationen von Chlorbarium, wie schon Trendelenburg<sup>2)</sup> beobachtete, sehr rasch zum systolischen Stillstand, auch mittlere und geringe Konzentrationen wirken noch sehr energisch. Endlich gelangt man aber doch zu Verdünnungen, die auch von innen zum diastolischen Stillstand führen; diese Verdünnungen von 1 : 7000 bis 1 : 12000 sind so groß und sie führen erst nach so langer Zeit zum diastolischen Stillstand, daß die Frage aufgeworfen werden muß, ob es sich nach dieser Zeit nicht um ein einfaches

1) In den Tabellen wird die eine Anordnung mit W., die andere mit St. bezeichnet.

2) Trendelenburg, dieses Archiv 1909. Bd. 61, S. 256.

Erlahmen der Herztätigkeit bei der stundenlangen Durchleitung von Ringerscher Lösung handelt, die mit der angewandten geringen Bariummenge nichts mehr zu tun hat. Wir werden aber später einen Beweis erbringen können, daß es sich doch auch bei diesen großen Verdünnungen noch um eine wahre Bariumwirkung handelt.

Bei exocardialer Applikation wirkt Chlorbarium äußerst schwach. Es sind sehr hohe Konzentrationen notwendig, um überhaupt eine Wirkung hervorzurufen (in Ringerscher Lösung Konzentrationen über 1:300). Mittlere und schwache Konzentrationen wirken überhaupt nicht. Die eben wirksame Konzentration von 1:300 in Ringerscher Lösung wirkt immer diastolisch. Konzentrationen von 1:200 dagegen wirken bald diastolisch, bald systolisch. Noch höhere Konzentrationen von 1:100 oder darüber rufen auch bei exocardialer Applikation systolischen Stillstand hervor.

Tabelle I.

Endocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in Ringerlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1:10	St.	Systolisch	Sofort	144
1:50	"	"	$\frac{1}{10}$	147
1:200	W.	"	$\frac{1}{10}$	1
1:200	St.	"	$\frac{1}{2}$	125
1:600	W.	"	2	5
1:600	St.	"	3	126
1:1000	W.	"	50	3
1:1000	St.	"	2 St.	115
1:2000	W.	"	2 " 30 Min.	2
1:2000	"	"	2 " 35 "	4
1:2000	St.	"	9 " — "	127
1:5000	W.	"	3 " 18 "	6
1:5000	"	"	4 " — "	7
1:5000	St.	"	24 " 30 "	128
1:5000	"	"	18 " — "	13
1:6000	W.	"	6 " 12 "	137
1:6000	St.	"	23 " 56 "	132
1:8000	W.	Diastolisch	6 " 30 "	113
1:8000	"	Halbsystol.	5 " — "	8
1:8000	"	Diastolisch	4 " 39 "	134
1:8000	St.	"	22 " 2 "	114
1:10000	W.	"	6 " 5 "	9
1:10000	St.	"	18 " — "	135
1:12000	W.	"	6 " 31 "	10
1:12000	St.	"	20 " — "	136
1:12000	"	"	22 " 30 "	15

Tabelle II.  
Exocardiale Applikation von BaCl<sub>2</sub> in Ringerlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1:10	W.	Systolisch	5	87
1:10	St.	"	5	64
1:20	W.	"	5	12
1:20	St.	"	3	19
1:30	W.	"	45	14
1:30	"	"	38	16
1:30	St.	"	30	20
1:50	W.	"	50	11
1:50	St.	"	1 St. 15 Min.	53
1:100	W.	"	2 " — "	18
1:100	St.	"	1 " 50 "	22
1:100	"	"	2 " 47 "	51
1:100	"	"	1 " 47 "	54
1:100	"	"	1 " 33 "	55
1:200	W.	Halbsystol.	3 " 2 "	21
1:200	"	Systolisch	3 " 40 "	100
1:200	"	"	3 " 55 "	111
1:200	"	Diastolisch	3 " 15 "	26
1:200	St.	Halbsystol.	3 " 35 "	24
1:200	"	"	3 " — "	101
1:200	"	Systolisch	3 " 20 "	112
1:200	"	Diastolisch	4 " 56 "	30
1:300	W.	"	5 " 35 "	45
1:300	"	"	6 " — "	29
1:300	"	"	4 " 35 "	97
1:300	St.	"	7 " 30 "	27

