

V.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
der Universität zu Lemberg.

Ueber die Wirkung des Cocains auf das Herz.

Von

Prof. Dr. Jan Prus,

Director des Instituts.

(Mit 1 Curve im Text.)

Der geheimnissvolle — weil bis jetzt noch nicht aufgeklärte — Einfluss des elektrischen Stromes auf das Herz hat seit 10 Jahren meine Aufmerksamkeit völlig in Anspruch genommen und mich veranlasst zum eifrigen Forschen nach den Bedingungen, von welchen die herzlähmende Wirkung des Stromes abhängt. Im Laufe dieser Forschungen trachtete ich vor Allem die Frage zu lösen, ob die, durch den elektrischen Strom verursachte und sich hauptsächlich in fibrillären Zuckungen äussernde, Herzlähmung von der Wirkung des Stromes auf die Muskeln oder eigentlich auf die Nerven oder Nervenzellen abhängt. Schon dieser Umstand, dass die Stromstärke, welche im blossgelegten Herzen fibrilläre Zuckungen hervorzurufen ausreichte, manchmal nur 1 M.-A. betrug, bewies unzweifelhaft, dass ein so schwacher Strom, kaum mit der Zunge spürbar, im Allgemeinen nicht im Stande war, lähmend zu wirken, weder auf die Muskeln noch auf die Nerven, noch auch auf die Nervenzellen des Herzens; es war also vorauszusetzen, dass der Strom irgend einen Bestandtheil des Herzens reizte.

Berücksichtigend die Forschungen von Dogiel u. A., welche bewiesen, dass im Herzen — hauptsächlich im Pericardium — sich viele sensible Nerven und Endverzweigungen der sensiblen Nerven von besonderem Baue (ähnlich wie in den Sehnen) vorfinden, habe ich vorausgesetzt, dass der Punkt, auf welchen der elektrische Strom wirkend trifft, die sensiblen Nerven sind. Da ich nun den Einfluss der Reizung der sensiblen Nerven im Herz ausschliessen wollte, habe ich mit einer 10proc. Lösung von Cocain ein kleines Gebiet des blossgelegten Herzens abgepinselt und hiernach das auf diese Weise unempfindlich gemachte Gebiet mit einem stabilen oder unterbrochenen Strome zu reizen versucht. Das Resultat dieses Verfahrens war überraschend; ich konnte nämlich die Stärke des Stromes beträchtlich vergrössern und mit einem stabilen wie auch unterbrochenem Strome durch längere Zeit Versuche anstellen (ja sogar einige oder etliche 10 Minuten), und trotzdem erschienen keine fibrillären Zuckungen, während im Gegentheil nach dem Verschieben der Elektroden auf das nicht unempfindlich gemachte Gebiet sich gewöhnlich sogleich die Herzlähmung einstellte.

Solche Versuche machte ich an Kaninchen, Katzen und insbesondere an Hunden, deren Herz nicht nur auf den elektrischen Strom, sondern auch auf mechanische Einwirkungen sehr empfindlich ist und allzuleicht mit fibrillären Zuckungen reagirt. Die Thiere habe ich mit Morphinum und Chloroform oder mit Aether eingeschláfert. Den Brustkorb öffnete ich durch Durchsägen des Brustknochens in der Medianlinie.

In einzelnen Fällen habe ich an nach meiner Methode wiederbelebten Thieren experimentirt, und überdies habe ich Versuche an ausgeschnittenen Herzen angestellt, die ich dann nach der Langendorff'schen Methode zur neuerlichen Thätigkeit gebracht habe.

Im weiteren Laufe meiner Forschungen habe ich die Infiltrationsmethode von Schleich angewendet, d. h. ich habe mit der Pravatz'schen Spritze eine schwache Lösung von Cocain (0,02 auf 1 g Wasser) unter das Pericardium eingespritzt. Die auf diese Weise unempfindlich gemachten Gebiete konnte man mit dem elektrischen Strome reizen, ohne dass man das Erscheinen von fibrillären Zuckungen zu befürchten hatte. Um die Elektroden in weiterer Entfernung stellen zu dürfen, habe ich grössere Flächen des Herzens unempfindlich gemacht, entweder durch Bepinseln mit 10 proc. Cocain, oder auch nach der Methode von Schleich. Falls der Grad der Unempfindlichkeit sich als genügend erwies, so hat die Reizung mit dem elektrischen Strome, sogar von beträchtlicher Stärke, keine Herzlähmung hervorgerufen.

Wenn ich aber zwei Drittel der Herzfläche mittelst des Cocains unempfindlich machte, so bemerkte ich, dass die Herzbewegungen langsamer wurden, dazu noch, dass die Systole in Form einer ausdrücklichen Welle sich einstellte, laufend von der Mündung der Venen zu den Vorkammern, dann längs der Kammern bis zur Herzspitze. Die Reizung des Herzens mittelst des elektrischen Stromes verursachte gleichfalls eine wellenförmige Zuckung. Nachdem ich aber die ganze Oberfläche des Herzens unempfindlich machte, wurden die Bewegungen des Herzens immer langsamer — und nach einiger Zeit hörte das Herz auf zu schlagen, und zwar in der Diastole; nachdem aber zeigte sich unter der Wirkung des elektrischen Stromes noch eine wellenförmige schwache Zuckung.

Diese Wahrnehmungen führten mich zur Voraussetzung, dass die fibrillären Zuckungen des Herzens, welche unter dem Einfluss des elektrischen Stromes entstehen, als Folgen der Reizung der Endverzweigungen der *sensiblen* Nerven im Herzen zu betrachten sind, weil nach dem Unempfindlichmachen dieser sensiblen Endverzweigungen der elektrische Strom keine fibrillären Zuckungen des Herzens hervorruft. Diese Wahrnehmungen spornten mich ferner an, die Wirkung des Cocains auf das Herz gründlich zu erforschen.

