

**Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des  
Pneumotoxins auf den Kreislauf, insbesondere  
auf das Herz.**

Von

**Junkichi Sogen.**

(宗玄順吉)

(*Aus der medizinischen Klinik von Prof. T. Kato, Universität  
zu Sendai.*)

---

	Seite
Kap. I. Einleitung ... ..	288
Kap. II. Pneumotoxin und seine Darstellungsmethode... ..	290
Kap. III. Die Wirkung von Pneumotoxin auf das isolierte Krötenherz ...	293
Kap. IV. Die Beziehungen einiger Alkaloide zur pharmakologischen Wirkung von Pneumotoxin ... ..	300
Kap. V. Das Verhalten des Kampfers gegen Pneumotoxin ... ..	308
Kap. VI. Die Wirkung von Pneumotoxin auf die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels ... ..	313
Kap. VII. Versuche am Froschherzen in situ ... ..	317
Kap. VIII. Versuche am Säugetierherzen ... ..	319
Kap. IX. Die physiologische Analyse der Herzwirkung von Pneumotoxin	321
Kap. X. Die Wirkungen des Pneumotoxins auf den Blutdruck und die Gefäße ... ..	324
Kap. XI. Über das Verhalten des Adrenalins gegen Pneumotoxin ... ..	331
Kap. XII. Kritische Beobachtungen über den Herztod infolge Pneumotoxins	332
Kap. XIII. Zusammenfassung ... ..	335

### Kap. I. Einleitung.

Man begegnet im Verlauf akuter Infektionskrankheiten häufig einem Versagen des Kreislaufes und bezeichnet diese Zustände mit „Herzschwäche.“ Diese Zirkulationsstörung ist charakterisiert durch kleinen, frequenten, oft auch irregulären Puls, Blässe und mitunter auch durch Cyanose. Eine Reihe dieser Symptome sind aber eine direkte Folge des Fiebers, vor allem die beschleunigte Herzaktion und eine andere Reihe von Symptomen sind als echter Herzschwächezustand aufzufassen, und man nimmt an, dass diese Symptome auf einer für die Infektion spezifischen toxischen Beeinflussung des Herzens oder Gefäßsystems und Schädigung ihrer Funktionen beruhen.

Romberg<sup>1)</sup> und seine Mitarbeiter haben hervorgehoben, dass die im Gefolge von Infektionskrankheiten entstehenden Kreislaufstörungen dem Bilde der vasomotorischen Lähmung gleichen. Bei experimentellen Infektionen mit Pneumonie- und Diphtheriebakterien sowie mit *Pyocyaneus* konnten sie nachweisen, dass jedenfalls während einer langen Periode fortschreitender Blutdrucksenkung nicht Herzschiidigung, sondern Gefäßlähmung die Hauptschuld an der Kreislaufstörung trägt, und es machte sich auch sofort das Bestreben geltend, die Behandlung dieser Zirkulationsstörungen nach rationellen Grundsätzen zu gestalten. Das Gleiche liess sich für die experimentelle septische Peritonitis nachweisen (Romberg u. Heinecke<sup>2)</sup>). Pässler<sup>3)</sup> hat an infizierten Tieren die Wirksamkeit verschiedener Herz- und Vasomotormittel in den Endstadien der Toxinvergiftung geprüft. Er hat Kaninchen, welche mit *Pyocyaneus*, Diphtheriebazillen oder Pneumokokken infiziert waren und zu kollabieren begannen, verschiedene, auch beim Menschen gebräuchliche Arzneimittel (Digitalis, Kampfer, Coffein) gegeben und gesehen, dass diejenigen den sinkenden Blutdruck am besten erhöhten, welche die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums steigern. Das stimmte also vollkommen überein mit dem Ergebnis der Tierversuche, welche gezeigt hatten, dass am Ende einer sehr schweren Infektion mit den oben genannten Mikroorganismen das Versagen des Kreislaufs auf Lähmung des vasomotorischen Zentrums beruht.

Steyskal<sup>4)</sup> behauptet auf Grund des gemessenen Vorhofsdrucks, dass es sich bei Kreislaufstörung nicht, wie Romberg und seine

Mitarbeiter schliessen, um eine durch Lähmung des Vasomotorensystems bedingte sekundäre Schwäche des Herzens handelt, sondern in erster Linie die direkte Herzschädigung hierbei berücksichtigt werden muss. Die Vasomotorenlähmung schädigt das Herz nicht in der Weise, dass es zu wenig mit Blut gespeist wird, sondern die Lähmung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata, welche nach Romberg die einzige oder wenigstens die massgebende Ursache der Schädigung des Kreislaufes bei Infektionskrankheiten ist, ruft beim Herzen, wie seine Versuche der Durchschneidung der Medulla oblongata beweisen, direkt eine Herzerweiterung mit vermehrter Blutfüllung hervor. Speziell für die experimentelle Diphtherievergiftung ist es von ihm nachgewiesen, dass eine fortschreitende direkte Herzlähmung im Verlauf der zentralen Gefässlähmung der Kreislaufschwäche vorangeht.

Beim Menschen stellte Schwarz<sup>5)</sup> ziemlich wertvolle Beobachtungen an. Er nahm an, dass bei Infektionskrankheiten in dem ersten Stadium der Kreislaufstörung vorwiegend das Herz leidet und es sich hierbei nicht um eine Gefässlähmung handelt. Nach ihm bleibt der arterielle Druck bei einem kleinen und wenig vollen Puls unverändert; das spricht für direkte Herzschädigung. Nur bei der schweren Form der Kreislaufstörung sehen die Kranken blass und verfallen aus, der Puls ist sehr klein, sehr weich und beschleunigt, der arterielle Druck stark gesunken, was für Gefässlähmung spricht. Er neigte daher zu der Ansicht, die heilende Einwirkung der Arzneimittel in erster Linie in einer Kräftigung des Herzens zu erblicken.

Dagegen hat Ortner<sup>6)</sup> in seiner Studie über das Verhalten der Kreislauforgane bei akuten Infektionskrankheiten die Ansicht vertreten, dass beim Typhus und bei anderen akuten Infektionskrankheiten eine funktionelle Schädigung der peripheren (der oberflächlichen sowie der tiefen) Vasomotoren die primäre Kreislaufstörung ist und dass erst später eine Schädigung des Herzmuskels eintritt, nachdem dieser vorher selbst längere Zeit hindurch die Erschlaffung des peripheren Gefässsystems durch erhöhte Leistung kompensiert hat. Er hat also den Exitus letalis bei akuten Infektionskrankheiten nicht als reinen Vasomotorentod aufgefasst, sondern als Vasomotoren- und Herztod.

Mit der Versuchsmethode, der sich Pässler und Schwarz bedient haben, kann man m.E. das Wesen der Zirkulationsstörung nicht gründlich klären; es liegt auf der Hand, dass die Deutung

solcher Versuche derzeit noch grossen Schwierigkeiten begegnet, weil man einerseits den pathologischen Zustand, auf den die Mittel einwirken sollen, noch nicht genügend analysiert hat, und weil andererseits den meisten Vasomotorenmitteln auch eine mehr oder weniger deutliche Wirkung auf das Herz eignet, ebenso aber auch den Herzmitteln Wirkungen auf die Gefässe nicht fehlen. Wir haben in den Romberg'schen und Steyskal'schen Arbeiten zwei schwache Punkte gefunden. Erstens berücksichtigten sie die pharmakologische Spezifität der Bakterientoxine nicht und erklärten hauptsächlich durch Experimente mit dem Diphtherietoxin das Wesen der Zirkulationsstörung aller Infektionskrankheiten. Zweitens können wir aus ihrer Arbeits- und Blutdruckmethode die Toxinwirkung auf Herz und Gefässe nicht genau erkennen.

Ich<sup>7)</sup> habe schon nachgewiesen, dass das Typhustoxin durch Reizung des hemmenden Apparates eine Pulsverlangsamung oder den diastolischen Stillstand des Herzens hervorruft, während das Ruhrtoxin die Herzbewegung nicht schädigen kann. Von grossem Interesse schien es mir zu sein, hier weiter die Wirkung des Pneumotoxins auf das Herz gründlich zu erforschen, erstens um die Frage zu klären, ob die einzelnen Bakterientoxine verschiedene Angriffspunkte im Herzen haben, andererseits um Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob für die pneumonische Kreislaufschwäche die Herzschädigung primär verantwortlich ist oder ob derselben eine mehr sekundäre, nebensächliche Bedeutung zukommt. Von diesem Standpunkt aus habe ich mittelst der den Vorschriften moderner pharmakologischer Untersuchung entsprechenden Methodik die vorliegende Arbeit in Angriff genommen, die Wirkung des Pneumotoxins gründlich zu beobachten.

## **Kap. II. Pneumotoxin und seine Darstellungsmethode.**

Seitdem von Lusatello die pyogene Wirkung abgetöteter Pneumokokken nachgewiesen worden, sind zahlreiche Versuche zur Gewinnung und Darstellung spezifischer Giftstoffe dieser Bakterien von verschiedenen Autoren unternommen worden. Bonardi hat aus Bouillonkulturen des Pneumococcus ein giftiges Alkaloid, Foâ und Carbone ein globulinähnliches Gift dargestellt. Durch Filtrate von Pneumokokkenkulturen vermochten G. u. F. Klemperer<sup>8)</sup> bei kleinen Kaninchen langdauerndes Fieber und durch grosse Dosen den

Tod der Tiere herbeizuführen. Durch Fällung mit Alkohol gewannen sie aus zweitägiger Bouillonkultur ein von ihnen als Pneumotoxin bezeichnetes Toxalbumin, mit dem sie ebenfalls Kaninchen zu töten vermochten. Pane<sup>9)</sup> erzielte dagegen mit alten, spontan abgestorbenen Kulturen durch Dosen von 2 Proz. zum Körpergewicht tödliche Wirkung. Durch Dialyse und spätere Einengung im luftverdünnten Raum bei 22°C oder durch Fällung mit Natriumphosphat und Calciumchlorid und weiter durch Behandlung mit 1 proz. Kalilauge gewannen Carnot und Fournier<sup>10)</sup> aus Pneumokokkenculturen ein Gift, welches Meerschweinchen in einer Dosis von 0,05 ccm tötete. Mennes<sup>11)</sup> konnte bei Kaninchen durch grosse Dosen filtrierter oder auf 60° erhitzter Pneumokokkenculturen Vergiftungserscheinungen und den Tod der Tiere herbeiführen. Die wesentlichsten Symptome der Giftwirkung bestanden in Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhoe; mitunter kam es an der Injektionsstelle auch zur Gangränbildung.

Auch im Tierkörper ist der Nachweis einer Bildung giftiger Stoffe im Verlauf der Pneumokokkeninfektion vielfach versucht worden. G. u. F. Klemperer vermochten mit Blutserum von infizierten Kaninchen in Dosen von 2 Proz. zum Körpergewicht junge Kaninchen zu töten. Nach F. Klemperer war das Filtrat des frischen Pleuraexsudates eines Hundes für andere Hunde giftig.

Radziewski<sup>12)</sup> hat die Anschauung vertreten, dass bei Pneumokokkenseptikämie (wie etwa bei anderen Infektionen) neben der Vermehrung stets ein rapider Zerfall der Bakterien einhergeht, und zwar wies er eine massenhafte Auflösung der Pneumokokken im subkutanen Gewebe des Kaninchenohres nach; er glaubte, dass in den durch die Auflösung der Pneumokokken frei werdenden Giften, die den Endotoxinen R. Pfeiffers entsprechen, die Ursache der schweren Krankheitserscheinungen und des Todes der Tiere zu suchen ist. Lindemann<sup>13)</sup> konnte aber bei seinen, mit demselben Ziel im Auge, ausgeführten Versuchen nur in vereinzelt Fällen eine reichliche Auflösung der Pneumokokken im infizierten Kaninchenohr nachweisen; er deutet auf die Möglichkeit hin, dass bei der Pneumokokkeninfektion ebenso wie bei anderen Septikämien relativ spezifische Gifte eine Rolle spielen, die sich erst durch den Kontakt der Bakterien mit dem Körpersaft einstellen.

Rosenow<sup>14)</sup> überliess virulente Pneumokokken der Autolyse in Kochsalzlösung; er fand die ausgelaugten Kokken wenig giftig,

dagegen vermochte er durch intravenöse Injektion des Abgusses Kaninchen zu töten. In einer weiteren Arbeit untersuchte derselbe Autor die Giftigkeit der in Kochsalzlösung und Serum enthaltenen Extrakte in verschiedenen Stadien der Autolyse bei intravenöser Injektion an Meerschweinchen und ihre Beziehungen zum Anaphylatoxin. Auch R. Cole<sup>16)</sup> untersuchte die Toxizität der in Kochsalzlösung und Galle enthaltenen Extrakte der autolysierten Pneumokokken und konnte durch intravenöse Injektion der Extrakte in Meerschweinchen den Tod unter dem Bild akuter Anaphylaxie herbeiführen. Er betrachtete es damit als bewiesen, dass Pneumokokken keine löslichen Giftstoffe bilden, und schrieb diese Erscheinung der Endotoxinwirkung zu.

Alle diese Versuche scheinen recht klar zu beweisen, dass die in Kochsalzlösung oder Bouillon enthaltenen Extrakte von Pneumokokken dieselben sind, die bei spontanen oder experimentellen Pneumokokkeninfektionen die schweren Allgemeinsymptome hervorrufen, und dass die Toxinwirkungen, die in tierischen Organismen die Pneumokokkeninfektion begleiten, vielmehr dem Endotoxin zuzuschreiben sind, das durch den steten Zerfall der Erreger während des Krankheitsprozesses an den lokalen Krankheitsherden und beim Eindringen in das Blut frei wird.

Ferner ist zu betonen, dass je virulenter die zur Giftgewinnung benutzten Kokkenarten, umso stärker die Wirksamkeit des Giftes ist, d.h. ein Parallelismus zwischen Virulenz und Toxizität besteht. Die Virulenz der Pneumokokken ist aber, wie bekannt, nach den Stämmen sehr verschieden. Am virulentesten erweisen sich diejenigen Kokken, die aus lokalen Krankheitsherden frisch gezüchtet worden sind. Ich benutzte bei all meinen Versuchen einen Stamm von Pneumokokken, die von mir aus dem Sputum von Pneumoniepatienten frisch kultiviert worden waren und durch fortgesetzte Mausleitung eine so hohe Virulenz erlangt hatten, dass  $\frac{1}{5}$  ccm Bouillonkultur binnen 24 Stunden eine Maus töten konnte. Ich gab diesem Stamme den Namen „Stamm A.“ Die Kokken vom Stamm A gehören morphologisch und dem Kulturbefund nach zu den typischen Pneumokokken von Fränkel. Sie zerfallen in Kochsalzlösung und sind leicht löslich in Galle.