Auch bei Chlorbarium ist demnach die Verschiedenheit des Stillstandes nicht allein abhängig von der Art der Applikation, vielmehr ist sie, ähnlich wie bei den Digitalissubstanzen, auch abhängig von der Dosierung. Der große Abstand zwischen der von innen und von außen systolisch wirksamen Konzentration unterscheidet aber die Barytwirkung von der der Digitalisglykoside. Die sehr geringe Wirksamkeit des Chlorbariums bei seiner Applikation von außen kann diesen Abstand der Wirkungsstärke von innen und außen erklären. Es liegt nahe anzunehmen, daß das Chlorbarium bei seiner Applikation von außen nur sehr schwer in das Herz einzudringen vermag, während es von der Innenfläche des Herzens aus ungemein rasch eindringt. Nur sehr hohe Konzentrationen vermögen bei der exocardialen Anwendung den Widerstand zu überwinden, den die Zellschichten dem Eindringen entgegensetzen. Die hohen, eben

erst wirksamen Konzentrationen von Chlorbaryum dringen von außen so langsam ein, daß sie wie ganz kleine Gaben von innen her, d. h. diastolisch wirken. Erst durch ganz große Gaben läßt sich von außen her das Eindringen einer Giftmenge erzwingen, die zum systolischen Stillstand führt.

Einen ähnlichen Abstand der wirksamen Konzentrationen hat T. Hald<sup>1)</sup> bei endocardialer und exardialer Applikation der Kalisalze gefunden. Die Verschiedenheit der Wirkung dürfte sich gleichfalls durch ein verschieden rasches Eindringen erklären.

Da meine Versuche mit Strophanthin, abgesehen von dem entscheidenden Einfluß der Dosierung auch eine Abhängigkeit der Art des Stillstands von dem chemischen Milieu erwiesen haben, so müssen wir weiter die in der Tabelle III zusammengestellten Chlorbariumversuche in Betracht ziehen, um meine Resultate mit denen Poulssons in quantitativer Beziehung vergleichen zu können. Denn Poulsson hat seine Versuche in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung angestellt. In meinen in Tabelle I und II wiedergegebenen Versuchen war das Barytsalz in Ringerscher Lösung angewandt worden, in den Versuchen der Tabelle III war es dagegen zu 0,6 proz. NaCl-Lösung zugesetzt.

Tabelle III.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in 0,6 % Kochsalzlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
Konzentr.	W.	Systolisch	1	89
Konzentr.	St.	"	1	90
1 : 5	W.	"	2	88
1 : 10	St.	"	5	86
1 : 20	W.	"	50	84
1 : 20	St.	"	20	85
1 : 30	W.	"	25	82
1 : 30	"	"	50	96
1 : 30	St.	"	27	83
1 : 50	W.	Diastolisch	57	81
1 : 50	"	"	1 St 15 Min.	95
1 : 50	St.	"	1 " 11 "	47
1 : 50	"	"	1 " — "	50
1 : 100	W.	"	3 " — "	52
1 : 100	St.	"	48 "	46
1 : 100	"	"	55 "	48
1 : 200	W.	"	3 " 30 "	38
1 : 200	St.	"	5 " — "	44

1) Tetens Hald, dieses Archiv 1905, Bd. 53, S. 227.