Da ich nun den Wirkungskreis des centralen Nervensystems auf das Herz sammt und sonders auszuschliessen trachtete, gleichfalls mit Rücksicht darauf, dass das Einführen von Cocain in den allgemeinen Blutkreislauf mittelst kleiner Dosen keine Veränderung in der Herzthätigkeit hervorruft, in einer grösseren Dose aber einen raschen Tod des Thieres mitten unter Krämpfen herbeiführt, beschloss ich, meine Experimente an ausgeschnittenen (isolirten) Herzen, nach Wiederbelebung derselben mittelst der Langendorff'schen Methode, durchzuführen.

Zu diesem Zwecke schnitt ich das Herz des vor einem Augenblicke mit einer in's verlängerte Mark gerichteten, Revolverkugel erlegten Thieres, oder eines durch einen Hieb in die Gegend des verlängerten Marks getödteten Thieres aus und spülte dasselbe sogleich mit einer physiologischen Kochsalzlösung gründlich ab. Hierauf

führte ich in die Aorta eine Canüle aus Glas auf diese Weise ein, dass das Ende des Glasröhrchens sich oberhalb der halbmondförmigen Herzklappen befand und, nachdem ich die Canüle genügend stark, so dass sie aus der Aorta nicht etwa herausschlüpfen konnte, unterbunden, verband ich dieselbe mit dem Langendorff'schen Apparat, welcher die von Ringer und Locke angegebene, beständig mit Sauerstoff gesättigte und in einer Temperatur von 37° C erhaltene Flüssigkeit in sich fasste. Sobald das Herz nach kurzer Zeit — gewöhnlich schon nach einigen Minuten — zu schlagen anfang, habe ich das Häkchen des Myographs an die rechte oder linke Herzkammer angeheftet, und zwar auf diese Weise, dass das Ende des Hebels auf dem Kymograph die krumme Linie zu zeichnen vermochte, welche ein glaubwürdiges Abbild der Herzbewegungen war, wobei die Systole ein Zeichen hinauf, die Diastole hingegen ein Zeichen hinunter machte.

Zu derartigen Untersuchungen passt am besten das Herz einer Katze, weil man es am ehesten wiederbeleben kann, und ist dasselbe so sehr widerstandsfähig, dass man damit einige Stunden Versuche anstellen kann. Weniger widerstandsfähig erweist sich das Herz des Kaninchens. Das Wachrufen des Kaninchensherzens erfordert viel sorgfältiges und vorsichtiges Vorgehen, und trotzdem ist es manchmal unmöglich, das Kaninchenherz zu beleben, aus Gründen, die sich manchmal nicht näher erklären lassen. Hier und da kommt es vor, dass die rechte Herzkammer sich zusammenzieht, während man die linke Kammer auf keine Weise zum rhythmischen Pulsiren anregen kann.

Am häufigsten tritt die Thätigkeit beider Kammern gleichzeitig auf, wobei gewöhnlich die rechte Kammer stärker pulsirt als die linke. Fälle, in welchen die linke Kammer stärker sich zusammenzieht als die rechte, sind selten genug. Am schwierigsten ist es, das Herz des Hundes wieder zu beleben. Die Ursache davon ist, meiner Ansicht nach, hauptsächlich der Umstand, dass die „Ringer-Locke“-sche Flüssigkeit für das Herz eines Hundes nicht entsprechend ist. Um ein isolirtes Hundeherz neu zu beleben, musste ich meistens defibrinirtes Blut von einem Hunde gebrauchen, statt der Ringer-Locke'schen Flüssigkeit, oder zur eben genannten Flüssigkeit eine mehr oder weniger gleiche Quantität defibrinirtes Blut oder mindestens die Hälfte davon hinzufügen. Ich leugne nicht, dass der Grad der Klebrigkeit der Flüssigkeit dabei auch eine gewisse Bedeutung hat, eine Lösung aber von Gummi arabicum, beigemischt zur Locke'schen Flüssigkeit, weist keine so gute Wirkung auf, wie die Hinzugabe von defibrinirtem Blute. Das Herz des Hundes, weil schwerer als das des Kaninchens, spannt stärker die Aorta, an welcher es hängt, an, deshalb eben verkleinern sich unzweifelhaft die kleinen Oeffnungen, die den Anfang der Kranzarterien des Herzens bilden, was natürlich den Kreislauf in diesen Arterien erschwert. Man kann zwar die Wirkung der Schwerkraft vermindern — durch Hineinlegen des Herzens in ein mit Locke-Flüssigkeit gefülltes Gefäß —, dieses Verfahren aber erschwert das Aufzeichnen der Herzbewegungen auf dem Kymograph.

Da ich nun die meisten Versuche an den Herzen von Kaninchen anstellte, und zwar 75, deshalb schreite ich in erster Linie zum Besprechen des Einflusses von Cocain auf das Herz eines Kaninchens.

Die Wirkung des Cocains auf das ausgeschnittene Herz eines Kaninchens.