In Bouillon, die auf Lackmuspapier schwach alkalisch reagiert, tritt nach 11 bis 24 Stunden mittelstarke Trübung auf. Nach 5 tägiger Aufbewahrung im Brutschrank wurde sie von mir als „Toxin

II“ benutzt. 1 ccm 24 stündiger Bouillonkultur enthalten 250,000,-000–270,000,000 Kokken.

„Pneumotoxin I,“ die Extrakte in Kochsalzlösung, wird von mir folgendermassen dargestellt. Die 24 stündigen Schrägagarkulturen werden mit 1 ccm 0,85-proz. NaCl-Lösung pro 1 Agar abgeschwemmt, diese Aufschwemmung 48 Stunden lang in den Brutschrank, dann 48 Stunden lang in den Eisschrank aufgenommen und danach scharf zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit wird abgenommen und als Toxin I benutzt. Freilich muss man dabei einen solchen Agarnährboden auswählen, der eine möglichst geringe Menge von Kondenswasser enthält. Nach 48 Stunden langem Stehen der Aufschwemmung im Brutschrank ist der Bakterienleib nach Gram schon nicht mehr gefärbt und in der Aufschwemmung, die 48 Stunden lang im Eisschrank aufbewahrt worden ist, können wir Kokkenleiber nur ganz spärlich mikroskopisch nachweisen. Es gelang mir nicht, diese überlebenden Bakterien auf Blutagar zu züchten.

Weil die Virulenz des Pneumokokkus mit der Zeit abnimmt, so muss man durch fortgesetzte Tierpassagen für die Virulenzhaltung sorgen. In meinen Versuchen benutzte ich hauptsächlich Pneumotoxin I. Bei Anwendung von Toxin II bedarf es immer eines strengen Kontrollversuchs, da es gewisse Mengen von Pepton und Fleischwasser enthält.

### **Kap. III. Die Wirkung von Pneumotoxin auf das isolierte Herz der Kröte.**

Zuerst habe ich Versuche angestellt, in denen ich Pneumotoxin auf das isolierte Krötenherz einwirken liess. Ich bediente mich dabei der Versuchsanordnung von Straub<sup>16)</sup>, modifiziert von Prof. Yagi. Es wird in den Venensinus des Krötenherzens durch die Grossvene eine Glaskanüle, die am unteren Ende mit einem breiten Glaszylinder versehen ist, und in die Aorta eine andere Glaskanüle eingebunden. Alle anderen Gefässe werden unterbunden, oberhalb der Unterbindungsstelle wird dann durchschnitten; das isolierte Herz wird durch die Kanüle mit Ringer-Lösung gründlich ausgewaschen, bis alles Blut entfernt ist, dann wird die Herzhöhle von neuem mit einer bei allen einzelnen Versuchen stets gleichen Menge (15 ccm) von Ringer-Lösung gefüllt. Die Herzspitze wird mit einem Schreibhebel verbunden, der die Herzkontraktionen auf eine berusste Trommel überträgt. Nachdem unter dem Einfluss der Ringer-Lösung die

Kontraktionsverhältnisse des normalen Herzmuskels festgestellt sind, wird die zu untersuchende Flüssigkeit, in meinen Versuchen also das Pneumotoxin, hinzugesetzt. Benutzt wurden zu diesem Versuche ausschliesslich die Herzen gesunder, normaler Kröten. Unter solchen Bedingungen kann das isolierte Herz ca. 7 Stunden lang, sogar oft 12 Stunden lang seine regelmässige, kräftige Bewegung forterhalten.

Wenn man Pneumotoxin I auf das sich regelmässig bewegende Herz einwirken lässt, so tritt zuerst eine Beschleunigung des Herzschlags mit Zunahme von Kontraktionsenergie auf. Bald darauf aber wird der Herzschlag immer langsamer und in der lang dauernden Diastole schlaffer und stärker ausgedehnt als normal; die Systolen werden immer unvollkommener, schliesslich erfolgt völliger Stillstand in der Diastole. Die Dauer des Beschleunigungsstadiums ist je nach der Menge des einwirkenden Toxins verschieden; bei kleiner Menge von Toxin ist sie relativ lang und geht ganz allmählich in das Verlangsamungsstadium über; es bedarf ziemlich langer Zeit, um den Stillstand herbeizuführen. Bei mittelgrosser Menge von Toxin wird das Beschleunigungsstadium bedeutend kürzer und Pulsverlangsamung oder Stillstand tritt relativ frühzeitig auf. Bei grosser Menge von Toxin aber kommt das Herz allzu rasch zum Stillstand, dabei fehlt sehr häufig die Beschleunigungserscheinung.

Im Verlangsamungsstadium wird, wie schon hervorgehoben wurde, die Kontraktion der Herzkammer mit der Zeit unvollkommen und die Diastole wird verlängert. Auf zwei Vorhofskontraktionen kommt oft nur eine Kammerkontraktion, oder die Kammerkontraktionen werden durch kurzdauernden Stillstand unterbrochen. Ab und zu begegnen wir dem Bilde einer sog. Gruppenbildung: der kurzdauernde Stillstand und die normalen Kontraktionen wechseln einander ab, oder der diastolische Stillstand wird durch mehr oder weniger frequente Pulse unterbrochen. In jedem Falle wird der diastolische Stillstand allmählich verlängert, und schliesslich tritt das Herz in dauernden Stillstand. Freilich gibt es auch viele Fälle, in denen das Herz ohne Gruppenbildung allmählich in dauernden Stillstand übergeht. In anderen Fällen wird der scheinbar dauernde Stillstand durch einige spontane Pulse plötzlich unterbrochen, wenn auch das Herz dann abermals in den Stillstand zurückgeht.

Das Pulsvolum ist im Anfangsstadium meistens etwas gesteigert, aber es kehrt alsbald zur Norm zurück und bleibt während gewisser Zeit normal. Im Endstadium wird es, mit der Pulsverlangsamung

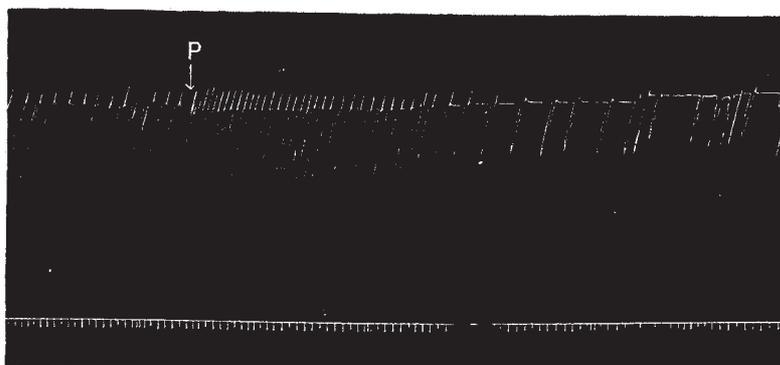
gleichlaufend, fortdauernd herabgesetzt und zeigt direkt vor dem Stillstand eine bedeutende Herabsetzung.

Versuchsbeispiel I (Fig. 1). 26. VII. 19.

Normales Herz. Zimmertemperatur 27°C. Ringer-Gehalt 15 ccm.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
11 <sup>h</sup> 10'	30	1,5 cm	Regelmässig.
11 <sup>h</sup> 13'	30	1,5	
11 <sup>h</sup> 14'			0,5 ccm Pneumotoxin zugesetzt.
direkt nach	60	1,6	
11 <sup>h</sup> 15'30''	16	1,0	Regelmässig. Diastole bedeutend verlängert.
11 <sup>h</sup> 17'30''	8	0,8	Unregelmässig. Gruppenbildung und trennender Puls.

Fig. 1.



P.....0,5 ccm Pneumotoxin.

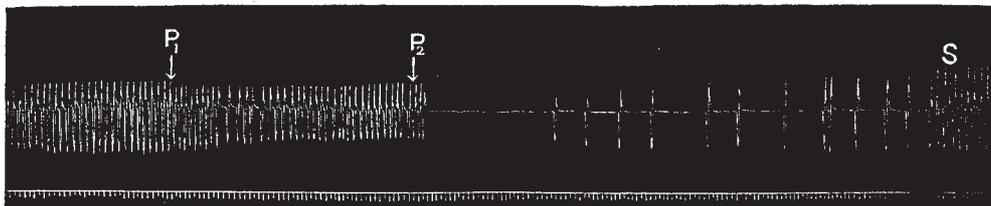
Versuchsbeispiel II (Fig. 2). 17. VII. 19.

Normales Herz. Zimmertemperatur 24°C.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
11 <sup>h</sup> 15'	42	1,8 cm	Regelmässig.
11 <sup>h</sup> 18'	42	1,8	
11 <sup>h</sup> 19'			0,3 ccm Toxin hinzugesetzt, sofort Puls etwas beschleunigt.
11 <sup>h</sup> 19'15''	30	1,4	Diastole verlängert.
11 <sup>h</sup> 20'			0,5 ccm Toxin gegeben, sofort Stillstand für 30''.
11 <sup>h</sup> 21'	8	1,4	
11 <sup>h</sup> 25'	42	1,4	Spontane Erholung.
11 <sup>h</sup> 26'			1,0 ccm Toxin gegeben. Sofort Stillstand.
11 <sup>h</sup> 27'	0		Stillstand
11 <sup>h</sup> 30'	0		"
11 <sup>h</sup> 32'	0		"
11 <sup>h</sup> 36'			Auswaschen
11 <sup>h</sup> 37'	60	1,8	

Fig. 2.

(1)



(2)



(1) P<sub>1</sub>.....0,3 ccm Pneumotoxin.  
 P<sub>2</sub>.....0,5 ccm Pneumotoxin.  
 S.....Spontane Erholung.

(2) Fortsetzung von (1).  
 P<sub>3</sub>.....1 ccm Pneumotoxin.  
 W.....Auswaschen.

Beim Versuche mit Pneumotoxin II hat man, wie schon erwähnt, immer zur Kontrolle die Wirkungen der Bouillonflüssigkeit, insbesondere die des Peptons zu berücksichtigen. In Bezug auf die Herzwirkung des Witte-Peptons machte Popielski<sup>17)</sup> die interessante Beobachtung, dass die Tätigkeit des isolierten Säugetierherzens unter dem Einfluss des Witte-Peptons ganz bedeutend verstärkt und beschleunigt wird. Friedberger und Mita<sup>18)</sup> wiesen aber nach, dass das Pepton auf das Froschherz schädlich wirkt, wogegen Yoshimura<sup>19)</sup> bei Kaninchen- und Hundeherzen zu demselben Resultate wie Popielski kam. Kondo's<sup>20)</sup> Resultate am Froschherzen stimmten mit denen, die Popielski und Yoshimura an Warmblüterherzen erhielten, überein. Nach Abe<sup>21)</sup> treten bei kleinen Gaben von Pepton-Witte (0,1 g) Pulsbeschleunigung und Verstärkung der Herztätigkeit bei der Kröte auf, aber in grossen Gaben reagiert das Herz mit Pulsverlangsamung oder diastolischem Stillstande, bei Säugetierherzen wird Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlags unter dem Einflusse einer grossen Menge von Pepton hervorgerufen, während es in kleinen Gaben wirkungslos bleibt.

Diese Versuche mit Pepton beweisen, dass Pepton-Witte in kleinen oder mittelgrossen Gaben eine Pulsbeschleunigung und Verstärkung der Herztätigkeit bei Säugetier- und Froschherzen hervorrufen. In kleinen Gaben hat Bouillonflüssigkeit auf Krötenherzen eine ähnliche Wirkung wie die des Peptons; in einem Falle blieb sie auf Herzen ganz wirkungslos und in einem anderen Falle reagierte das Herz mit Pulsbeschleunigung und Verstärkung seiner Tätigkeit. Meine Anwendungsweise von Bouillon als Kontrollflüssigkeit des Pneumotoxins ist wie folgt: auf das normale Herz wird eine kleine Menge von Bouillon gegeben und die Veränderung der Kontraktionen beobachtet, dann weiter eine gleiche Menge von Pneumotoxin hinzugesetzt und der Unterschied der Bouillon- und Toxinwirkung genau beobachtet. In anderen Fällen wird, nachdem die Bouillonwirkung beobachtet worden ist, der Zylinder mit Ringer-Lösung gründlich ausgewaschen und mit einer gleichen Menge von Ringer-Lösung von neuem gefüllt und die gleiche Menge Pneumotoxin hinzugesetzt.

Die Wirkungen des Toxins II stimmen mit denen des Toxins I überein; es ruft Pulsverlangsamung oder diastolischen Stillstand hervor. Nur bei Toxin II fehlt oft die Beschleunigungserscheinung, die bei Toxin I häufig im Anfangsstadium beobachtet wird. Dagegen ist die herzlähmende Wirkung bei Toxin II viel ausgeprägter als bei Toxin I; bei Toxin II erfolgt der Stillstand in Diastole meistens nach kürzerem Zeitablauf. Relativ rasch und deutlich tritt die Herabsetzung oder totale Ausschaltung der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels bei Toxin II ein, wie die späteren Versuche zeigen werden, während sie bei Toxin I auch noch nicht im späteren Stadium hervorgerufen werden. Dieser Unterschied beruht wahrscheinlich auf der graduellen Differenz der Toxizität beider Toxine, und dies weist darauf hin, dass die Toxizität der in Kochsalzlösung enthaltenen Extrakte weniger haltbar ist als der in Bouillon enthaltenen. Ich bin mehreren Fällen begegnet, wo ein Tropfen von Toxin II (ca. 0,05 ccm) schon prompten und dauernden Stillstand der Herzbewegung hervorrief. Andererseits zeigt diese Tatsache ein Parallelgehen von Toxizität und Virulenz, weil die Virulenz des Pneumokokkus, wie schon bekannt, in Bouillon länger erhalten wird als auf Agarnährboden.

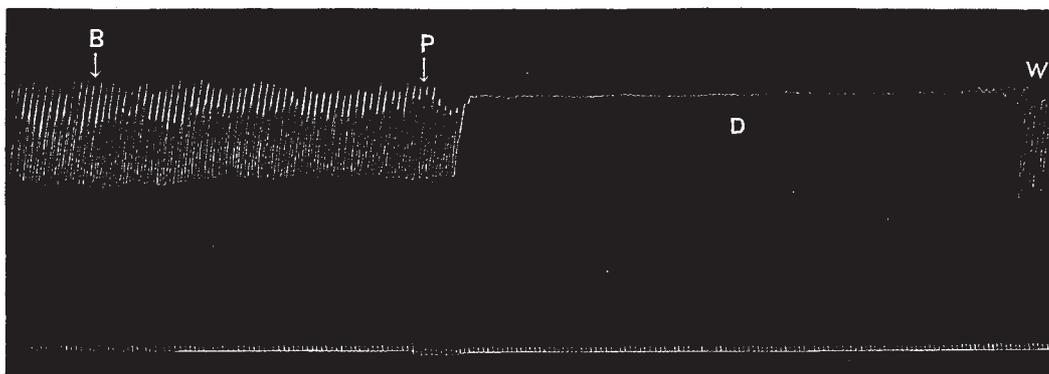
Versuchsbeispiel III. 18. VII. 19.  
Normales Herz. Zimmertemperatur 24°C.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
2h 10'	60	7 mm	Regelmässig.
2h 13'	60	7	"
2h 14'			0,5 ccm Bouillon zugesetzt.
2h 16'	60	7	Regelmässig.
2h 18'	60	7	"
2h 20'	60	7	"
2h 21'	60	7	Auswaschen.
2h 22'	60	7	Regelmässig.
2h 22/56//			0,5 ccm Toxin hinzugesetzt.
direkt nach			Stillstand für 6//
2h 23/40//			Spontane Kontraktion, abermals Stillstand.