Die Tabelle III zeigt, daß das Chlorbarium bei exocardialer Einwirkung in 0,6 prozentiger NaCl-Lösung in der Tat einen anderen Schwellenwert seiner systolischen Wirkung zeigt, als in Ringerscher Lösung. Die Konzentration muß bei exocardialer Applikation in NaCl-Lösung bis auf 1 zu 30 gesteigert werden, um systolischen Stillstand zu erreichen, während ich den Schwellenwert in Ringerscher Lösung bei 1 zu 100 fand (Tab. II). Die Ringersche Lösung begünstigt also bei der Anwendung von außen den Eintritt des systolischen Stillstandes.

Für das Strophanthin hatte ich gefunden, daß der Kalkgehalt der Lösung bei endocardialer Anwendung von großer Bedeutung ist, da die Kalksalze, die in starker Konzentration von innen selbst systolischen Stillstand hervorrufen, schon in großer Verdünnung die systolische Wirkung des Strophantins begünstigen (bei exocardialer Anwendung sind die Kalksalze aber unwirksam). Es wäre also daran zu denken, daß der Kalkgehalt der Ringerschen Lösung auch für die Barytsalze den Eintritt diastolischen Stillstand bei endocardialer Applikation noch weiter hinausgeschoben hätte und daß in NaCl-Lösung der diastolische Stillstand von innen erst bei etwas höherer Konzentration eingetreten wäre als in den Versuchen in Tabelle II, die mit Ringerscher Lösung ausgeführt sind. Ich habe dies nicht näher untersucht, da die Versuche von Poulsson und von Trendelenburg bei der Anwendung von innen als Grenzwert für den Eintritt des systolischen Stillstands die Verdünnung von 1 zu 6000 angeben und da in meinen Versuchen in Ringerlösung erst jenseits dieser Verdünnung ein diastolischer Stillstand eintrat.

Jedenfalls wird der Abstand zwischen der von außen systolisch wirkenden und der diastolisch wirkenden Konzentration bei exocardialer Anwendung in NaCl-Lösung noch größer als in Ringerscher Lösung. Der diastolische Stillstand bei der Applikation von innen tritt dabei erst bei solcher Verdünnung des Giftes und erst nach so langer Zeit ein, daß seine Deutung als Giftwirkung des Chlorbariums ohne nähere Analyse zweifelhaft sein könnte. Es dauert bei der Verdünnung 1 zu 8000 bis 1 zu 12000 viele Stunden — 4 bis 7 Stunden — bis nach längeren diastolischen Pausen der Stillstand in Diastole definitiv wird. Es bedarf deshalb erst eines Beweises, daß der Stillstand nach so langer Zeit wirklich eine Folge der Giftwirkung ist und nicht eine Folge der Erschöpfung des Herzens bei seiner Arbeit in reiner Salzlösung, resp. die Folge der Anhäufung von Stoffwechselprodukten der Herztätigkeit in der Durchleitungsflüssigkeit. Zur Entscheidung dieser Frage kann es als Kriterium dienen, daß die Giftwirkung des Barytsalzes nach dem Eintritt des Stillstandes durch Ausspülung mit giftfreier Lösung wieder aufgehoben

werden kann<sup>1)</sup>. Die Wiederherstellung der Tätigkeit des Herzens tritt bei Ausspülung mit Ringerlösung selbst nach mehrstündigem Stillstand ein. Dies zeigt die folgende Tabelle IV, in der die Zeiten des vorangegangenen Stillstands und die Raschheit der Wiederbelebung vermerkt sind.

Tabelle IV.

Wiederherstellung der Tätigkeit des endocardial oder exocardial vergifteten Herzens durch Ausspülung mit giftfreier Ringer-Lösung.