Sobald ein unter dem Einfließen der Locke'schen Flüssigkeit bei entsprechender Temperatur und unter passendem Drucke isolirtes und dabei mit dem Apparate von Langendorff verbundenes Kaninchenherz deutlich schon sich zusammenzuziehen anfangt, da führte ich die Pravatz'sche Nadel in das Gummiröhrchen ein, welches die Glascanüle mit dem Langendorff'schen Apparat verband; nun achtete ich darauf, dass beim entsprechenden Befestigen aller Apparate dieses Unternehmen nicht etwa die Lage des Herzens verändern und dadurch auch die Curvenlinie beeinträchtigen möchte. Hiernach spritzte ich in das obengenannte Gummischläuchen eine entsprechende Dose von der Cocainlösung zu dem Zwecke ein, damit das Cocain, sobald es sich mit der Locke-Flüssigkeit vermennt, in die Kranzarterien des Herzens hinauffliesst. Das Cocain (Cocainum muriaticum Merck) löste ich in verschiedenen Verhältnissen auf, entweder in destillirtem Wasser oder in einer physiologischen Kochsalzlösung, oder am häufigsten direct in der Locke'schen Flüssigkeit, um in die Kranzarterien des Herzens keine andere Flüssigkeit einzuführen, als die Locke'sche Flüssigkeit. Was die Concentration des Cocains anbelangt, so gebrauchte ich zu meinen Versuchen folgende Lösungen: 1 : 10000 — 1 : 1000 — 1 : 100 — 1 : 10.

Die schwächste Lösung von Cocain, d. i. 1 : 10000, wirkt schon dann sichtbar auf das Herz des Kaninchens, sobald wir in die Gummicanüle, welche den Langendorff'schen Apparat mit dem Glasröhrchen vereinigt, das sich in der Aorta befindet, mittels der Pravatz'schen Spritze einen Strich, d. h. den zehnten Theil einer Grammspritze, von dieser Lösung hineinspritzten, somit $\frac{1}{100}$ mg des Cocains. Selbst unter Einwirkung von einer so winzig kleinen Dose von Cocain wird die Systole bereits um die Hälfte der ursprünglichen Höhe niedriger.

In dem Versuche, der im Protokoll als No. 978 eingetragen ist, betrug die Systole (aufgezeichnet auf dem Kymograph als eine Welle) 24 mm vor der Einspritzung des Cocains, nach dem Einspritzen von Cocain aber verminderte sie sich allmählich so, dass nach 10 Sec. die Systole 19 mm betragen hat, nach 19 Sec. nur 15 mm, nach 30 Sec. 13 mm, und nach 40 Sec. kaum 12 mm; durch die folgenden 20 Sec. erhielt sich die Systole auf derselben Stufe, wonach sie sich zu heben begann, so dass nach 60 Sec. vom Augenblicke der Einspritzung von Cocain die Welle 13 mm betrug, nach 80 Sec. 14 mm, nach 90 Sec. 15 mm, nach 100 Sec. 16 mm, nach 110 Sec. 17 mm, nach 120 Sec. 18 mm, nach 130 Sec. 19 mm, nach 140 Sec. 20 mm, nach 150 Sec. 21 mm, nach 160 Sec. 22 mm, nach 170 Sec. 23 mm, nach 180 Sec. 24 mm. — 40 Sec. hindurch wurde die Systole immer kleiner, und zwar um die Hälfte des ursprünglichen Standes, hierauf erhielt sie sich während 20 Sec. auf dieser Stufe, nachher wieder erhob sie sich in 120 Sec. bis zur anfänglichen Höhe. Die Dauer also, die nöthig war zur Erreichung der ursprünglichen Systole, war 3mal grösser als die Dauer des Kleinerwerdens der Systole bis auf's Minimum, und 6mal grösser als die Dauer der kleinsten Systolen. Im Allgemeinen währte die Periode des allmählichen Grösserwerdens der Systole 2mal so lange, wie die Periode der vorhergehenden Verminderung der Herzthätigkeit. Die Wirkung des Cocains dauerte 180 Sec., oder 3 Min. Die Zahl der Systolen erlitt

keine Veränderung während der ganzen Zeit, und zwar betrug sie 14 Schläge auf 20 Sec.

In einigen Fällen konnte man ausser der Verkleinerung der Systole eine Verlangsamung der Herzthätigkeit beobachten.

Und so betrug im folgenden Versuche die Höhe der Welle vor der Einspritzung des Cocains 35 mm, und die Zahl der Pulsschläge 15 in 20 Sec., nach dem Einspritzen aber verringerte sich die Höhe der Systole in der Zeit von 30 Sec. stufenweise bis auf 18 mm, d. h. fast um die Hälfte, während die Zahl der Pulsschläge bis auf 14 pro 20 Sec. sank. Auf der untersten Stufe erhielt sich die Höhe der Systole 20 Sec. lang, wonach sie sich langsam zu heben begann, natürlich in dem Maasse, als die Locke-sche Flüssigkeit das Cocain vom Herzen mehr und mehr ausspülte. Nach 100 Sec. kehrte die Herzthätigkeit zu dem Stande zurück, in welchem sie sich vor dem Einspritzen des Cocains befand, und zwar in Hinsicht darauf, was die Kraft der Systole und was die Zahl der Herzschläge anbelangt. Die Wirkung des Cocains dauerte also 150 Sec., d. h. $2\frac{1}{2}$ Min. — In einem anderen Versuche betrug die Höhe der Systole vor dem Einspritzen des Cocains 20 mm, nach der Einspritzung aber sank sie im Laufe von 10 Sec. auf 10 mm, also bis zur Hälfte; Systolen gab es auf 20 Sec. vor dem Einspritzen 28, nach dem Einspritzen hingegen 26. Die niedrigste Stufe der Welle hat sich 10 Sec. lang erhalten, nach 40 Sec. kehrte die Herzthätigkeit zum ursprünglichen Stande zurück: die Wirkung des Cocains dauerte somit $10 + 10 + 40 = 60$ Sec. lang, mithin 1 Minute.

Eine Dose von 0,05 mg Cocain oder $\frac{1}{2}$ g der 1:10000-Lösung wirkt deutlicher.