Versuchsbeispiel IV (Fig. 3). 31. I. 19.  
Normales Herz. Zimmertemperatur 16°C.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
1h 20'	44	—	Regelmässig.
1h 22'	44	—	1 ccm Bouillon zugesetzt.
1h 23'	44	—	Erfolglos.
1h 23/20//			1 ccm Toxin hinzugesetzt.
1h 23/28//			Stillstand.
1h 30'			Waschen.
1h 30/30//	38		

Fig. 3.



B.....1 ccm Bouillon.

P.....1 ccm Pneumotoxin.

D.....Diastolischer Stillstand.

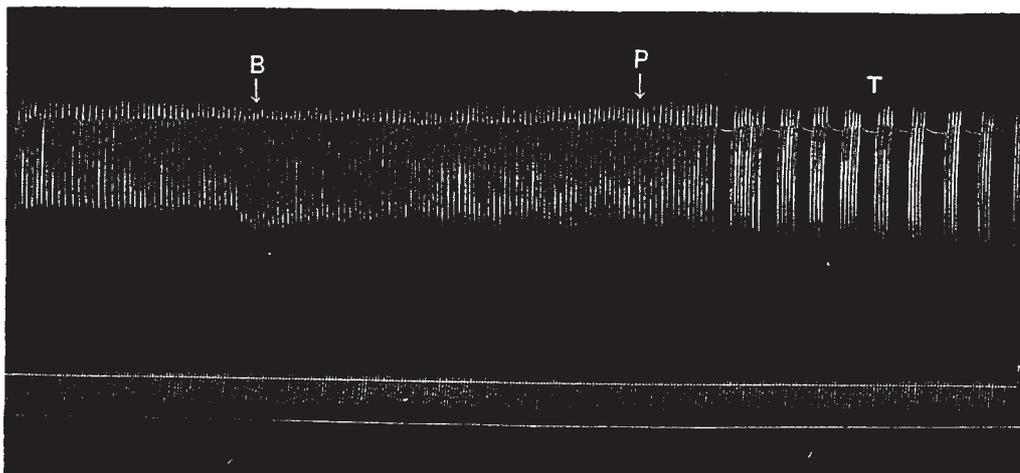
W.....Auswaschen.

Hier habe ich als Kontrollflüssigkeit stets 0,5 oder 1 ccm Bouillon in 15 ccm Ringer-Lösung hinzugesetzt. Bei solchen Dosen wird das Herz durch Bouillon nicht beeinflusst, während es durch Hinzusetzung von gleichen Dosen des Toxins alsbald zum Stillstand kommt. Wenn die Ringer-Bouillonlösung im Glaszylinder mit der Toxin-Ringer-Lösung gewechselt wird, zeigt sich prompt die ausgeprägte Wirkung des Toxins, und das durch Bouillon nicht beeinflusste Herz tritt sofort in dauernden Stillstand. Zu bemerken ist hier die sog. Gruppenbildung oder der trennende Puls.

Versuchsbeispiel V. 17. VII. 19.  
Normales Herz. Zimmertemperatur 24°C.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
3 <sup>h</sup> 10'	54	1,1 cm	Regelmässig.
3 <sup>h</sup> 18'	54	1,1	"
3 <sup>h</sup> 20'			0,5 ccm Bouillon gegeben.
3 <sup>h</sup> 20'40"	54	1,8	Regelmässig.
3 <sup>h</sup> 21'30"	54		0,5 ccm Toxin hinzugesetzt.
Nach 10"	Trennender Puls		
3 <sup>h</sup> 23'	42	0,8	
3 <sup>h</sup> 27'			0,5 ccm Toxin.
3 <sup>h</sup> 28'5"	18	0,8	Unregelmässig.

Fig. 4.



B.....0,5 ccm Bouillon.  
P.....0,5 ccm Pneumotoxin.  
T.....Trennender Puls.

Versuchsbeispiel VI (Fig. 4). 7. VI. 19.

Normales Herz. Zimmertemperatur 19°C.

Zeit	Verhalten des Pulses		
	Zahl	Höhe	Bemerkungen
1h 10'	20	—	Regelmässig.
1h 13'	30	—	"
1h 14'	30	—	0,5 ccm Bouillon.
1h 14'30"	30	—	Pulshöhe zugenommen.
1h 16'			0,5 ccm Toxin.
1h 16'25"			Trennender Puls, verlängerte Diastole.

#### Kap. IV. Die Beziehungen einiger Alkaloide zur pharmakologischen Wirkung von Pneumotoxin.

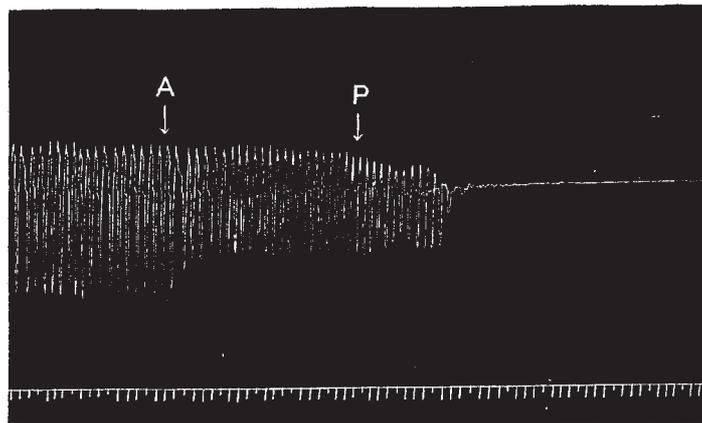
##### Toxin I.

Lässt man auf das mit Atropin vergiftete Herz das Toxin einwirken, so tritt hier auch wie bei unbehandelten Herzen eine Pulsverlangsamung und darauffolgender Stillstand in Diastole auf; die Toxinwirkung wird also nicht durch Atropinvorbehandlung beeinflusst. Wird hierbei eine kleine Toxindose gegeben, so wird zuerst Pulsbeschleunigung beobachtet.

Versuchsbeispiel VII (Fig. 5). 19. VII. 19.

Zimmertemperatur 22°C.

Fig. 5.



A.....0,5 ccm 0,5% Atropin.

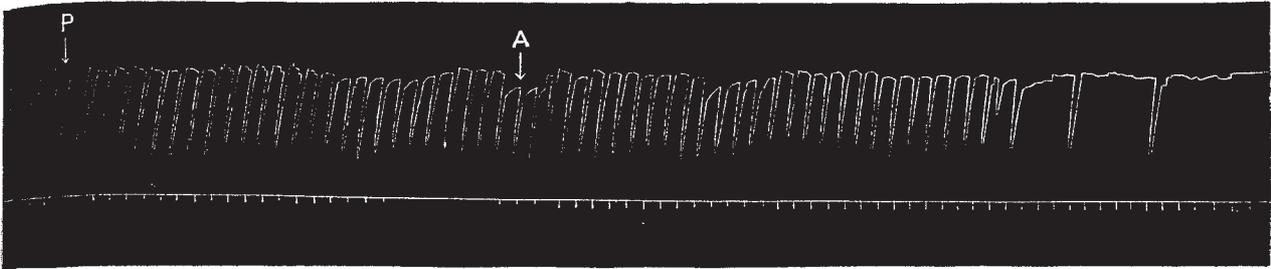
P.....1 ccm Pneumotoxin.

Schlagzahl 60 pro Min. 0,5 ccm 0,5% Atropin. sulfur. gegeben. Nach 20" 1 ccm von Toxin hinzugesetzt. Diastolischer Stillstand. Nach 7' ausgewaschen. Erholung folgt.

Ferner wird die durch das Pneumotoxin herbeigeführte Pulsverlangsamung nicht durch Atropinzusatz aufgehoben.

Versuchsbeispiel VIII (Fig. 6). 17. VII. 19.  
Zimmertemperatur 26°C.

Fig. 6.



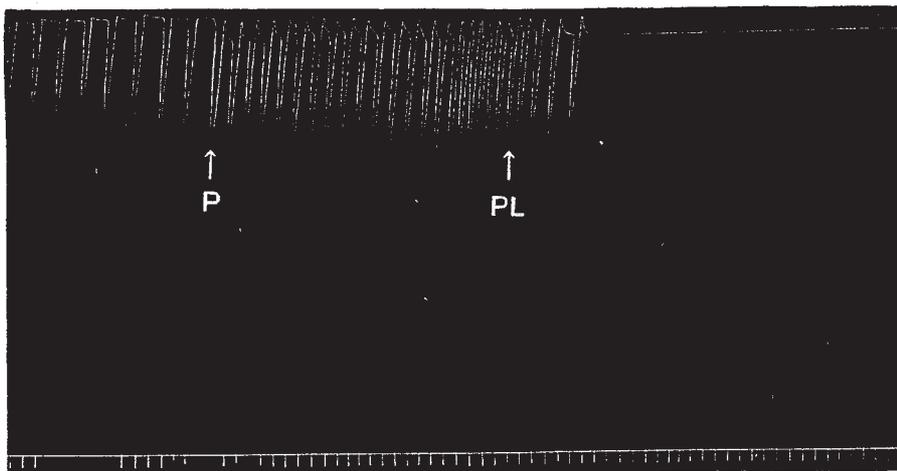
P.....0,8 ccm Pneumotoxin.  
A.....1 ccm 0,5% Atropin.

Schlagzahl 54 pro Min., durch Toxinzusatz (0,8 ccm) auf 30 pro Min. vermindert. Trotz Atropinträufelung keine Erholung; endlich diastolischer Stillstand.

Die Beschleunigung des Pulses und Verstärkung der Herzfähigkeit, die in kleinen Gaben von Toxin im ersten Stadium der Vergiftung aufgetreten sind, werden durch Pilocarpinzusatz prompt aufgehoben, und dann erfolgt die Pulsverlangsamung oder der diastolische Stillstand des Herzens, wie beim Pilocarpinzusatz auf normales Herz beobachtet wird.

Versuchsbeispiel IX (Fig. 7). 24. VII. 19.  
Zimmertemperatur 24°C.

Fig. 7.



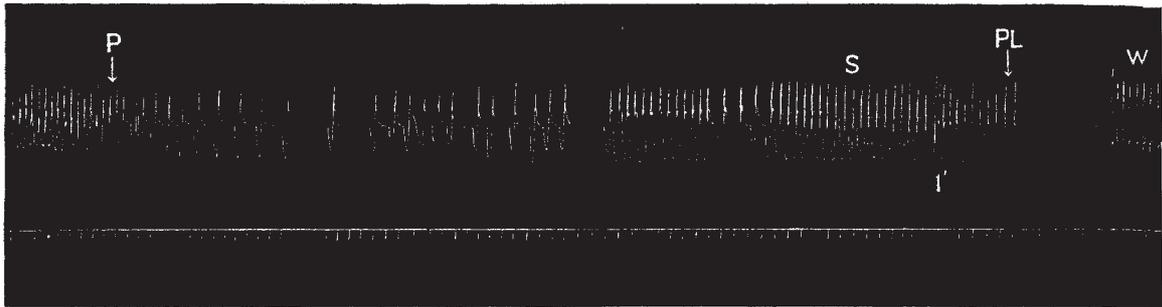
P.....0,5 ccm Pneumotoxin.  
PL.....0,3 ccm 1% Pilocarpin.

Herzschlag 40 pro Min. Durch Toxinzusatz ums doppelte vermehrt. Durch Pilocarpinzusatz diastolischer Stillstand.

Das Herz, welches sich von der durch Pneumotoxin hervorgerufenen Vergiftung erholt hat, tritt durch Pilocarpinzusatz abermals in diastolischen Stillstand.

Versuchsbeispiel X (Fig. 8). 19. VII. 19.  
Zimmertemperatur 24°C.

Fig. 8.



P.....0,8 ccm Pneumotoxin.  
PL.....0,3 ccm 1% Pilocarpin.

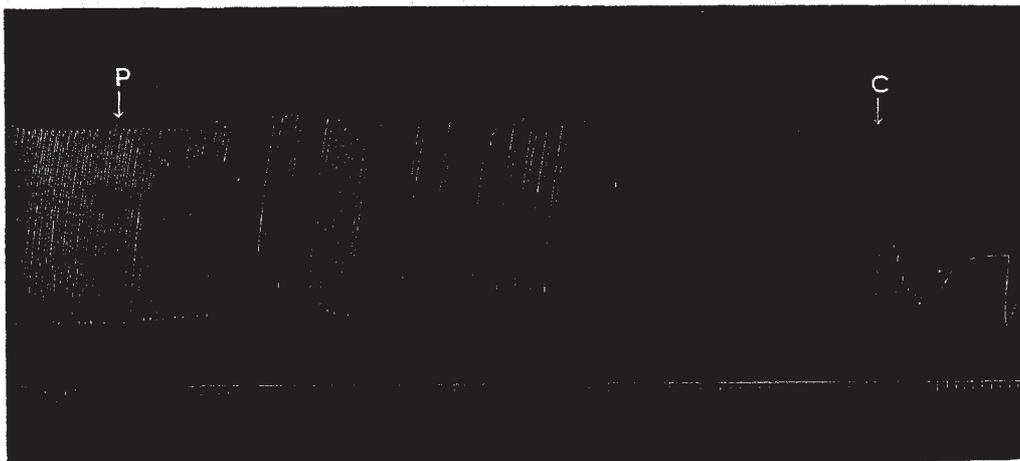
S.....Spontane Erholung.  
W.....Auswaschen.

Schlagzahl 36 pro Min. Durch kleine Gaben von Toxin Schlagzahl und Pulshöhe zugenommen. Durch weiteren Zusatz starke Pulsverlangsamung. Nach einigen Minuten spontane Erholung. Infolge Pilocarpinzusatzes abermals diastolischer Stillstand.

Der Herzmuskel, der sich infolge Pneumotoxinvergiftung in Ruhestellung befindet, reagiert auf Chlorbarium mit starken Kontraktionen.

Versuchsbeispiel XI (Fig. 9). 26. VII. 19.  
Zimmertemperatur 26°C.

Fig. 9.



P.....2 ccm Pneumotoxin.

C.....Baryt.