Verdünnung BaCl <sub>2</sub>	Anordnung	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung nach Minuten	Ver suchs-Nr.
endocardial						
1:1000	W.	Systolisch	50 Min.	2 St. 54 Min.	1	3
1:2000	"	"	2 St. 35 "	13 " 52 "	1 1/2	4
1:5000	"	"	3 " 18 "	2 " 22 "	12	6
1:8000	"	halbsystol.	5 " — "	1 " — "	1	113
1:12000	"	diastolisch	6 " 31 "	30 "	1	10
1:12000	St.	"	22 " 30 "	2 " — "	1 1/2	15
1:200	W.	systolisch	sofort	—	1—2	1
1:600	"	"	2 "	—	1/2	5
exocardial						
1:20	W.	systolisch	5 Min.	2 Min.	12	12
1:30	"	"	45 "	27 "	2	14
1:30	"	"	38 "	5 "	15	16
1:50	"	"	50 "	2 "	2	11
1:60	"	"	1 St. 20 "	2 "	4	17
1:100	"	"	2 " — "	1 "	10	18
1:100	St.	"	1 " 50 "	15 "	8	22
1:200	W.	halbsystol.	3 " 2 "	20 "	6	21
1:200	"	diastolisch	3 " 15 "	3 St. — "	15	26
1:200	St.	halb systol.	3 " 35 "	20 "	12	24
1:200	"	diastolisch	4 " 56 "	2 " 15 "	30	30
1:300	W.	"	6 " — "	1 " — "	8	29

Nach jeder Art der Applikation sind die Bariumionen somit leicht durch Ausspülung des Herzens zu entfernen. Die nach dem Auswaschen der Barytlösung einsetzende regelmäßige und ausgiebige Herztätigkeit erlischt wieder, wenn man die Ringerlösung nach einiger Zeit wiederum durch Barytlösung ersetzt, und bei neuem Stillstand gelingt die Wiederherstellung der Herztätigkeit auch zum zweiten Male.

1) Eine Aufhebung der Bariumvergiftung durch schwefelsaures Natron hat schon W. Januschke (Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmak. Bd. 61, S. 370) beschrieben.



Wie aus den ersten Versuchen der Tabelle IV hervorgeht, wird durch nachträgliche Ausspülung mit giftfreier Lösung auch der diastolische Stillstand aufgehoben, der durch mehrstündige Einwirkung sehr geringer Bariumkonzentrationen herbeigeführt ist. Die Restituierbarkeit der Funktion durch Entfernung der Gifte beweist in diesem Falle, daß auch die diastolische Wirkung sehr verdünnter Giftlösung von innen als eine direkte Giftwirkung des Barytsalzes aufzufassen ist. Dagegen ist nur der Einwand möglich, daß nicht die Entfernung der Gifte aus dem Herzen diesen Stillstand nach langdauernder Einwirkung großer Verdünnungen beseitigt, sondern daß dabei mit Hilfe der Durchspülung mit frischer Lösung nur Stoffwechselprodukte der Herztätigkeit (Ermüdungsstoffe) fortgeschafft werden, deren Anhäufung bei der vorhergegangenen stundenlangen Tätigkeit das Herz zum Stillstand gebracht hatte. Dieser Einwand läßt sich aber durch Versuche entkräften, in denen die Giftlösung, in der das Herz zum Stillstand gekommen ist, zunächst durch frische Giftlösung von gleicher Konzentration ersetzt wird und erst, nachdem diese Erneuerung der Lösung sich durch 5–10 Minuten als wirkungslos erwiesen hat, die Wiederbelebung durch giftfreie Lösung herbeigeführt wird.

Solche Versuche mit dreimaligem Wechsel der Flüssigkeit sind in Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V. Wiederbelebung durch Ba-freie Ringer-Lösung nach erfolgloser Behandlung mit frischer Giftlösung.