So z. B., während vor dem Einspritzen des Cocains die Höhe der Systole sich auf 26 mm belief, fiel dieselbe nach der Einspritzung schon nach 10 Sec. auf 15 mm herab, nach 20 Sec. auf 8 mm, worauf sie sich auf dieser niedrigsten Stufe 30 Sec. lang erhielt, um dann langsam sich wieder zu heben, so dass sie nach 50 Sec. vom Augenblick der Einspritzung 10 mm betragen, nach 60 Sec. 10 mm, nach 70 Sec. 11 mm, nach 80 Sec. 12 mm, nach 90 Sec. 12 mm, nach 100 Sec. 13 mm, nach 110 Sec. 13 mm, nach 120 Sec. 18 mm, nach 130 Sec. 20 mm, nach 140 Sec. 20 mm, nach 150 Sec. 21 mm, nach 160 Sec. 22 mm, nach 170 Sec. 23 mm, nach 180 Sec. 24 mm, nach 190 Sec. 25 mm, nach 200 Sec. 26 mm.

Die Zahl der Pulsschläge betrug in 20 Sec. vor dem Einspritzen des Cocains 12, hingegen nach der Einspritzung nur 10 Schläge auf 20 Sec. Die Systole wurde kleiner, beinahe um $\frac{1}{3}$ der ursprünglichen Höhe, innerhalb der ersten 20 Sec., da sie von 26 mm auf 8 mm herabsank; auf der untersten Stufe erhielt sie sich 30 Sec. lang, und erst langsam, weil im Laufe von 150 Sec., hat sie sich zur ursprünglichen Höhe erhoben, d. h. in einer 5mal längeren Zeit erholte sie sich, als das Maximum der Wirkung des Cocains dauerte.

Eine Dose von 0,1 mg Cocain, oder $\frac{1}{10}$ g der 1:1000-Lösung von Cocain, vermindert in einigen Secunden die Systole auf Null, und hebt die Herzthätigkeit auf 1 oder 2 Secunden auf; eine solche Dose wirkt also schon lähmend auf das Herz.

Beispiel: Vor dem Einspritzen des Cocains betrug die Systole 25 mm, nach dem Einspritzen von Cocain sank sie stufenweise, so dass jede folgende Systole von der vorhergehenden 1 oder 2 mm kleiner wurde. Nach 14, jedesmal kleineren, Systolen hörte nach 8 Sec. die Herzthätigkeit auf die Dauer von 2 Sec. auf, wonach sich die erste Systole von 5 mm einstellte, hierauf wurden die Systolen immer grösser und grösser, so dass nach 100 Sec. sie schon die Höhe von 22 mm, und nach 120 Sec. die ursprüngliche Höhe erreichten. Die Zahl der Pulsschläge belief sich vor der Ein-

spritzung des Cocains auf 32 in 10 Sec., und im Laufe von 6 Sec. nach dem Einspritzen war sie gleich Null; als aber das Herz aufs Neue zu schlagen begann, da wurde die Herzthätigkeit langsamer, und zwar gab es durchschnittlich 12 Pulsirungen in 10 Sec. Die zum Zurückbringen des Herzens zur anfänglichen Thätigkeit nöthige Frist erwies sich hiermit 60 mal grösser als die Dauer, in welcher die Lähmung des Herzens angehalten hat.

Die Dosis von 0,5 mg Cocain in einer Lösung von 1 : 1000 lähmt das Herz schnell auf die Dauer von 4—5 Secunden.

Und so z. B.: Sobald die Höhe der Systole 18 mm vor der Cocaineinspritzung betragen hat, fiel dieselbe im Laufe von 6 Sec. nach dem Einspritzen des Cocains auf Null herab und die Herzlähmung währte 5 Sec.; hiernach traten winzige, kaum $\frac{1}{2}$ mm betragende Systolen ein, die sich nach 20 Sec. auf 1 mm erhoben; nach 100 Sec. erreichten dieselben die Höhe von 6 mm, nach 200 Sec. die Höhe von 12 mm, und erst nach 300 Sec. erhoben sie sich zur ursprünglichen Höhe, d. h. 18 mm.

Das Zurückführen der Herzthätigkeit zur anfänglichen Kraft erforderte, im Vergleich zur Dauer der Herzlähmung, also 60 mal mehr Zeit. Was die Zahl der Herzschläge anbelangt, so hat vor dem Einspritzen des Cocains die Zahl 15 auf 10 Sec. betragen, nach dem Reactiviren der Herzthätigkeit erschienen kaum 5 Systolen auf 10 Sec., und hiernach stieg allmählich die Zahl der Pulse auf 15.

Eine Dosis von 1 mg Cocain, entweder in einer Lösung von 1 : 1000, oder aber in einer von 1 : 100, lähmt das Herz fast augenblicklich auf mehr weniger als 20 Sec. dauernde Zeit. Als Beispiel führe ich folgendes Experiment an:

Die Höhe der Systole betrug vor der Einspritzung 18 mm, und die Zahl des Pulses auf 10 Sec. 12. Knapp nach dem Einspritzen wurden zwei Systolen von ganz gleicher Höhe und in einem gleichen Tempo wahrnehmbar, hierauf eine etwas niedrigere Systole, und zwar 14 mm hoch, dann noch eine niedrigere, kaum 7 mm hoch; von diesem Augenblick aber, d. h. von der 4. Sec. seit der Einspritzung des Cocains, hörte das Herz auf, sich zusammenziehen. Die Lähmung währte, wie gesagt, 20 Sec. Nach diesem Zeitraum erschien die erste Spur von der Systole als ein $\frac{1}{2}$ mm hoher Strich auf dem Kymograph. Nach 6 Sec. zeigte sich eine zweite Systole, ebenfalls 0,5 mm, und nach späteren 6 Sec. eine Welle, 1 mm hoch — nach noch weiteren 6 Sec. wurde sie noch grösser, bis auf 3 mm. Von da an erschien die Systole in derselben Höhe (3 mm) 7 mal, mehr weniger alle 4 Sec. Hierauf wuchs die Systole auf 4 mm und erschien 10 mal je 3 Sec., dann betrug sie 5 mm. Im weiteren Verlaufe wuchs die Systole stufenweise so heran, dass sie nach späteren 104 Sec. 8 mm hoch wurde, und nachher, nach 17 Minuten, ihre anfängliche Höhe von 18 mm erreichte.