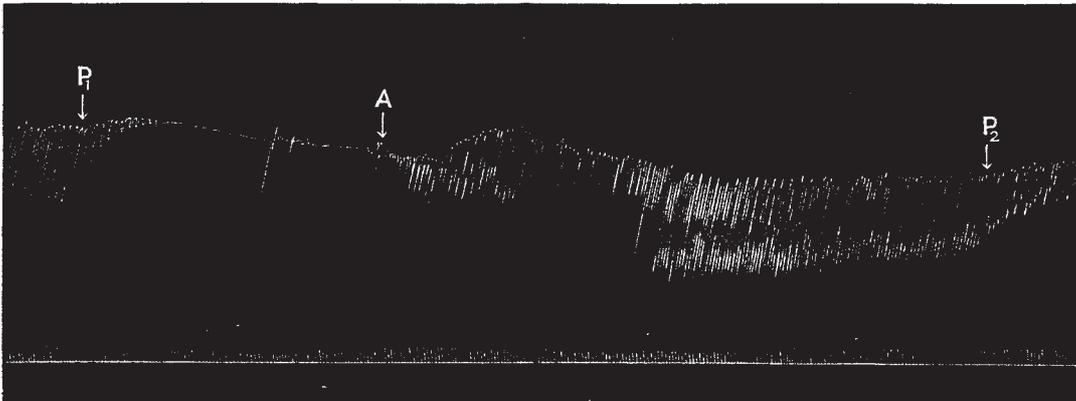
Schlagzahl 42 pro Min. Normale Kontraktionen, kräftig und regelmässig. Nach Toxinzusatz Pulsverlangsamung und dann diastolischer Stillstand. Einige Tropfen 0,05% Chlorbariums äusserlich aufgeträufelt, alsbald starke und dauernde Kontraktion der Kammer und Flimmern des Vorhofs.

Die periphere Acceleranswirkung von Adrenalin tritt an dem mit Pneumotoxin vergifteten Herzen rein hervor, indem die Pulsverlangsamung resp. der diastolische Stillstand durch Adrenalinzusatz unterbrochen wird.

Versuchsbeispiel XII (Fig. 10). 27. VII. 19.

Zimmertemperatur 24°C.

Fig. 10.



P<sub>1</sub>.....0,8 ccm Pneumotoxin.  
A.....0,3 ccm 1% Adrenalin.

P<sub>2</sub>.....0,8 ccm Pneumotoxin.

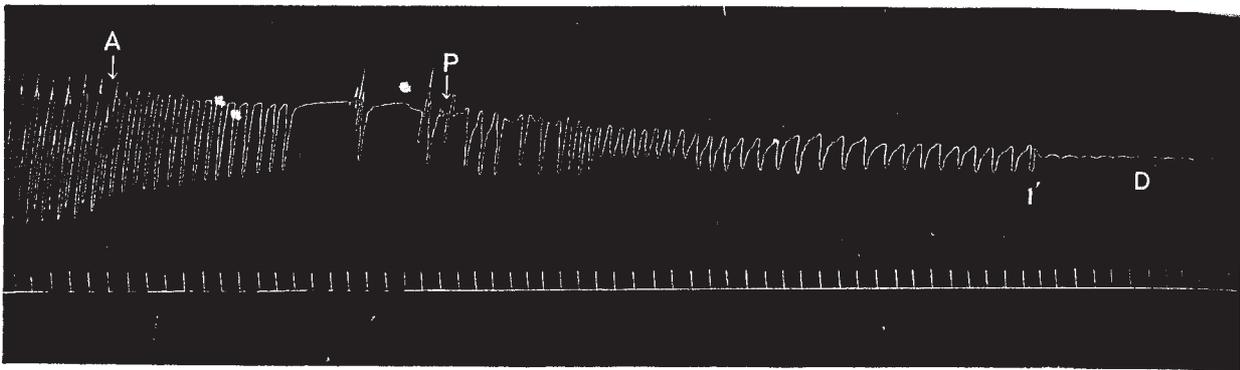
Schlagzahl 36 pro Min. Auf Toxinzusatz Stillstand in Diastole. Weiter 0,3 ccm 1% Adrenalin hydrochl. hinzugesetzt, alsbald der Stillstand durch neue Pulse unterbrochen. Durch weiteren Toxinzusatz Puls abermals verlangsamt.

Am isolierten Krötenherzen, welches fortdauernd regelmässige kräftige Kontraktionen zeigte, tritt Pulsverlangsamung oder sogar Stillstand in Diastole durch Apocodeinzusatz hervor. Gibt man auf ein durch Apocodein zum Stillstand gebrachtes Herz Pneumotoxin in kleinen Gaben, so wird der Stillstand durch mehr oder weniger frequente Pulse unterbrochen, während sich dabei die Fortdauer der Hemmung in der grossen Diastole des Herzens ausdrückt, wie eine Anzahl von Substanzen, die erregend auf die motorischen Apparate des Herzens einwirken, zu einer Unterbrechung des diastolischen Muskarinstillstandes führt. Bei diesem Herzen ist aber Adrenalin ganz wirkungslos. Während des Apocodeinanfalls löst allerdings jede mechanische Reizung eine Kontraktion aus; wirkt aber auf das mit

Apocodein und Toxin vorbehandelte Herz irgend eine mechanische Reizung, so treten eine Zeitlang sich fortsetzende Kontraktionen auf, wenn es auch nach gewisser Zeit wieder zum Stillstand kommt. Diese Versuche zeigen, dass die akzelerierende Wirkung des Pneumotoxins, die sich im Anfangsstadium der Vergiftung geltend macht, durch einen auf die motorischen Apparate des Herzens ausgeführten chemischen Reiz, nicht aber durch die Sympathikusreizung bedingt ist.

Versuchsbeispiel XIII (Fig. 11). 13. VIII. 19.

Fig. 11.



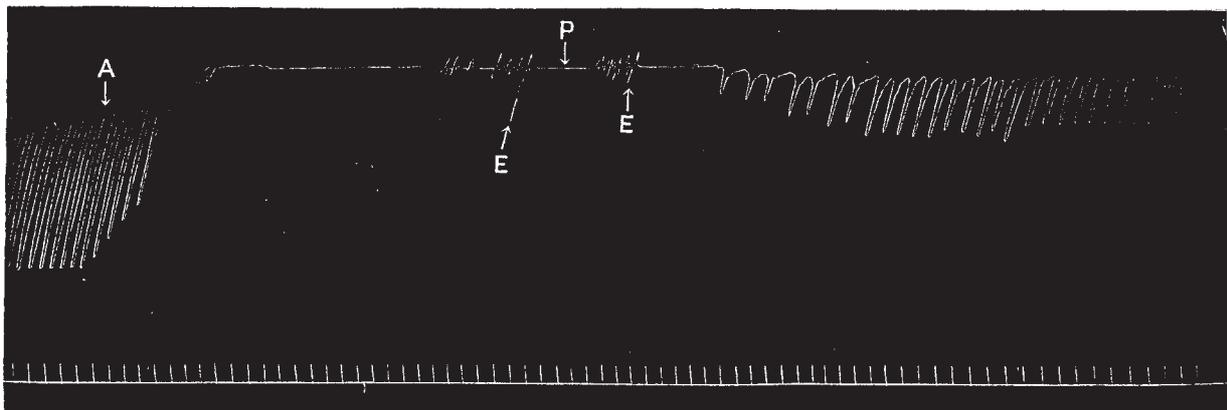
A.....0,5 ccm 0,5% Apocodein.  
P.....0,5 ccm Pneumotoxin.

D.....Diastolischer Stillstand.

Schlagzahl 24 pro Min. 0,5 ccm Apocodein. hydrochl. (0,5%) zugesetzt; Schlagzahl vermindert: 1 Schlag pro 15". Dann 0,5 ccm Toxin I hinzugesetzt. Rapide Erholung, 16 Schläge pro Min. Nach einigen Minuten wieder Pulsverlangsamung und schliesslich diastolischer Stillstand.

Versuchsbeispiel XIV (Fig. 12). 13. VIII. 19.

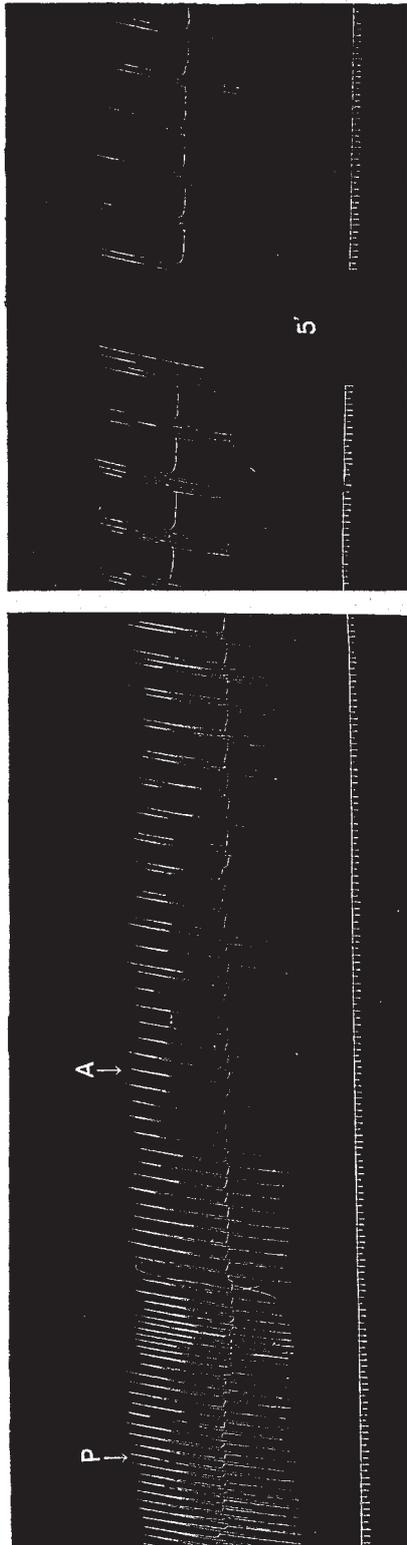
Fig. 12.



A.....0,5 ccm 0,5% Apocodein.  
P.....0,5 ccm Pneumotoxin.

E.....Mechanische Reizung.

Fig. 13.



P.....0,5 ccm Pneumotoxin II.  
 A.....0,5 ccm 0,5% Atropin.

Schlagzahl 33 pro Min. Durch 0,5 ccm Apocod. hydrochl. (0,5%) diastolischer Stillstand. Reagiert auf eine mechanische Reizung mit einer Kontraktion. 0,5 ccm Toxin I hinzugesetzt, dann auf eine mechanische Reizung 3 Minuten lang dauernde Kontraktionen. 0,2 ccm 1% Adrenalin hydrochl. gegeben, aber wirkungslos. Nach 4' abermals diastolischer Stillstand.

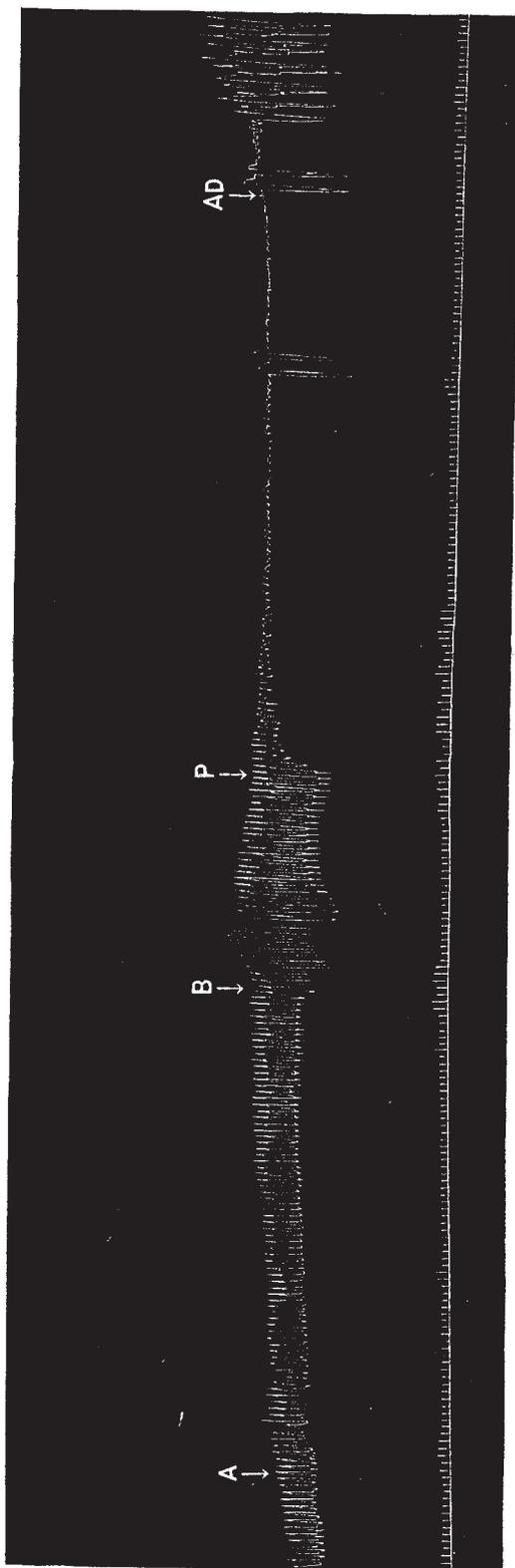
#### Toxin II.

Die durch Pneumotoxin hervorgerufene Pulsverlangsamung oder der diastolische Stillstand wird durch Atropinzusatz nicht aufgehoben, und auch das mit Atropin vorbehandelte Herz wird durch Toxinzusatz zur Pulsverlangsamung oder zum Stillstand gebracht.

#### Versuchsbeispiel XV (Fig. 13). 22. VII. 19.

Schlagzahl 30 pro Min. 0,5 ccm Toxin zugesetzt, Puls verlangsamt, Diastole verlängert, nach 50" 18 Schläge pro Min. 0,5 ccm Atropin sulfur. (0,5%) ohne Wirkung. Schliesslich sog. trennende Pulse aufgetreten.

Fig. 14



A.....0,5 ccm 1% Atropin.  
B.....0,5 ccm Bouillon.

P.....0,5 ccm Pneumotoxin.  
AD.....0,3 ccm 1% Adrenalin.

Versuchsbeispiel  
XVI (Fig. 14). 17. V.  
19.

Schlagzahl 30 pro  
Min. 0,5 ccm Atrop.  
sulf. (1%) zugesetzt, aber  
erfolglos. Nach 1'45'' 0,5  
ccm Bouillon gegeben;  
Schlaghöhe gesteigert,  
etwa  $1\frac{1}{2}$  fach. Durch  
Zusatz von 0,5 ccm Toxin  
alsbald zum Stillstand  
gebracht; Vorhof flim-  
mert, Kammer steht still.  
Nach 2' 0,3 ccm Ad-  
renalin hydrochl. (1%)  
gegeben; nach 30'' Er-  
holung, 40 Schläge pro  
Min., Schlaghöhe 3 fach  
so gr. ss.