Verdünnung BaCl <sub>2</sub>	Art des Stillstandes	Nach Zeit	Durchspülung mit frischer Giftlösung		Durchspülung mit Ringerlösung		Versuchs-Nr.
			Verdünnung	Erfolg	Erfolg	nach Min.	
1 : 8000	diastolisch	12 St.	1 : 8000	—	+	12	171
1 : 8000	"	2 "	1 : 8000	—	+	1	156
1 : 8000	"	24 "	1 : 8000	—	+	30	163
1 : 8000	"	22 "	1 : 8000	—	+	20	166
1 : 10000	"	1 "	1 : 10000	—	+	1	157
1 : 10000	"	13 "	1 : 10000	—	+	15	172
1 : 10000	"	2 "	1 : 10000	—	+	1½	158
1 : 10000	"	1 "	1 : 12000	—	+	½	159
1 : 10000	"	25 "	1 : 10000	—	+	28	169
1 : 12000	"	2½ "	1 : 12000	—	+	½	160
1 : 12000	"	2¾ "	1 : 12000	—	+	½	161
1 : 12000	"	2 "	1 : 12000	—	+	1	162
1 : 12000	"	4 "	1 : 12000	—	+	3	164
1 : 12000	"	3 "	1 : 12000	—	+	2	165
1 : 12000	"	3½ "	1 : 12000	—	+	3	168
1 : 12000	"	3 "	1 : 16000	—	+	3	170

Auch wir fanden also die Wirkung der gleichen Konzentrationen von Chlorbarium bei ihrer Anwendung von innen und von außen geradezu entgegengesetzt. Konzentrationen z. B. von 1 : 300 wirken immer von innen systolisch und von außen diastolisch. Sehr hohe Konzentrationen riefen aber auch von außen systolischen Stillstand hervor. Sehr große Verdünnungen von innen wirkten dagegen regelmäßig diastolisch, und daß es sich dabei um eine echte Giftwirkung des Bariumsalzes handelt, ließ sich durch Ausspülen und Wiederherstellung der Herztätigkeit erweisen.

Ein Vergleich meiner Beobachtungen mit den Resultaten Poulssons zeigt eine Übereinstimmung der tatsächlichen Feststellungen, soweit Poulsson die gleichen Konzentrationen untersucht hat. Bei endocardialer Applikation fand auch ich systolischen Stillstand bis zu einer Verdünnung von 1 zu 6000; erst bei Verdünnungen von 1 zu 8000 bis 1 zu 12000 trat nach Stunden diastolischer Stillstand ein. Bei exocardialer Anwendung in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung beobachtete ich erst bei der Konzentration von 1 zu 30 systolischen Stillstand; Poulsson hat, soweit aus seiner Arbeit zu ersehen ist, nicht so starke Konzentrationen benützt, dennoch schreibt er, daß der schließliche Stillstand bei exocardialer Applikation „teils in Diastole erfolgte, teils blieb das Herz in systolischer Stellung stehen, die entweder plötzlich nach einer längeren Pause eintrat oder sich als sukzessive Schrumpfung entwickelte.“ Bei Anwendung des Barytsalzes in Ringerlösung anstatt in NaCl-Lösung führen schon geringere Konzentrationen auch exocardial zu systolischem Stillstand.

Durch diese Feststellungen erscheint eine andere Deutung der Beobachtungen möglich, als sie Poulsson gibt. Auch die Annahme eines sehr unvollkommenen Eindringens bei der Applikation von außen erklärt zwanglos die Befunde. Wenn man annimmt, daß ähnlich wie ich es für das Strophanthin wahrscheinlich machen konnte, die Wirkung auf die systolischen Apparate bei hohen Konzentrationen überwiegt, bei langdauernder Einwirkung geringer Konzentrationen aber die diastolischen Apparate — Hemmungsapparate — im Herzen der Vergiftung unterliegen, so lassen sich die Erscheinungen auch erklären, ohne daß man eine Verschiedenheit der Innenschichten und Außenschichten des Herzens anzunehmen braucht. Durch ein langsames und unvollkommenes Eindringen von außen wird es verständlich, daß geringe Konzentrationen von außen überhaupt nicht einwirken, d. h. nur zu diastolischen Pausen aber nicht zum Stillstand führen. Erst relativ hohe Konzentrationen dringen von außen so weit ein, daß sie so wirken wie sehr hohe Verdünnungen von innen d. h. diastolisch.