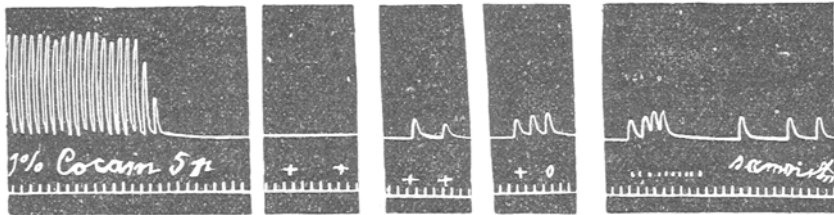
Die Zahl der Systolen in je 10 Sec. betrug anfangs, nach dem Aufhören der Herzlähmung, kaum 2 Schläge, hiernach aber vergrösserte sich die Zahl der Pulse so, dass nach 30 Sec. 3 Pulsschläge waren, nach 60 Sec. 4, nach 180 Sec., d. h. damals, wie die Systole 8 mm gleich wurde, waren schon 14 Schläge in 10 Sec., also um 2 Schläge mehr als vor dem Einspritzen des Cocains. Damit das Herz nach der Lähmung durch das Cocain zu seiner ursprünglichen Energie zurückkehren sollte, bedurfte man einen Zeitraum von 10 Min. — ergo 30 mal so viel, wie die 20 Sec. dauernde Herzlähmung.

Die Dose von 5 mg Cocain hemmt die Herzthätigkeit durchschnittlich auf die Dauer von 3 Minuten. Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Die Höhe der Systole vor dem Einspritzen des Cocains 16 mm, Pulsschläge in 10 Sec. 14. Unmittelbar nach der Einspritzung des Cocains erschienen nur noch drei

Pulsschläge, und zwar der erste Pulsschlag in 15 mm betragender Systole, der zweite in einer 12 mm hohen, und der dritte in einer 5 mm hohen, wonach ein Anhalten der Herzthätigkeit in der Diastole eintrat durch 190 Sec., d. h. durch 3 Min. und 10 Sec. Nach dieser Frist erschien die erste Systole in einer 2 mm hohen Welle, darauf nach 18 Sec. eine zweite 2 mm hohe Systole, nach 10 Sec. wiederum eine so hohe Welle, wonach alle 4 Sec. 5 Systolen, gleichfalls 2 mm hoch. Von da an vergrößert sich stufenweise die Systole, wobei bigemine und trigemine Pulsschläge von gleichförmigen oder ungleichförmigen Wellen auftraten. Die Zahl der Pulse betrug auf 10 Sec. durchschnittlich 6. Die Zeit, welche von der ersten Systole nach der Herzlähmung bis zu dem Augenblick verfloß, in welchem das Herz ebenso energisch wie vor dem Einspritzen schlug, hat gegen 15 Minuten gedauert.

In einem anderen Versuche (wie Abb. 1 zeigt) betrug die Systole vor der Einspritzung des Cocains 18 mm, die Zahl der Herzschläge aber auf 10 Sec. 11. Nach dem Einspritzen von 5 mg Cocain folgte eine totale Herzlähmung. In Hinsicht darauf, dass dasselbe Herz nach dem Einspritzen einer kleineren Dose, und zwar 4 mg Cocain, einer Lähmung auf die Dauer von 3 Minuten erlag, nachher im Laufe von 5 Minuten ihre anfängliche Energie in Bezug auf die Contractionsstärke wiedergewann, so unter-



Die Abbildung stellt eine Curvenlinie der Systolen eines isolierten Kaninchenherzens, vor und nach dem Einspritzen von 5 mg Cocain (in einer $\frac{1}{100}$ -Lösung), dar, ebenso das Resultat der Reizung eines mit dieser Dosis Cocain gelähmten Herzens mittelst eines stabilen Stromes, gleichfalls das Eintreten der ersten selbständigen Systolen. Die Zeichen + und die senkrechten Striche bezeichnen den Augenblick des Reizens des Herzens. Die untere Linie zeigt die Sekunden an. Die Lücken der Curven betragen je 10 Sekunden. Die Unempfindlichkeit des Herzens auf den Strom dauerte 42 Sekunden. „samoistn“ bedeutet selbständige Herzcontractionen, „+“ bedeutet continuirliche Galvanisation des Herzens durch 4 Sekunden, in welchen 3 Herzcontractionen erschienen sind. Vor dem Auftreten der selbständigen Herzcontractionen und nach 4 Systolen in Folge von vier momentanen elektrischen Reizungen ist refractäres Stadium eingetreten, in welchem sechs momentane Reizungen keine Herzcontraction herbeigeführt haben.

liegt es keinem Zweifel, dass, wenn ich den elektrischen Strom (und zwar einen stabilen von 10 M.-A., 6 Volt) auf's Herz nicht angewandt hätte, um sich nämlich zu überzeugen, ob das Herz auf den elektrischen Strom reagirt, so hätte die Herzlähmung noch wenigstens etwa 3 Minuten gedauert, der elektrische Strom aber regte das Herz zur selbständigen Thätigkeit bedeutend früher an, nämlich nach 1 Minute und 34 Sekunden.