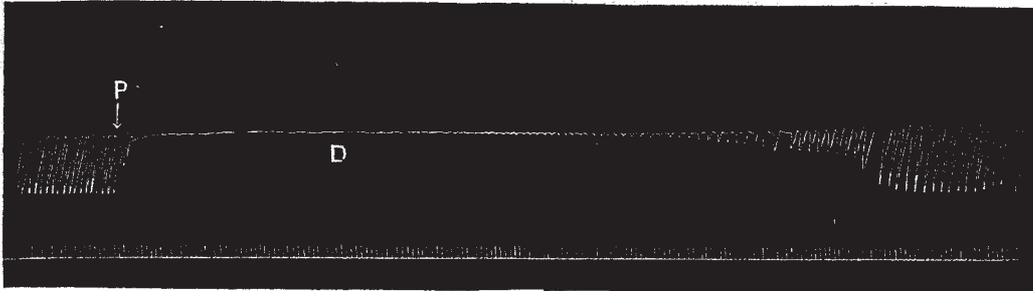
Dieser Versuch  
zeigt, dass Adrena-  
lin das Herz aus  
Toxinvergiftung ret-  
ten kann.

Die Herzkon-  
traktion, die sich  
von Toxinvergiftung  
spontan erholt hat,  
wird durch Pilocar-  
pinzusatz wieder  
stark gehemmt.

Versuchsbeispiel XVII (Fig. 15). 28. I. 19.

Fig. 15.

(1)



(2)



(1) P.....1 cem Pneumotoxin.  
D.....Diastolischer Stillstand.

(2) Fortsetzung.  
PL.....0,2 cem 1% Pilocarpin.

Schlagzahl 30 pro Min. Durch Bouillonzusatz Schlaghöhe gesteigert, Pulszahl nicht beeinflusst. Durch Toxinzusatz alsbald Stillstand. Nach 2' spontane Erholung, aber durch Pilocarpinzusatz Schlaghöhe und Pulszahl auffallend abgenommen.

Aus den beiden mitgeteilten Versuchsreihen ergeben sich somit folgende Tatsachen :

1. Das Verhältnis von Toxin I zu Atropin, Pilocarpin und Adrenalin ist ganz gleich dem von Toxin II.

2. Die durch Pneumotoxin hervorgerufene Pulsbeschleunigung tritt auch am atropinisierten Herzen auf und wird durch Pilocarpinzusatz sofort aufgehoben.

3. Die Pulsverlangsamung und der diastolische Stillstand werden durch Atropinzusatz nicht aufgehoben, während sie durch Adrenalinzusatz mehr oder weniger beeinflusst werden.

4. Auch am atropinisierten Herzen wird die hemmende Wirkung des Pneumotoxins beobachtet.

5. Der durch Toxin stillstehende Herzmuskel reagiert auf Muskelgift (Chlorbarium) mit starker und prompter Kontraktion.

6. Der durch Apocodein herbeigeführte Herzstillstand wird nach Pneumotoxingabe durch mehr oder minder frequente Pulse unterbrochen.

### Kap. V. Das Verhalten des Kampfers gegen Pneumotoxin.

Jetzt will ich auf die Frage nach dem Verhalten des Kampfers gegen Pneumotoxin eingehen, da diese Untersuchungen nicht nur in Bezug auf die pharmakologische Analysierung der Herzwirkung des Pneumotoxins, sondern auch klinisch therapeutisch von grösster Bedeutung sind.

Untersuchungen über die Einwirkung des Kampfers auf das Herz sind bis jetzt in verhältnismässig grosser Anzahl veröffentlicht worden, aber die Ergebnisse gehen ziemlich weit auseinander. Heubner<sup>22)</sup>, der die ersten Kampferversuche am Froschherzen anstellte, beobachtete eine anhaltende und bedeutende Verlangsamung der Pulsfrequenz, wobei anfangs die vom Herzen geförderte Blutmenge zunahm. Harnack und Witkowski<sup>23)</sup> sahen als erste Wirkung reizender Kampferdämpfe Beschleunigung des Herzschlags auftreten; erst nach grösseren Gaben soll eine von den Hemmungsapparaten unabhängige Verlangsamung entstanden sein. In wesentlich vervollkommener Weise wurde die Steigerung der Herzarbeit bei kleinen Kampfergaben durch Maki,<sup>24)</sup> und bei dem nahe verwandten Borneol durch Stockman<sup>25)</sup> am William'schen Froschherzmanometer nachgewiesen. Wiedemann,<sup>26)</sup> Pellacani<sup>27)</sup> und Umpfenbach beobachteten die mit der Verlangsamung des Herzschlags zusammengehende Zunahme der Kontraktionsenergie. Hingegen bekam Alexander-Lewin<sup>28)</sup> abweichende Resultate, indem er nur Frequenzabnahme konstatieren konnte.

Auf motorische Herzfunktionen unter pathologischen Bedingungen soll sich die erregende Wirkung des Kampfers noch deutlicher bemerkbar machen. Nach Harnack und Witkowski hebt der Kampfer den Muskarinstillstand des Froschherzens in ähnlicher Weise auf, wie das Physostigmin; ist das Herz der Wirkung des Kampfers ausgesetzt, so vermag Vagusreizung und Muskarin nur noch Verlangsamung, aber keinen Stillstand mehr zu erzeugen. Wie

schon Schmiedeberg<sup>29)</sup> mitteilte, kann Kampfer auch Lähmungs- zustände des Herzens aufheben. Maki hat diesbezügliche Versuche am isolierten Herzen angestellt, in denen es ihm gelang, eine durch Zuführung von Kupfersalz geschädigte Herztätigkeit durch Kampfer günstig zu beeinflussen. Nach Böhme<sup>30)</sup> ist der Kampfer imstande, das durch Chloralhydrat stark verlangsamte Froschherz zu schnellerer Tätigkeit und zugleich zu vermehrter Arbeitsleistung zu veranlassen; auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz wird häufig durch Kampfer zu neuer Tätigkeit angeregt. Er hat nachgewiesen, dass diese Wirkung des Kampfers unabhängig von der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels ist und die Lähmung der Reiz- zeugung durch Chloralhydrat durch eine antagonistische Erregung vom gleichen Angriffspunkte aus aufgehoben wird.

Nun ist die Wirkung des Pneumotoxins auf das Herz als lähmende Substanz sehr ähnlich der des Chloralhydrates; darum ist es von Interesse, das pharmakologische Verhalten des Pneumotoxins gegen Kampfer, der als direkt antagonistisches Mittel dem Chloralhydrat entgegenwirkt, zu beobachten. Lasse ich auf das durch Toxin sich im Hemmungsstillstand befindende Herz Kampfer von innen oder aussen einwirken, so tritt alsbald neue Pulsation und Verstärkung der Herztätigkeit ein. Wenn das vergiftete Herz schon sehr langsam schlägt, so beginnt es nach Kampfer doch wieder schneller zu schlagen, und die Kontraktionshöhe wächst.

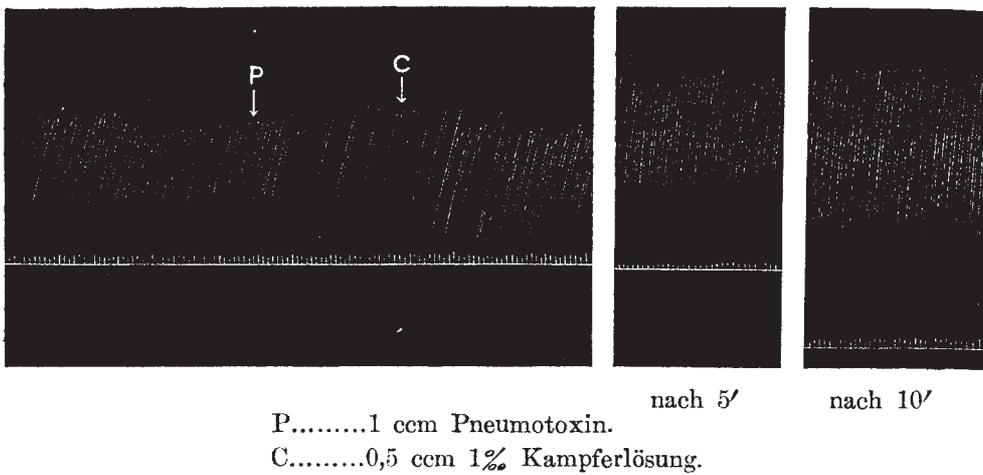
Versuchsbeispiel XVIII (Fig. 16). 28. VI. 19.

Normales isoliertes Krötenherz. Zimmertemperatur 20°C.

Herz mit Ringerlösung ernährt. Inhalt des Zylinders 15 ccm.

Zeit	Pulshöhe	Pulszahl	Bemerkungen
3h 27'	1,5 cm	32	
3h 30'	1,3	32	
3h 31'			1 ccm Toxin I.
3h 31'5"	1,3	12	
3h 31'20"			0,5 ccm 1‰ Camphora trita zugesetzt.
3h 31'50"	1,7	24	
3h 34'20"	1,7	32	
3h 39'20"	2,8	44	
3h 46'28"	3,0	44	

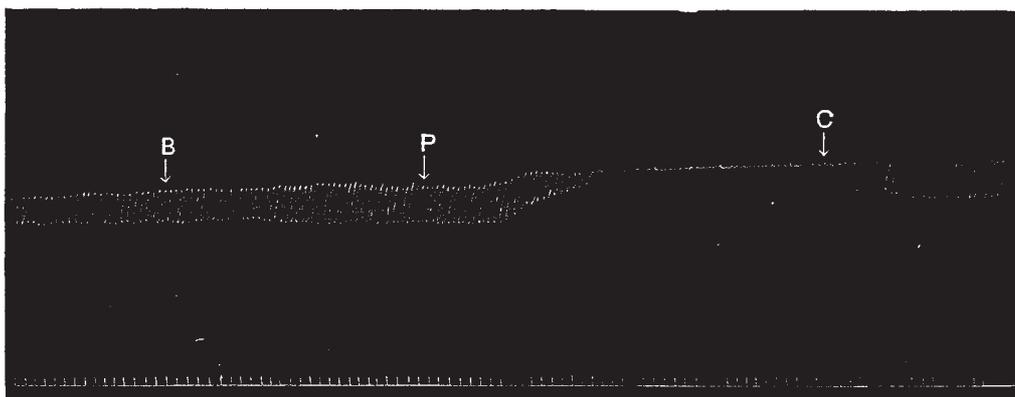
Fig. 16.



Versuchsbeispiel XIX (Fig 17). 8. VI. 19.  
Normales isoliertes Herz. Inhalt des Zylinders 15 ccm.

Zeit	Pulshöhe	Pulszahl	Bemerkungen
2 <sup>h</sup> 10'	0,5 cm	60	Regelmässig.
2 <sup>h</sup> 12'	0,5	60	"
2 <sup>h</sup> 13'			0,5 ccm Bouillon.
2 <sup>h</sup> 13'20''	0,7	60	
2 <sup>h</sup> 14'10''		0	0,5 ccm Toxin II.
2 <sup>h</sup> 14'50''			Stillstand.
2 <sup>h</sup> 15'50''			Kampferöl aufgeträufelt.
2 <sup>h</sup> 16'10''	0,7	60	Regelmässig.
2 <sup>h</sup> 18'20''	0,7	60	
2 <sup>h</sup> 21'	0,5	54	
2 <sup>h</sup> 23'	0,5	44	

Fig. 17.



B.....0,5 ccm Bouillon.  
P.....0,5 ccm Pneumotoxin.  
C.....Kampferöl aufgeträufelt.

Versuchsbeispiel XX. 26. VI. 19.  
Normales isoliertes Krötenherz.

Zeit	Pulshöhe	Pulszahl	Bemerkungen
10 <sup>h</sup> 20'	1,3 cm	30	Regelmässig.
10 <sup>h</sup> 23'	2,2	30	"
10 <sup>h</sup> 25'			0,8 ccm Toxin I.
10 <sup>h</sup> 25'/30"	0	0	Stillstand
10 <sup>h</sup> 25'/40"	0	0	10% Kampferöl aufgeträufelt.
10 <sup>h</sup> 29'/40"	1,1	12	Pulszahl vermehrt, Kontraktionshöhe wächst.
10 <sup>h</sup> 30'/40"	4	14	Regelmässig und kräftig.
10 <sup>h</sup> 35'	4	60	

Die Kampferwirkung kann, nach meinen Versuchen, am normalen Herzen nicht merklich zur Geltung kommen, die Frequenz und Leistung werden von Kampfer nicht beeinflusst, in einigen Fällen reagiert das Herz auf Kampfer nur mit Erhöhung der Kontraktionsenergie. Hingegen scheinen sich, wie die oben angegebenen Versuchsbeispiele zeigen, die Leistung, Frequenz und Kontraktionsenergie des durch Pneumotoxin geschädigten Herzens durch Kampfer wieder zu erholen. Wenn der Vorhof und die Kammer beide sich im Stillstand befinden, so tritt die Erholung zuerst am Vorhof und etwas später an der Kammer hervor. Häufig beginnt die Erholung am Vorhof von Anfang an mit starken Kontraktionen, während die an der Kammer mit schwächeren Kontraktionen beginnt, die aber mit der Zeit an Stärke zunehmen. In einigen Fällen ruft der Kampfer nur eine Verstärkung der Leistung hervor, während eine Frequenzzunahme ausbleibt. Wenn man Kampfer-Ringer-Lösung mit neuer Toxinlösung auswechselt, dann kommt das Herz wieder zum Hemmungsstillstand, und durch erneute Verabfolgung von Kampfer erholt es sich bald.

Übrigens möchte ich hier darauf aufmerksam machen, dass, wie oben schon oft gesagt, der Pneumotoxinstillstand auch zur spontanen Erholung neigt, welche bald sehr spät, bald aber ziemlich schnell zum Ausdruck kommt und sich mitunter von der durch Kampfer bewirkten Erholung ziemlich schwer unterscheiden lässt. Meine zahlreichen Versuche haben aber immer eine mehr oder weniger prompte Erholung auf Kampfergabe erwiesen und bei mir den Eindruck hervorgerufen, dass der Kampfer mit grosser Wahrscheinlichkeit auf das mit Pneumotoxin vergiftete Herz erregend wirkt.

Lässt man nun weiter auf das mit Kampfer vorbehandelte Herz

das Pneumotoxin einwirken, so tritt kaum, selbst bei ziemlich grossen Gaben, die Vergiftungserscheinung des Toxins auf, während eine gleiche Menge von Toxin am normalen Herzen Stillstand und Herabsetzung der Kontraktionsenergie herbeiführt. Erst nach grössten Gaben macht sich die Pulsverlangsamung oder der vorübergehende Stillstand geltend, aber alsbald erholt sich das Herz wieder spontan.