# Über die Abhängigkeit des Stillstandes von der Zusammensetzung der umgebenden Lösung.

Die Tabelle III zeigt, daß es für die Wirkung des Chlorbariums bei der Applikation von außen keineswegs gleichgültig ist, welche Salze sich neben dem gleichen Gehalt an Bariumionen in der Lösung befinden, in die das Herz eingetaucht ist. Eine solche Abhängigkeit der exocardialen Wirkungen von dem chemischen Salzmilieu findet sich auch bei Strophanthin, wie dies die Tabelle VI zeigt.

Tabelle VI.

Exocardiale Applikation von g-Strophanth. in 0,6 % Kochsalzlösung.

Dosis Strophanthin in mg. : 100 ccm	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1,0	diastolisch	2 St. 35 Min.	138
2,0	"	2 " 2 "	142
3,0	"	30 "	139

Während mittlere Strophanthingaben von 1,0—3,0 Milligramm zu 100 bei exocardialer Anwendung in Ringerscher Lösung immer zu systolischem Stillstand führen, rufen dieselben Konzentrationen in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung also diastolischen Stillstand hervor. In NaCl-Lösung tritt demnach auch bei der Anwendung von außen her, die systolische Wirkung zurück. Die Kalksalze allein können diese Überlegenheit der Ringerschen Lösung bei exocardialer Applikation nicht bedingen, da ein weiterer Kalkzusatz zur Ringerschen Lösung von außen her an der Wirksamkeit des Strophanthins nichts ändert (vgl. S. 402 meiner früheren Arbeit<sup>1)</sup>). Ich habe versucht diese Verhältnisse auch für die Wirkung des Chlorbariums zu verfolgen. Wie die folgenden Tabellen VII, VIII und IX zeigen, ist die Zufügung von Kalksalz oder von doppelkohlensaurem Natron sowie von KCl zur 0,6 prozentigen Kochsalzlösung für sich allein nicht so wie die ganze Ringersche Lösung imstande die diastolische Wirkung in eine systolische zu verwandeln. Die Versuche in den folgenden Tabellen zeigen, daß für das Chlorbarium nur der

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63, 1910.

Zusatz aller Bestandteile der Ringerschen Lösung zu 0,6prozentiger NaCl zu dem gleichen Schwellenwerte der systolischen Wirkung führt, wie wir ihn in Ringerscher Lösung beobachtet haben. Der Zusatz von  $\text{NaHCO}_3$  und der von  $\text{CaCl}_2$  zur 0,6prozentigen Kochsalzlösung fördert die systolische Wirkung nur in einem viel geringeren Grade.

Tabelle VII.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in 0,6 % Kochsalzlösung  
+ 0,02 %  $\text{CaCl}_2$ .

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1:50	W.	Halbsystolisch	3 St. — Min.	102
1:50	"	"	1 " 22 "	91
1:50	St.	"	2 " — "	103
1:50	"	"	50 "	92
1:100	W.	Diastolisch	2 " 37 "	56
1:100	"	"	3 " 10 "	104
1:100	St.	"	1 " — "	57
1:100	"	"	2 " 45 "	105

Tabelle VIII.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in 0,6 % Kochsalzlösung  
+ 0,036 %  $\text{NaHCO}_3$ .

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1:50	W.	Systolisch	3 St. — Min.	107
1:50	St.	"	2 " — "	66
1:100	W.	Halbsystolisch	2 " 16 "	65
1:100	"	"	2 " 44 "	67
1:100	"	Diastolisch	2 " 30 "	106
1:100	St.	Halbsystolisch	2 " — "	68
1:100	"	"	3 " — "	108
1:200	W.	Diastolisch	3 " 8 "	69
1:200	St.	"	4 " 15 "	70
1:200	"	"	3 " 14 "	39
1:200	"	"	3 " 47 "	40

Tabelle IX.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,007 %  $\text{KCl}$ .