Die Dosis von 10 mg Cocain in einer 1:100- oder 1:10-Lösung bewirkt ein sofortiges Einstellen der Herzthätigkeit in einer Diastole auf die Dauer von mehr oder weniger als 5 Minuten.

So hat z. B. vor dem Einspritzen des Cocains die Systole 17 mm betragen, die Zahl der Pulsschläge auf 10 Sec. 12. Während des Einspritzens von Cocain senkte sich die erste Systole auf 13 mm, die zweite auf 6 mm, die dritte Systole aber (als die Einspritzung zu Ende war) bis auf 0,5 mm, wonach das Herz in einer Diastole zu schlagen aufhörte. Die erste Spur von einer Systole erschien erst nach 5 Min. Stufenweise heben sich dann die Systolen.

Eine Dose von 50 mg Cocain in einer 10proc. Lösung lähmt das Herz augenblicklich in einer Diastole auf die Dauer von zehn oder mehr Minuten, wonach die Herzbewegungen allmählich zur anfänglichen Energie zurückkehren.

Die Dose von 100 mg Cocain in derselben 10proc. Lösung hebt die Herzbewegung plötzlich auf die Dauer von einer halben Stunde, oder sogar noch länger, auf.

Nach Verlauf dieser Frist beginnt das Herz anfangs sehr schwach, späterhin nach und nach stärker zu schlagen und können die Systolen ihre ursprüngliche Höhe nach sehr langer Dauer, nach einer halben Stunde oder erst nach einigen Stunden, wiedererreichen.

Aus meinen, auf eine grosse Scala und noch zu einem anderen Zwecke durchgeführten, Versuchen geht hervor: dass das Cocain durch eine verschieden lang dauernde Zeit, abhängig von der Grösse der Dose, die Herzbewegungen schwächt oder einstellt. Kleine (in einer Lösung 1:10000) 0,01—0,1 mg betragende und in die Kranzarterien eingebrachte Dosen von Cocain vermindern die Energie der Systolen und verlangsamen den Rhythmus der Herzschläge. Mittlere Dosen von 0,1—1 mg Cocain (in einer Lösung 1:1000) halten die Herzbewegungen auf, und zwar in Diastole auf die Zeit von einigen oder etlichen zehn Secunden. Grosse Dosen von 1—10 mg (in der Lösung 1:100) stellen die Herzbewegungen in Diastole auf einige Minuten ein. Ganz grosse Dosen von 10—100 mg (in einer Lösung 1:10) halten die Herzthätigkeit durch einige oder etliche zehn Minuten, ja sogar durch eine halbe Stunde und darüber, auf.

Wovon hängt nun diese Wirkung des Cocains ab? Hängt das Einstellen der Herzbewegungen von der Lähmung der Nerven ab, oder vielmehr von der Lähmung der Muskeln? Falls das Einstellen der Herzbewegungen von der Nervenlähmung abhängig ist, hat diese Lähmung einen Bezug auf die motorischen Nerven oder eigentlich auf die sensiblen?

Ausgehend von der Voraussetzung, dass das Cocain hauptsächlich auf die Endverzweigungen der sensiblen Nerven seine Wirkung ausübt, und zugleich berücksichtigend die Resultate der histologischen Untersuchungen Dogiel's und Anderer, welche das Vorhandensein einer Menge von Endverzweigungen der sensiblen Nerven im Herzen andeuten, antworte ich auf die aufgestellten Fragen mit voller Bestimmtheit, dass das Cocain im Herzen vor Allem auf die Endverzweigungen der sensiblen Nerven lähmend wirkt.

Für diese Behauptung spricht die schon oben in der Einleitung erwähnte und von mir gemachte Erfahrung, dass nach dem Einpinseln eines gewissen Gebiets der Herzoberfläche eines blossgelegten Herzens der elektrische Strom gewöhnlich keine reflectorische Herzlähmung, meiner Ansicht nach, unter Erscheinungen von fibrillären Zuckungen (*Delirium cordis*) mit sich bringt.

Schwieriger jedoch ist es, auf die Frage zu antworten, ob wir mit der Voraussetzung, dass das Cocain die Endverzweigungen der sensiblen

Nerven lähmt, damit auch das Aufhören der automatischen Bewegungen des Herzens zu erklären im Stande sind.

Das Beispiel des Aufhörens der willkürlichen Bewegungen nach erfolgter Lähmung der sensiblen Nerven ist uns wohl bekannt.

Bekanntlich haben Sherrington, Hering und Andere eine motorische Lähmung bei den Thieren durch Durchschneiden vieler hinterer Rückenmarkswurzeln hervorgerufen. Diese Lähmung, die auf diese Weise durch Vernichten der sensiblen Nerven, also der centripetalen Bahnen, entstanden ist, wurde centripetale Lähmung benannt.

Die Lähmung dieser Art erklären wir uns durch die Annahme, dass jede willkürliche Bewegung vermittelt des gleichzeitigen Mitwirkens der motorischen und der sensiblen Impulse vor sich geht, und dass die sensiblen Impulse jede Bewegung auf reflectorischem Wege coordiniren, durch Aussenden entsprechender reflectorischer Impulse nicht nur zu den Muskeln, die als Agonisten bezeichnet werden, sondern auch zu den Antagonisten, um in ihnen einen entsprechenden Tonus aufrecht zu erhalten.