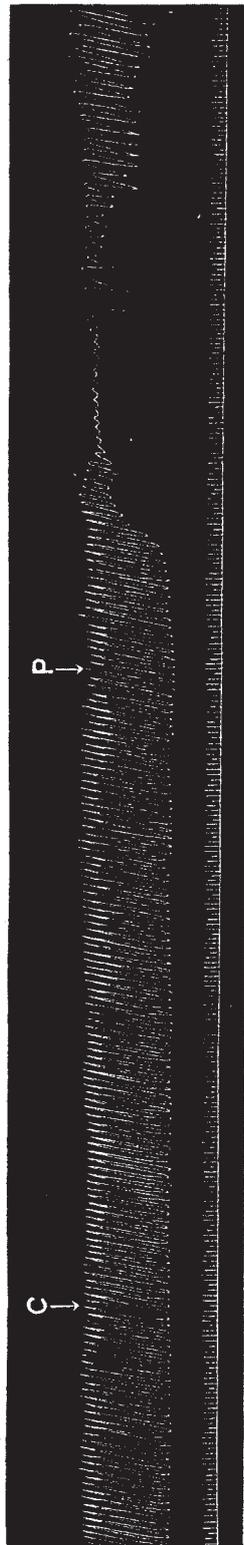
Versuchsbeispiel XXI (Fig. 18). 27. VI. 19.

Inhalt des Zylinders 15 ccm.

Zeit	Pulszahl	Pulshöhe	Bemerkungen
		cm	
10 <sup>h</sup> 22'	48	1,4	
10 <sup>h</sup> 25'	48	1,4	
10 <sup>h</sup> 26'			0,5 ccm 1% Camphora trita.
10 <sup>h</sup> 27'	48	1,4	
10 <sup>h</sup> 28'			1 ccm Toxin I.
10 <sup>h</sup> 28'40"			28" langer Stillstand, darnach Erholung.
10 <sup>h</sup> 31'	24	1,4	
10 <sup>h</sup> 32'			2 ccm Toxin I.
10 <sup>h</sup> 32'30"			46" langer Stillstand, dann Erholung.
10 <sup>h</sup> 35'	30	1,8	Zahl und Höhe zugezogen.

Wie schon von Böhme und Alexander-Lewin bemerkt, konnte ich auch beobachten, dass die gesättigte Kampferlösung (1:1000), die als Durchströmungsflüssigkeit des Krötenherzens angewendet wird, einen kurzdauernden Stillstand des Herzens hervorruft. Am einwandfreiesten lässt sich nach meiner Erfahrung die Gegenwirkung des Kampfers bei der Pneumotoxinvergiftung des isolierten und künstlich durchströmten Krötenherzens nachweisen, wenn man während der Vergiftung der toxinhal-

Fig. 18.



C.....0,5 ccm 1% Kampferlösung.  
P.....1 ccm Pneumotoxin.

tigen Durchspülungsflüssigkeit von 15 ccm 0,5 ccm gesättigte Kampferlösung zufügt; d.h. 1:30000 Kampferlösung ist am geeignetsten als antagonistisches Mittel gegen Pneumotoxin. Böhme hat in seinem Kampferversuch am chloralisierten Froschherzen gern 1:20000 bis 1:60000 Kampferlösung benutzt. Es geht somit aus den Durchlaufversuchen hervor, dass die Annahme, die Kampferwirkung hänge von der Konzentration der Lösung ab, mehr oder weniger aufrecht erhalten werden kann.

### **Kap. VI. Die Wirkung des Pneumotoxins auf die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels.**

Um zu einer Vorstellung über das Wesen und den Angriffspunkt der geschilderten Pneumotoxinwirkung am isolierten Herzen zu gelangen, muss man zunächst das Verhalten des Toxins gegen den Herzmuskel näher betrachten.

Zur Bestimmung der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels benutzte ich Schlitteninduktorium (I. K. W. 324, II. K. W. 3626, 2 Volt) und als Elektroden feine Platindrähte. Als Massstab für die Anspruchsfähigkeit diente der grösste Rollenabstand, bei dem ein Öffnungsinduktionsschlag noch regelmässig eine Extraktion auslöste. Ich untersuchte mittelst der Suspensionsmethode das Verhalten der einzelnen Herzqualitäten in der Pneumotoxinvergiftung und prüfte insbesondere die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und Sinus, indem ich die Schwellenwerte des künstlichen Reizes aufsuchte, durch welchen sich in einem bestimmten Abstände von der vorangehenden Systole Extraktionen des Ventrikels auslösen liessen. Nach meinen Probeversuchen zeigte sich zunächst, dass die Anspruchsfähigkeit des Sinus, wie bekannt, eine wesentlich geringere ist als die der Kammer.

Ferner ist hervorzuheben, dass die Anspruchsfähigkeit des normalen Herzens auch bei längerer Beobachtungsdauer annähernd konstant bleibt, auch bei eintretender Verschiebung der Elektroden —eine für vergleichende Messung durchaus notwendige Vorbedingung.

Ich bestimmte am mit Pneumotoxin vergifteten Herzen die Anspruchsfähigkeit der Kammer und des Sinus vor und nach dem diastolischen Stillstand.

#### **1. Veränderung der Anspruchsfähigkeit des Sinus.**

Versuchsbeispiel XXII. 2. VII. 19. Zimmertemperatur 22°C.

Zeit	Pulszahl	Reizschwelle mm R.A.	Bemerkungen
2h 35'	36	110	Extrasystole durch Sinusreizung.
2h 44'	36	110	
2h 48'	36	110	1 ccm Toxin II gegeben.
2h 48'50"	Stillstand		
2h 49'50"	"	110	
2h 51'50"	"	110	
2h 52'30"	"	110	
2h 53'	"	90	

Versuchsbeispiel XXIII. 5. VII. 19. Zimmertemperatur 25°C.

Zeit	Pulszahl	Reizschwelle mm R.A.	Bemerkungen
10h 10'	42	100	1 ccm Toxin I hinzugesetzt.
10h 20'	42	100	
10h 21'50"	Stillstand		
10h 22'	"	100	
10h 24'	"	100	
10h 29'	"	110	

## 2. Veränderung der Anspruchsfähigkeit der Kammer.

Versuchsbeispiel XXIV. 21. VII. 19. Zimmertemperatur 26°C.

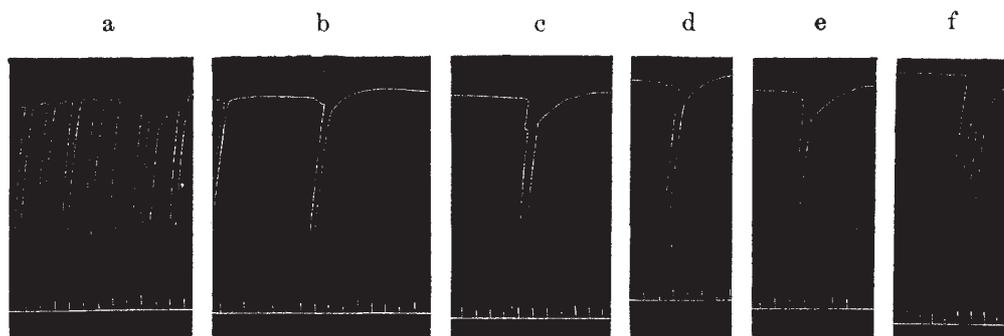
Zeit	Pulszahl	Reizschwelle mm R.A.	Bemerkungen
5h	48	110	1 ccm Toxin II hinzugesetzt.
5h 5'	48	110	
5h 6'			
5h 7'	Stillstand	110	
5h 9'	48	110	
5h 10'	Stillstand	110	
5h 12'	"	110	
5h 25'	"	70	

Versuchsbeispiel XXV. 22. VII. 19. Zimmertemperatur 24°C.

Zeit	Pulszahl	Reizschwelle mm R.A.	Bemerkungen
3h	48	110	1 ccm Toxin I hinzugesetzt.
3h 3'	48	110	
3h 4'			
3h 6'	Stillstand	110	
3h 8'	"	110	
3h 12'	"	110	
3h 13'	"	110	
3h 18'	"	77	

Versuchsbeispiel XXVI (Fig. 19). 23. VII. 19.

Fig. 19.



a) Um 2<sup>h</sup> 40' Herzbewegung regelmässig, Pulszahl 60 pro Min. Reizschwelle 110 mm R.A. Um 2<sup>h</sup> 45' durch Zusatz von 1 ccm Toxin I diastolischer Stillstand. b) Um 2<sup>h</sup> 47' (1' nach Stillstand) 115 mm R.A. c) Um 2<sup>h</sup> 49' (2' nach Stillstand) 110 mm R.A. d) Um 2<sup>h</sup> 51' (3' nach Stillstand) 110 mm R.A. e) Um 2<sup>h</sup> 53' (5' nach Stillstand) 110 mm R.A. f) Um 3<sup>h</sup> 50 mm R.A.

In den vorliegenden Fällen kam es mir in erster Linie darauf an, die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und des Sinus während der weiteren, dem Stillstand vorangehenden Verlangsamung und unmittelbar nach dem Pneumotoxinstillstand selbst zu prüfen. Es zeigte sich dabei, dass die Anspruchsfähigkeit bei dem langsam und mit grossen Pausen schlagenden Herzen gleich nach Beendigung der vorhergehenden Herzrevolution eine ebenso grosse wie oder sogar eine noch grössere ist als beim frequenter schlagenden Herzen unmittelbar vor der nächsten Systole. Wie der Ventrikel verhält sich der Sinus bei der Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen; während mit fortschreitender Vergiftung immer seltener spontane Kontraktionen erfolgen, genügen die gleichen Schwellenwerte zur Erzeugung von Extrakontraktionen während der Pause. Als Resultat der Untersuchung ergibt sich demnach, dass sich Sinus und Ventrikel während des Pneumotoxinstillstandes in gleichem Abstand anspruchsfähig verhalten wie vor Toxinzusatz; nach dem Stillstand bleibt die Erregbarkeit gegenüber dem früheren Minimalreiz bestehen, ja die Anspruchsfähigkeit nimmt nie ab. In jedem Falle bleibt auch das Leitungsvermögen erhalten; der Ventrikel antwortet auf jeden den Sinus treffenden Reiz.

Solange man nicht annimmt, dass sich das Herz den natürlichen Erregungsimpulsen gegenüber anders verhält als gegen einen künstlichen Minimalreiz, führt die Analyse zu dem Ergebnis, dass

die Verlangsamung des isolierten Herzens durch Pneumotoxin auf einer Schädigung der Reizerzeugung, der Stillstand auf ihrem Erlöschen beruht. Kurz gesagt, Pneumotoxin wirkt also vor allem negativ chronotrop, ganz später oft auch negativ inotrop.

Versuchsbeispiel XXVII. 25. VII. 19.

Zeit	Pulszahl	Reizschwelle der Kammer mm R.A.	Reizschwelle des Vorhofs mm R.A.
3 <sup>h</sup> 0'	36	90	110
3 <sup>h</sup> 2'	36	90	110
3 <sup>h</sup> 3'	Stillstand	90	110
3 <sup>h</sup> 4'30"			
3 <sup>h</sup> 6'	"	—	110
3 <sup>h</sup> 7'	"	90	—
3 <sup>h</sup> 9'	"	50	50

Ich habe nun noch die Veränderungen zu beschreiben, welche die einzelnen Herzfunktionen unmittelbar vor oder während des Pneumotoxinstillstandes durch Kampfer erfahren würden. Im Versuch XXVIII sei ein Beispiel für diese Beobachtungen angeführt; die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels blieb in diesem Falle nach der Applikation des Kampfers unverändert, obgleich das durch Pneumotoxin fast völlig zum Stillstand gekommene Herz wieder zu schnellem und regelmässigem Schlagen gebracht wurde.

Versuchsbeispiel XXVIII. 28. VII. 19. Die Anspruchsfähigkeit der Kammer.

Zeit	Reizschwelle mm R.A.	Bemerkungen
5 <sup>h</sup> 17'	90	Pulszahl 48.
5 <sup>h</sup> 18'		1 ccm Toxin gegeben.
5 <sup>h</sup> 22'		Stillstand.
5 <sup>h</sup> 23'	90	"
5 <sup>h</sup> 30'	90	Kampferöl aufs Herz geträufelt, Herzschlag erholt sich.
5 <sup>h</sup> 38'	90	Puls 46, regelmässig.

Es lässt sich somit nachweisen, dass die Beschleunigung und Verstärkung der Pulse resp. die Aufhebung des Stillstands durch Kampfer an dem durch Pneumotoxin vergifteten Herzen jedenfalls ohne eine entsprechende Änderung der Anspruchsfähigkeit zustande kommt; die Anspruchsfähigkeit bleibt gleich, sie vermehrt sich nicht.

Wie schon oben hervorgehoben wurde, kommt das durch Pneumotoxin sich im Hemmungsstillstand befindende Herz durch Wechsel der Durchspülungsflüssigkeit zur Erholung, und es tritt ab und zu spontane Erholung der Herzbewegung ein. Diese Tatsache spricht für die Erhaltung der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels.

### Kap. VII. Versuche am Froschherzen in situ.

Weiter wurde der Einfluss des Pneumotoxins auf das Froschherz (*Rana temporaria*) durch die einfache Inspektion eines durch Fensterung blossgelegten Herzens beobachtet. Zum Versuche wurde nur Pneumotoxin I ausgewählt, und die zur Vergiftung dienende Toxindosis wurde dabei so gewählt, dass die Herztätigkeit für einen genügend langen Zeitraum stark verlangsamt wurde, das Herz aber nicht allzu rasch zum Stillstand kam.

Bald nach Injektion des Toxins in den Lymphsack nimmt die Pulsfrequenz zuerst zu, aber nach kurzer Zeit nimmt sie allmählich ab. Die Kontraktion der Herzkammer wird unvollkommen und die Diastole verlängert, endlich steht das Herz in Diastole still. Bei Vergiftung mit grösseren Dosen steht das Herz meist nach nur unwesentlicher Verlangsamung plötzlich in Diastole still. Ein spontanes Wiederauftreten von Kontraktionen habe ich in diesen Fällen nie beobachtet. Bei Anwendung der für meine Versuche angegebenen Dosen zeigt sich mitunter eine kontinuierlich zunehmende Verlangsamung des Herzschlags, um dann still zu stehen. Oft kommt auf zwei Vorhofkontraktionen nur eine Kammerkontraktion, so dass die einzelnen Teile des Herzens ganz unregelmässig schlagen. In anderen Fällen treten dagegen Komplikationen auf. Das schon wesentlich langsamer schlagende Herz geht plötzlich für kurze Zeit in ein schnelleres Tempo über, um dann wieder in das frühere zurückzufallen. Manchmal macht sich auch nach voraufgegangener starker Verlangsamung Neigung zur Gruppenbildung geltend, mehrere Schläge folgen dicht aufeinander, dann tritt eine Pause ein, nach deren Verlauf sich das gleiche Spiel wiederholt. Diese Pausen können mitunter eine Länge von 30 und mehr Sekunden erreichen.