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 30	W.	Systolisch	40 Min.	98
1 : 30	St.	„	42 „	99
1 : 50	W.	Diastolisch	1 St. 28 „	94
1 : 50	St.	„	53 „	93

Tabelle X.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,036 %  $\text{NaHCO}_3$  + 0,02 %  $\text{CaCl}_2$  + 0,007 %  $\text{KCl}$ .

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 100	W.	Systolisch	3 St. — Min.	71
1 : 100	St.	„	3 „ — „	110
1 : 200	W.	„	3 „ 15 „	109
1 : 200	„	Diastolisch	3 „ 59 „	73
1 : 200	St.	Halbsystolisch	5 „ — „	72
1 : 200	„	Diastolisch	4 „ — „	74
1 : 300	W.	„	6 „ 10 „	78
1 : 300	„	„	6 „ — „	75
1 : 300	St.	„	12 „ — „	79

Für die Substanzen der Digitalingruppe haben meine Versuche ergeben, daß bei Gegenwart von Blutserum schon 5 mal geringere Konzentrationen zum systolischen Stillstand führen, als in Salzlösung. Diese Wirkung des Blutserums beruht zum Teile auf dem begünstigenden Einfluß, den die ätherlöslichen Substanzen (Lipoide) des Serums ausüben. Dabei läßt sich deutlich auch eine Beschleunigung der Wirkung nachweisen. Es war von Interesse, ob die Wirkung des Chlorbariums durch die Gegenwart des Blutserums eben so beeinflusst wird, wie die Wirkung des Strophanthins bei seiner Anwendung von außen. Die folgende Tabelle (XI) zeigt, daß das Blutserum auf den Eintritt des Stillstands nicht anders wirkt, als die Ringersche Salzlösung, die der Aschenlösung des Blutserums entspricht. Weder eine Beschleunigung des Eindringens der Bariumionen noch eine Begünstigung der systolischen Wirkung läßt sich für

Chlorbarium im Gegensatz zu Strophanthin nachweisen. Vielmehr dürfte die Bedeutung der Ringerschen Lösung oder des Blutserums nur darin bestehen, daß sie die Lebenseigenschaften der Zellen der Außenfläche des Herzens möglichst unverändert lassen, während jede unphysiologische Salzlösung, in die das Herz eintaucht, das Eindringen der Bariumionen noch mehr erschwert.

Tabelle XI.

Exocardiale Applikation von  $\text{BaCl}_2$  in Blutserum.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 200	W.	Systolisch	4 St. 30 Min.	133
1 : 200	"	Diastolisch	5 " 38 "	131
1 : 300	"	"	6 " 5 "	42
1 : 300	St.	"	8 " — "	85
1 : 300	"	"	13 " — "	80

Die Ergebnisse lassen sich somit dahin zusammenfassen:

1. Ähnlich den Digitalissubstanzen besitzen auch die Bariumionen eine systolische und eine diastolische Herzwirkung und zwar sowohl bei endocardialer als bei exocardialer Applikation. Der Unterschied der Barytwirkung von der der Digitalissubstanzen ist in dieser Beziehung nur ein quantitativer und erklärt sich aus der geringen Fähigkeit der Bariumionen, von der Außenfläche des Herzens in das Froschherz einzudringen.

2. Wie bei den Digitalissubstanzen ist auch bei den Barytsalzen die Dosierung für die Art des Stillstands entscheidend. Bei der Anwendung der gleichen Konzentration von innen und von außen erfolgt der Stillstand bei exocardialer Applikation diastolisch, weil die Bariumionen nur sehr langsam und unvollkommen in das Herz eindringen. Sie wirken deshalb wie sehr geringe Konzentrationen von der Innenfläche des Herzens aus.

3. Die Barytvergiftung des Froschherzens wird selbst nach mehrstündigem Stillstand durch Ausspülung mit giftfreier Ringerlösung prompt beseitigt. Die Bariumionen können also aus dem Herzen leicht ausgewaschen werden.