In Fällen, wo das Empfinden durch das Durchschneiden vieler hinterer Rückenmarkswurzeln gänzlich gelähmt ist, da kann nicht nur kein Reflex entstehen, weil der Reflexbogen in den sensiblen Nerven unterbrochen wurde, sondern man kann auch keine beabsichtigte willkürliche Bewegung ausführen, trotzdem die motorischen Bahnen und die Muskeln gesund geblieben sind. Dies geschieht deshalb, weil zu den psychomotorischen Centren in der Gehirnrinde, aus welchen der Wille die motorischen Impulse vermittelt der motorischen Nerven nach den Muskeln hin aussendet, gleichzeitig die sensiblen Impulse nicht anlangen, welche die beabsichtigte Bewegung zu coordiniren und von der gegenseitigen Lage der entsprechenden Glieder zu berichten hätten. Das psychomotorische Centrum also, sobald es des anregenden Einflusses der sensiblen Nerven entbehrt, kann nicht thätig sein, und die Glieder, auf welche der Wille zu wirken nicht im Stande ist, bezeichnen wir als motorisch gelähmt, obgleich in diesem Falle die motorischen Bahnen intact geblieben sind.

Demnach können wir analog zugeben, dass das Cocain, nachdem es die Endverzweigungen der Gefühlsnerven im Herzen unempfindlich gemacht hat, es nicht gestattet, den Impulsen von der Peripherie zum automatischen Centrum, welches sich im Herzen befindet, zu gelangen, wodurch dieses motorische Herzentrum, ähnlich wie das psychomotorische Centrum in der Gehirnrinde, aus Mangel an Impulsen zu wirken aufhört und das Herz seine Thätigkeit in Diastole einstellt.

Diesem Vergleiche kann man aber den Vorwurf machen, dass es zwischen der Thätigkeit des Willens und der Thätigkeit eines Automaten, wie es ein solcher das Herz selbst ist, einen Unterschied giebt. In Anbetracht dessen führe ich nun einige Beispiele des Einstellens der automotorischen Thätigkeit nach eingetretener Lähmung der sensiblen Endverzweigungen an.

van Ryberck hat an jungen Haifischen auf diese Weise Versuche angestellt, dass er sie in einem Glasgefäße unterbrachte, das mit Meer-

wasser gefüllt war, zu dem man eine entsprechende Quantität Cocain hinzusetzte. Solange wenigstens ein kleiner Theil der Oberfläche des Haifisches, z. B. ein Theil des Maules, der unempfindlich machenden Wirkung des Cocains nicht erlag, solange ging der Athmungsprocess ziemlich gut vor sich; im Augenblick aber, als die ganze Oberfläche des Haifisches mit der Cocainlösung in Berührung kam und unempfindlich wurde, da hörte das Athmen gänzlich auf. Auf Grund derartiger Versuche gelangte v. Rynberek zum Schlusse, dass die automatische Thätigkeit, die man das Athmen nennt, eine Reflexthätigkeit ist, und zwar hervorgerufen durch die Wirkung der sensiblen Impulse von der Haut und Schleimhaut des Rachens, der Nase usw. aus.

Die automatische Thätigkeit der Meduse wird ebenfalls als ein Reflex betrachtet, welcher nach dem Unempfindlichmachen mittelst des Cocains oder nach dem Durchschneiden der sensiblen Nerven sich einstellt (Bethe).

Als ich über den Mechanismus der automatischen Thätigkeit des Herzens nachdachte, neigte ich mich schon seit langem zur Voraussetzung hin, dass die automatische Thätigkeit des Herzens ein Reflex ist, welcher durch die Reizung der Endverzweigungen der sensiblen Nerven erfolgt, jedenfalls doch durch Reizung der centripetalen Nerven im Herzen und durch Uebertragung dieses Impulses auf die motorischen Ganglien, welche sich im Herzen befinden, entsteht, woher der letzte Impuls zur Contraction der Muskeln des Herzens ausgeht. Der Reflexbogen also, welcher die automatische Thätigkeit aufrecht hält, setzt sich wenigstens aus zwei Neuronen zusammen, und zwar aus einem Perceptionsneuron, oder anders gesagt, aus einem Neuron, der die aufs Herz wirkenden Impulse aufnimmt (also aus einem Neuron, den wir als sensiblen Neuron bezeichnen mögen) und aus einem motorischen Neuron.

Mit Rücksicht auf das harmonische Functioniren der Vorkammern und der Kammern müssen wir die Voraussetzung machen, dass in diesen Reflexbogen das Coordinationscentrum eingeschaltet ist. Mithin muss der Reflexbogen aus drei Neuronen bestehen. Wenn wir berücksichtigen, dass diese Neuronen mit den Nerven, welche bis zum Herz reichen, d. h. mit den „Nervi vagi“ und „sympathici“ im Zusammenhange stehen, da können wir die gegenseitige Beziehung der Neuronen des Herzens zu einander als analog zu dem Bau und dem Functioniren eines Segments des Rückenmarks betrachten. Besonders muss ich betonen, dass der „Nervus depressor cordis“, durch Cyon mit dem Namen „Liebesnerv“ betraut, meiner Ansicht nach, an dem Reflexe, von welchem der Automatismus des Herzens abhängt, keinen Antheil nimmt, obgleich dieser Nerv ein centripetaler ist, obwohl er die vom Herzen ausgehenden Impulse bis zum verlängerten Rückenmarke leitet, obwohl er mit Recht zu den sensiblen Nerven mit eingerechnet werden kann und zahlreiche sensible Endverzweigungen besitzt. Dieser Nerv als extracardialer vermittelt statt dessen die Reflexe des verlängerten Rückenmarks von Seiten des vasomotorischen Centrums und zwar von den sogenannten Vasodilatoren aus. Die Endverzweigungen der Nerven, welche bei dem Automatismus des Herzens vermitteln, gehören zu den Ganglien und

liegen intracardial; weil sie aber die Impulse percipiren, so können wir sie als sensible Ganglien und ihre percipirenden Endverzweigungen als sensible Endverzweigungen bezeichnen. Wiewohl auf diese sensiblen Endverzweigungen beständig äussere oder innere (physische und chemische) Einflüsse einwirken, so erfolgt doch durch die Summation der Reize eine rhythmische Entladung der Impulse, wodurch der Rhythmus der Herzthätigkeit erhalten wird.