Also ganz analog der Erscheinung am isolierten Krötenherzen tritt die Toxinwirkung auch am Froschherzen in situ ein. Nur lässt sich zeigen, dass beim Herzen in situ die Zeit bis zum Eintritt des diastolischen Stillstandes auffallend länger ist als beim isolierten.

Diesen Unterschied bemerkt man auch beim Chloralhydratversuch; der diastolische Stillstand, der durch Chloralhydratzusatz am Froschherzen eintritt, erfolgt beim isolierten Herzen nach einer stets kürzeren Zeit als beim nicht isolierten.

In der vorliegenden Versuchsreihe beobachtete ich als Vorversuch an dem durch Fensterung blossgelegten Froschherzen den natürlichen Ausgang seiner Tätigkeit während einer langen Zeit; dabei konstatierte ich, dass das normale Froschherz unter den obengenannten Bedingungen mehrere Stunden hindurch seine normale Leistung und Pulsfrequenz beibehält. Dies ist eine äusserst wichtige Vorbedingung für meinen Versuch.

Atropin kann nicht die durch Pneumotoxin hervorgerufene Pulsverlangsamung oder den diastolischen Stillstand aufheben. Wenn man aber dabei Kampferöl auf das Herz träufelt, so beginnt das Herz meistens sofort bedeutend schneller zu schlagen; nicht selten steigt die Frequenz auf das Doppelte oder Dreifache. Es gelingt auch, Herzen, die bereits minutenlang ihre Tätigkeit völlig eingestellt haben, durch Kampfer wieder zu regelmässigen, kräftigen und ziemlich frequenten Schlägen zu bringen. Ferner reagiert jeder Abschnitt des Herzens im diastolischen Stillstand prompt auf mechanischen und elektrischen Reiz. Alle diese Tatsachen erweisen, dass der Muskel des durch Pneumotoxin total gehemmten Herzens seine Anspruchsfähigkeit völlig intakt zeigt.

Versuchsbeispiel XXIX. 6. VIII. 19. *Rana temporaria*. 23°C.

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
9h 22'	74	
9h 24'	76	
9h 26'		1 ccm Toxin I in Lymphsack injiziert.
9h 28'	78	
9h 30'	58	
9h 33'	52	
9h 40'	48	
10h	40	
10h 8'	20	
10h 10'	9	
10h 13'	Stillstand	Kammer steht still, Vorhof schlägt noch.
10h 16'	"	
10h 20'	Vorhof steht still	Kampferöl auf das Herz geträufelt.
10h 22'	20	
10h 25'	25	Kräftige Kontraktion.
10h 28'	28	

Versuchsbeispiel XXX. 5. VIII. 19. *Rana temporaria*. 23°C.

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
8h 32'	37	Regelmässig.
8h 41'	37	Reizschwelle 100 mm R.A.
8h 43'	35	
8h 47'		1,5 ccm Toxin injiziert.
8h 51'	28	
8h 55'	24	Reizschwelle 100 mm R.A.
8h 56'	22	
9h 00'	22	
9h 10'	18	
9h 13'	11	
9h 15'	diast. Stillstand	
9h 17'		Auf 100 mm R.A. reagiert prompt, und 7-8 Schläge der Kammer treten auf.
9h 19'	Stillstand	
9h 20'		Auf 100 mm R.A. reagiert die Kammer prompt.
9h 21'	Stillstand	
9h 22'		Auf 100 mm R.A. reagieren Sinus und atriovent. Grenze.

### Kap. VIII. Versuche an Säugetierherzen.

Ganz analog den geschilderten Wirkungen an Krötenherzen tritt die Toxinwirkung auch beim Warmblüter ein. Diese Versuche wurden nur an Katzen ausgeführt. Die Versuche wurden nach der von Langendorff<sup>31)</sup> angegebenen, bei uns modifizierten Methode ausgeführt<sup>7)</sup>. Beim Versuche mit Toxin II stellte ich als Regel einen Kontrollversuch mit Bouillon an und wies stets nach, dass Bouillon in kleinen Gaben auf das Herz kaum wirkt und in grossen Gaben die Herztätigkeit mehr oder weniger verstärkt und beschleunigt. Dieses Resultat stimmt mit dem, welches Popielski und Yoshimura bei Peptonversuchen gewonnen haben, überein und beruht höchst wahrscheinlich auf der Wirkung des Peptons, welches in Bouillon enthalten ist. Bei der Langendorff'schen Versuchsanordnung ist es sehr schwer, das Toxin lange Zeit hindurch dauernd durch die Herzgefässe durchströmen zu lassen, das Toxin wird durch die normale Nährflüssigkeit sehr rasch ausgespült, und das Herz kommt alsbald zur Erholung.

Versuchsbeispiel XXXI (Fig. 20). 20. I. 19.

Katze ♀ 2,6 kg. Toxin II. Temperatur der Nährflüssigkeit 37,5°C.

Fig. 20.



Zeitlinie 2//.

P.....1 ccm Pneumotoxin II.

D.....Diastolischer Stillstand.

E.....Erholung.

1. Schlagzahl 130 pro Min. Amplitude 0,6 cm.

2. Bouilloninjektion (1,0 ccm): Pulszahl wird nicht beeinflusst. Pulshöhe etwas gesteigert, Maximum 1,5 cm.

3. 1,0 ccm Toxin II injiziert: Pulshöhe nimmt allmählich ab, nach 54" tritt diastolischer Stillstand, zuerst der Kammer, dann des Vorhofs ein.

4. Stillstand für 1'14".

5. Erholung tritt plötzlich ein, nach 20" kehrt das Herz zur Norm zurück.

#### Versuchsbeispiel

XXXII. 25. I. 19.

Katze 2,3 kg. Toxin I. Temp. 38°C.

1. Schlagzahl 150 pro Min. Amplitude 0,7 cm. Regelmässig.

2. 1,0 ccm Toxin I injiziert; nach 20" tritt diastolischer Stillstand ein.

3. Stillstand: dauert 36" lang.

4. Erholung: nach 10" kehrt das Herz plötzlich zur Norm zurück.

Diese Versuche zeigen, dass das Pneumotoxin auf das Herz eine typisch lähmende Wirkung ausübt, und dass es das Herz des Warmblüters bedeutend stärker schädigt als das der Kröte. Sehr stürmisch erfolgt der völlige Stillstand in der Diastole; selbst 1 ccm Toxin ruft schon nach

20 bis 40 Sekunden den Stillstand hervor. Nach 50 bis 60 Sekunden tritt plötzlich die Erholung wieder ein, und das Herz kehrt zur Norm zurück. Unmittelbar vor dem Stillstand wird die Kontraktionsenergie mehr oder weniger herabgesetzt. Es ist von Interesse, festzustellen, dass das Herz, das sich einmal vom Stillstand erholt hat, durch abermalige Toxinzufuhr von neuem zum Stillstande kommt. Bei allen Versuchen bemerkte ich den scharfen Unterschied zwischen der Wirkung des Toxins und der Bouillon; das Pneumotoxin bringt das Herz, dessen Tätigkeit durch Bouillon verstärkt worden war, sehr stürmisch zum völligen Stillstand. In einigen Fällen sah ich aber eine relativ langsam auftretende Vergiftungserscheinung, dabei schlug das Herz immer langsamer und wurde in der lang dauernden Diastole schlaffer und stärker ausgedehnt als normal.

Versuchsbeispiel XXXIII. 30. I. 19.

Katze 3,0 kg. Temp. 38°C.

1. Schlagzahl 75 pro Min.
2. 1,0 ccm Toxin I injiziert; nach 20" 95 pro Min., nach 34" 60 pro Min.
3. Dann erholt sich das Herz allmählich.
4. Amplitude bleibt unverändert.

Ab und zu beginnt das Herz mit der plötzlich auftretenden abnormen Pulsbeschleunigung und Verstärkung der Herztätigkeit sich zu erholen.

Versuchsbeispiel XXXIV. 14. I. 19.

Katze 2,5 kg. Temp. 37,2°C.

1. Pulszahl 130 pro Min. Amplitude 0,7 ccm, regelmässig.
2. 1,0 ccm Toxin I injiziert; nach 26" tritt diastolischer Stillstand ein.
3. Stillstand: dauert 24" lang.
4. Das Herz beginnt sich zu erholen. Nach 12" tritt plötzlich abnorme Beschleunigung des Pulses mit Verstärkung der Herztätigkeit ein; Amplitude 5 cm, Pulszahl 25 pro Min.
5. Nach 30" kehrt das Herz wieder zur Norm zurück.

### **Kap. IX. Die physiologische Analyse der Herzwirkung von Pneumotoxin.**

Fasst man die Resultate der über die Herzwirkung von Pneumotoxin ausgeführten vorstehenden Versuche zusammen, so ergibt sich, dass das Pneumotoxin am Herzen nach kurzdauernder Pulsbeschleunigung eine Pulsverlangsamung mit Volumabnahme oder diastolischen Stillstand hervorruft. Die Frage nach dem eigent-

lichen Angriffspunkte dieser Toxinwirkung in dem Herzen lässt sich hier gründlich erörtern. In dieser Hinsicht habe ich die Beziehung der verschiedenen Alkaloide zur Pneumotoxinwirkung genau beobachtet. Zunächst darf man annehmen, dass diese Hemmungserscheinung des Herzens von der Vagusendigung unabhängig ist, weil diese Pulsverlangsamung oder Stillstand durch Atropin nicht aufgehoben wird, und weil sie auch am atropinisierten Herzen deutlich hervortreten. Weiter muss man die Sympathikuslähmung ausschliessen, denn während dieser Toxinvergiftung ist die Wirkung des Adrenalins noch auffallend ausgeprägt. Daraus ergibt sich, dass das Herz durch Pneumotoxin intrakardial, nicht von extrakardialen Nerven, beeinflussbar ist.

Untersuchungen über das Verhalten des Toxins gegen den Herzmuskel sind bereits von mir angestellt worden: nach dem Eintritt des Stillstandes reagiert das Herz auf mechanische Reizung ganz prompt mit neuen Kontraktionen, und die Erregbarkeit jedes Herzteils bleibt gegenüber dem früher wirksamen Minimalreiz bestehen. Die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels wird durch Pneumotoxin nicht beeinflusst. Ich konnte es sowohl beim isolierten Herzen wie beim nicht isolierten beweisen. Die Tatsachen, dass während des Toxinstillstandes der Herzmuskel noch auf Chlorbarium mit starken Kontraktionen reagiert, dass beim nicht isolierten Froschherzen subkutane Injektion von Eserin wieder neue Pulse hervorruft, dass sich das im Stillstand stehende Herz durch Erneuerung der Durchspülungsflüssigkeit alsbald erholt und dass endlich der Pneumotoxinstillstand oft durch spontane Kontraktion unterbrochen wird, sprechen dafür, dass nach dem Eintritt des Toxinstillstands die Anspruchsfähigkeit des Muskels noch lange erhalten bleibt, wenn es auch später zu einer Herabsetzung der Kontraktilität kommt. Jetzt ist es völlig klar, dass das Pneumotoxin selbst in grossen Gaben die Kontraktilität des Herzmuskels nicht vernichten kann; der Herzmuskel behält sein Kontraktionsvermögen, und trotzdem steht das Herz still; dies beruht höchst wahrscheinlich nicht auf der Ausschaltung der Funktion des Herzmuskels, sondern ist durch das Fehlen des Reizes bedingt, auf welchen der Muskel zu reagieren hat. Man beobachtet diese Erscheinung auch beim abnormen Erregungszustand der Vagusendigung oder auch bei der Ausschaltung des Reizleitungsvermögens in dem automotorischen Zentrum. Hier kann ich aber die Reizleitungsstörung ausschliessen, weil die mechanische Reizung in der

Sinusgehend die Schlagfolge des ganzen Herzens verlangsamt.

Es lässt sich, wie schon erwähnt, am Frosch zeigen, dass Pulsverlangsamung oder Stillstand durch Kampfer aufgehoben wird und dass das mit Kampfer vorbehandelte Herz nicht so leicht auf Toxinwirkung reagiert, wenn auch das Toxin in sehr grossen Gaben mehr oder weniger die Pulsverlangsamung herbeiführt. Schon Böhme hat beim Chloralhydratversuch und ich beim Pneumotoxinversuch festgestellt, dass Kampfer, trotz seiner stark erregenden Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens, die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels niemals steigern kann. Und ist die Annahme von Böhme, Gottlieb und Igerscheimer<sup>32)</sup> richtig, dass Kampfer die pathologisch gestörte Reizzeugung beleben kann, so wird man eine Gegenwirkung des Pneumotoxins und Kampfers auf die Reizzeugung im automotorischen Zentrum des Herzens anerkennen müssen. Die Eigenschaft des Pneumotoxins ist ganz analog der des Chloralhydrates, das in gewissen Mengen nur die Reizzeugung des Herzens schädigt. Dass der Reizzeugung besondere Apparate im Herzen zur Verfügung stehen und dass sie auch besonderen Giftwirkungen unterliegen, darüber kann kein Zweifel herrschen, ganz gleichgültig, ob man diese Funktion mit der neurogenen Theorie in nervöse Gebilde oder mit der myogenen in eine besondere Art von Muskelzellen verlegt. Durch partielle Schädigung der Reizzeugung durch das Pneumotoxin tritt Pulsverlangsamung und durch ihre komplette Ausschaltung Herzstillstand ein. Das Toxin wirkt also vor allem negativ chronotrop. Unter dem Einfluss von Pneumotoxin nähert sich das Herz dem Verhalten eines Darmstücks oder eines Limulusherzens (Carlson)<sup>33)</sup>, dessen nervöse Bewegungszentren man von den Muskeln anatomisch abgetrennt hat. Also liegt im Pneumotoxin ein Gift vor, das im allgemeinen nervöse Zentren früher lähmt als Muskeln, und man erhält einen Beweis für das Vorhandensein des nervösen Zentrums im Herzen, wie Rohde<sup>34)</sup> das schon beim Chloralhydrat behauptet hat.