Huldigend dieser neurogenen Theorie können wir nun leicht erklären, weshalb unter dem Einflusse kleiner Dosen von Cocain die Bewegungen des Herzens schwächer werden, unter der Wirkung grösserer Dosen aber gänzlich aufhören. Die Erregbarkeit der sensiblen Nerven im Herzen wird also vermindert durch die Wirkung schwacher Dosen von Cocain, die Systole als Reflex erfolgt deshalb schwieriger, daraus wieder entsteht das Sinken der Energie der Systolen und die Verlangsamung der Herzthätigkeit; hingegen grössere Dosen Cocains, da sie eine völlige Lähmung der Endverzweigungen der sensiblen Nerven mit sich bringen, machen das Eintreten des erwähnten Reflexes, dessen Ausdruck die Systole ist, unmöglich; es erfolgt also eine Unterbrechung der Herzthätigkeit oder eine Herzlähmung. In Anbetracht aber dessen, dass in diesem Falle von einer Lähmung der motorischen Nerven oder der Muskeln keine Rede ist und dass wir eigentlich mit einer Lähmung der sensiblen oder centripetalen Nerven zu thun haben, müssen wir die Unterbrechung der Herzthätigkeit als eine centripetale Lähmung betrachten.

Wenn diese Erklärung der Unterbrechung der Herzthätigkeit unter dem Einflusse grösserer Dosen des Cocains richtig ist, d. h. wenn das Cocain in gewissen Dosen nur auf die sensiblen (centripetalen) Nerven lähmend wirkt, so müssen die Impulse, welche direct auf die motorischen Nerven oder auf die Herzmuskeln einwirken können, eine Systole oder wenigstens eine Contraction dieser Muskelfasern, welche man unmittelbar erregen kann, hervorrufen.

In erster Linie war also festzustellen, ob man das Herz, das unter Einwirkung einer gewissen Dose von Cocain zu schlagen aufgehört hat, mittelst des elektrischen Stromes zu erregen im Stande ist.

Derartige Versuche führte ich auf eine grosse Scala durch und zwar mit Hilfe eines stabilen, wie auch eines unterbrochenen Stromes. In Fällen, in welchen ich kleine Dosen des Cocains gebrauchte, welche ein Vermindern der Energie der Systolen und ein Verlangsamen der Herzthätigkeit bewirkten, hat der elektrische Strom eine starke Systole nach jeder Reizung hervorgerufen, sobald nur der Strom genügend stark war. In Fällen, wo unter dem Einflusse mittlerer Dosen von Cocain die Herzbewegungen aufhörten, dort hat der elektrische Strom gleichfalls nach jeder Reizung eine Systole hervorgebracht; die Kraft der Systole war um so kleiner, je grösser die Dose des Cocains war. Hingegen in Fällen, in denen ich eine grosse oder sehr grosse Dose Cocain anwandte, da zeigte sich das Herz ganz unerregbar auf den elektrischen Strom und zwar durch eine um so längere Zeit, je grösser die Dose des Cocains war. Jedoch in dem Maasse, in welchem die Ringer'sche

Flüssigkeit aus dem Herzmuskel das Cocain ausspülte, erschien stets der Augenblick, in welchem schon der elektrische Strom das Herz zu einer Systole zu erregen im Stande war, und häufig um vieles früher, als die selbstständigen Systolen erschienen.

Die durchgeführten Versuche berechtigen mich zu folgenden Schlüssen:

1. Kleine Dosen von Cocain (0,01—0,1 mg) in die Kranzarterien des Herzens eingeführt, vermindern die Erregbarkeit der Endverzweigungen der percipirenden oder der sensiblen Nerven — jedenfalls der centripetalen Nerven, wodurch sie ein Verkleinern der Energie der Systolen und ein Verlangsamten des Rhythmus der Herzthätigkeit herbeiführen; auf den elektrischen Strom reagirt diesfalls das Herz mit einer energischen Systole.

2. Mittlere Dosen von Cocain (0,1—1 mg) lähmen die Endverzweigungen der percipirenden, sensiblen (centripetalen) Nerven und verursachen ein Aufhören der Herzthätigkeit, welche Lähmung man als **centripetale Lähmung** bezeichnen kann. Auf den elektrischen Strom reagirt das Herz mit einer mittleren Systole.

3. Grosse Dosen von Cocain (1—10 mg) lähmen nicht nur die Endverzweigungen der centripetalen Nerven, den ganzen (percipirenden) sensiblen Neuron, sondern lähmen auch den coordinirenden und den motorischen Neuron; auf den elektrischen Strom reagirt das Herz nur mit einer sehr schwachen Systole oder reagirt auf eine kurze Zeit überhaupt nicht.

4. Ganz grosse Dosen von Cocain (10—100 mg) paralysiren nicht nur alle drei Neuronen des Reflexbogens, sondern auch den Herzmuskel. Auf den elektrischen Strom reagirt das Herz gar nicht.

Mit Rücksicht darauf, dass die Resultate meiner Untersuchungen zu Gunsten der neurogenen Theorie sprechen, welche den Automatismus des Herzens aufklärt, habe ich es mir vorgenommen, im zweiten Theile dieser meiner Arbeit, den Einfluss verschiedener Mittel, wie z. B. des Adrenalin, Coffein, Strychnin u. s. w. auf das Herz, das sich in einem verschiedenen Stadium der Lähmung durch das Cocain befindet, zu erforschen; nichts desto weniger entschloss ich mich auch mit der Frage, ob die myogene Theorie des Automatismus des Herzens, heute fast allgemein anerkannt, richtig ist, eingehend zu befassen.