Weiter möchte ich hier die Tatsache heranziehen, dass im Anfangsstadium der Vergiftung oft eine Pulsbeschleunigung auftritt. Diese akzelerierende Erscheinung ist unabhängig von der Lähmung der Vagusendigung, weil in diesem Stadium noch deutlich die Wirkung des Pilocarpins hervortritt; die Beschleunigung wird durch Pilocarpinzusatz prompt aufgehoben, und nach meiner Erfahrung ruft die Ausschaltung der Vagusendigung, wie z.B. durch Atropin-

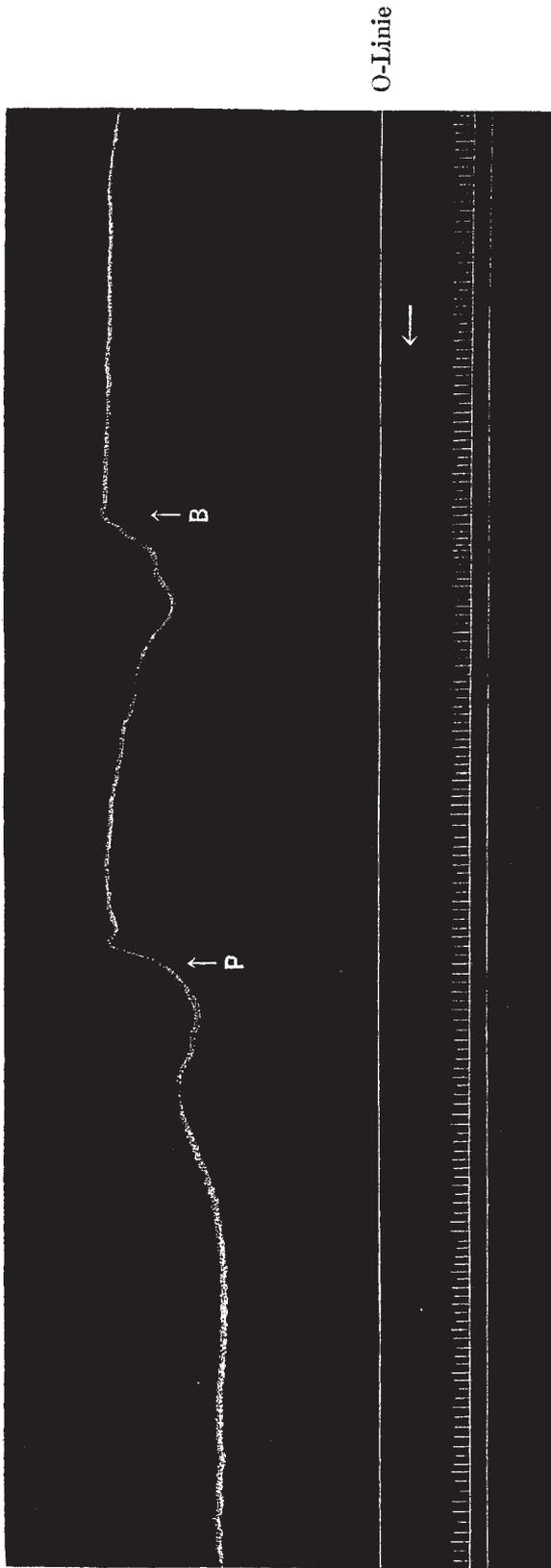
zusatz, beim Froschherzen keine Beschleunigung des Herzschlags hervor. Auf Grund meines Apocodeinversuchs darf ich auch die sympathische Wirkung des Toxins ausschliessen. Dixon<sup>36)</sup> hat schon in seiner eingehenden scharfsinnigen Studie festgestellt, dass Apocodein eine lähmende Wirkung auf die Sympathikusendigung ausübt. Andererseits habe ich<sup>7)</sup> beim Typhustoxinversuch beobachtet, dass das Typhustoxin in kleinen Mengen höchst wahrscheinlich auf die Vagusendigung des Herzens reizend wirkt und dass zwischen Apocodein und Typhustoxin eine pharmakologische Beziehung des Synergismus besteht. Beim isolierten Krötenherzen, welches fortdauernd seine regelmässigen kräftigen Kontraktionen gezeigt hat, tritt durch Apocodeinzusatz eine Pulsverlangsamung oder sogar ein diastolischer Stillstand ein. Dieser Apocodeinanfall wird durch Pneumotoxin eine Zeit lang unterbrochen. Diese Tatsache spricht dafür, dass die erregende Wirkung des Pneumotoxins unabhängig von der Sympathikuswirkung ist. Man muss die erregende Toxinwirkung auch dem intrakardialen Einfluss zuschreiben. Ob dann diese Wirkung auf der direkten Muskelreizung beruht oder auf die Reizung des Reizzeugungsapparates zurückzuführen ist, lässt sich hier ziemlich schwer entscheiden. Aber ist die Annahme richtig, dass die auf die Reizzeugungsapparate des Herzens erregend wirkenden Mittel wie z.B. Kampfer, auf das normale Herz keine besonders günstige Wirkung ausüben, dann möchte ich sie eher der direkten Muskelreizung zuschreiben.

Auf Grund meiner Analysen halte ich es für das wahrscheinlichste, dass das Pneumotoxin durch partielle Schädigung der Reizzeugungsapparate am Herzen eine Pulsverlangsamung und durch deren Ausschaltung einen Stillstand in Diastole herbeiführt.

### **Kap. X. Die Wirkung des Pneumotoxins auf den Blutdruck und die Gefässe.**

Ich gehe in meinen weiteren Versuchen zur Gefässwirkung des Pneumotoxins über. Die Katze wird unter Äthernarkose und das Kaninchen ohne Narkose oder unter Urethannarkose auf Rückenlage fixiert. Dann wird eine Carotis mit einem Hg-Manometer verbunden; zur Hintanhaltung der Blutgerinnung werden einige ccm Hirudinextrakt verabreicht. Nach intravenöser Zufuhr eines halben

Fig. 21.



(Kurve von rechts nach links.)

B.....2 cem Bouillon injiziert.

P.....2 cem Toxin II injiziert.

oder ganzen Kubikzentimeters des Toxins sinkt der Blutdruck stark und hält sich einige Zeit auf dieser Höhe. Dann erfolgt allmähliche Erholung bis zur normalen Höhe. Aber nach grösseren Gaben tritt keine Erholung mehr auf, und das Tier geht schliesslich zugrunde.

Versuchsbeispiel XXXV (Fig. 21).

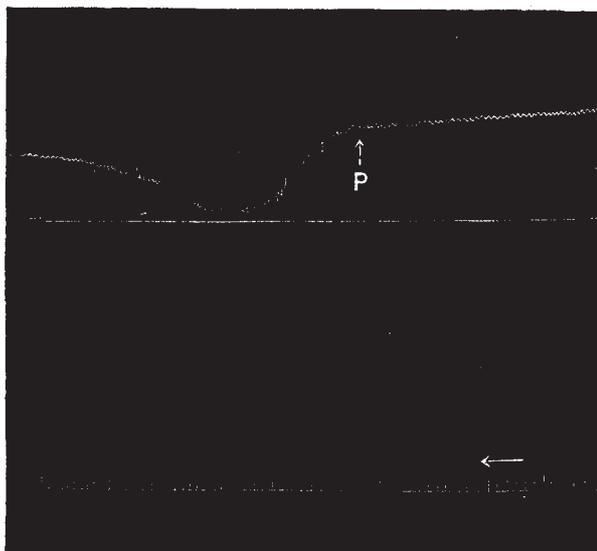
Kaninchen ♀ 1,6 kg. Urethannarkose; Hg-Manometer mit der Carotis verbunden.

Nach Sek.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	94	2 ccm Bouillon injiziert
10	74	
30	70	
50	60	
80	90	
120	88	2 ccm Pneumotoxin II injiziert.
130	74	
140	60	
180	60	
190	54	
210	56	
220	46	
250	46	
280	44	

Es fragt sich zunächst: ist das Sinken des Blutdrucks die Folge einer Herzschädigung oder einer Gefässerweiterung peripherer oder zentraler Natur, oder durch beide Faktoren gemeinsam bedingt? Der periphere Charakter dieser Drucksenkung geht, obgleich wir die zentrale Wirkung noch nicht absolut ausschliessen können, daraus hervor, dass auch nach Ausschaltung der zentralen Wirkung auf Pneumotoxininjektion hin ein Abstieg des Carotidruckes erfolgt.

In den zwei folgenden Versuchen gebe ich Belege für die peri-

Fig. 22.



(Kurve von rechts nach links.)  
P.....2 ccm Toxin I injiziert.

phäre Natur der Blutdrucksenkung. Der erste Versuch wird nach der von Langley zuerst ausgeführten Dezerebrierungsmethode ausgeführt, im zweiten wird ausserdem noch das Rückenmark peripherwärts zerstört, um auch die im Rückenmark gelegenen untergeordneten vasomotorischen Zentren auszuschliessen.

Versuchsbeispiel  
XXXVI (Fig. 22).

Kaninchen, ♂ 1,8 kg. Künstliche Atmung. Unter Urethannarkose wird 1,0 ccm Stärkeaufschwemmung cerebralwärts von der abgebundenen Carotis rapid hineingeführt und dadurch das vasomotorische und respiratorische Zentrum ausgeschaltet. Als Zeichen der Dezerebrierung treten dabei allgemeine Krämpfe mit Blutdrucksenkung auf, und darauf ist der Kornealreflex erloschen.

Nach Sek.	Blutdruck mm Hg.	Bemerkungen
0	30	2 ccm Pneumotoxin I injiziert
10	20	
20	8	
30	5	
40	7	
50	11	
60	14	
70	16	
80	18	
90	18	
100	18	2 ccm Pneumotoxin I injiziert
125	18	
135	10	
145	10	
165	6	
175	6	
195	2	

## Versuchsbeispiel XXXVII.

Kaninchen ♀ 1,3 kg. Dezerebriert, dann Rückenmark zerstört, künstliche Atmung.

Nach Sek.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	44	1,0 ccm Pneumotoxin I injiziert
10	50	
20	42	
30	34	
40	18	
50	14	
60	26	
80	26	
100	26	
120	26	
130	22	1,0 ccm Pneumotoxin I injiziert
140	11	
150	12	
160	11	
170	11	
180	12	
190	17	
200	17	
210	17	
220	17	

Diese Versuche zeigen den wenigstens z. T. peripheren Charakter der vom Pneumotoxin hervorgerufenen Blutdrucksenkung. Zur weiteren Analyse dieser Blutdrucksenkung beobachtete ich die Wirkung des Toxins auf die peripherischen Gefäße. Hierzu habe ich mehrere Durchspülungsversuche mit den peripheren Gefäßen angestellt, wobei für die Versuche an Hautmuskelgefäßen die Extremitätengefäße von Kröten nach Trendelenburg und die Ohrgefäße von Kaninchen nach Krawkow-Bissemski und ferner als Repräsentant von Gefäßen aus dem Splanchnicusgebiet die Darmgefäße von Kaninchen zur Anwendung kamen. Die Durchleitungsflüssigkeit, eine Ringer-Lösung, strömte aus einer auf ein bestimmtes Niveau eingestellten Mariotte'schen Flasche in die Gefäße. Zur Bestimmung der zeitlich erfolgenden Ausflussmengen registrierte ich die Tropfenzahl mittels eines elektrischen Tropfenzählers. Meine Versuche an Gefäßen des Krötenschenkels und Kaninchenohrs wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, die Darmgefäße aber wurden bei 38°C durchströmt.

Ich beobachtete, dass 1 ccm des Pneumotoxins auf die Schenkelgefäße von Krötenpräparaten nach Trendelenburg in der Regel keine bemerkenswerte Änderung des Gefässtonus hervorbringt, dass sich hingegen in einigen Fällen die Ausflussmenge der Durchströmungsflüssigkeit mehr oder weniger vermindert, während niemals der Fall eingetreten ist, dass sich die Wirkung des Toxins als Dilatation nachweisen liess.

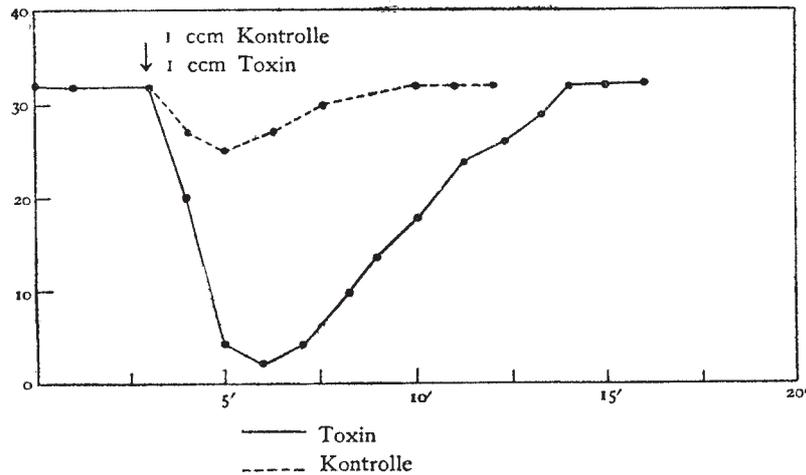
Auf die Gefäße des Kaninchenohrs wirkte aber das Pneumotoxin deutlich konstriktorisch. Selbst 0,5 ccm des Toxins konnte schon eine nennenswerte Verminderung der Ausflussmenge hervorrufen. Die konstriktorische Wirkung war um so deutlicher, je höher die Konzentration war. Das Verhalten der Ohrgefäße gegen 1 ccm Toxin kann etwa folgendermassen skizziert werden: Pneumotoxin ruft schon nach 1 Min. langer Durchleitung eine beträchtliche Vasokonstriktion hervor, welche sich allmählich durch Ausspülung mit Ringer-Lösung aufheben lässt. Die Kontrollflüssigkeit (Kondenswasser mit NaCl-Lösung) konnte mehr oder weniger vasokonstriktorisch wirken, aber immer mit grosser Intensitätsdifferenz zum Toxin.

Dann durchströmte ich die Darmgefäße von Kaninchen mit Pneumotoxinlösung im Wärmekasten. Bei der Durchströmung mit konzentriertem Toxin zeigten die Darmgefäße eine intensive Kontraktion, die durch Ausspülung mit Ringer-Lösung nicht vollkommen

aufgehoben werden konnte, was aber bei schwacher Toxinwirkung gewöhnlich möglich war.

Versuchsbeispiel XXXVIII. Ohrgefäßdurchspülung (Fig. 23).  
Kaninchen ♂ 2,0 kg. 30. X. 19.

Fig. 23.



Um 11<sup>h</sup> 30' vorm. des vorhergehenden Tages wurde das Ohrpräparat hergestellt und nach Ringer-Durchspülung der Ohrgefäße im Eisschrank aufbewahrt.

10<sup>h</sup> 10' vorm. 30. X begann die Durchspülung des Ohrpräparates. Tropfenzahl 32 pro Min.

Um 10<sup>h</sup> 20' Injektion von 1 ccm Kontrollflüssigkeit. Um 10<sup>h</sup> 30' Injektion von 1 ccm Toxin. Um 10<sup>h</sup> 45' Injektion von 1 ccm Kontrollflüssigkeit. Um 10<sup>h</sup> 55' Injektion von 1 ccm Toxin. Um 11<sup>h</sup> 20' Injektion von 1 ccm Kontrollflüssigkeit. Um 11<sup>h</sup> 30' Injektion von 1 ccm Toxin.

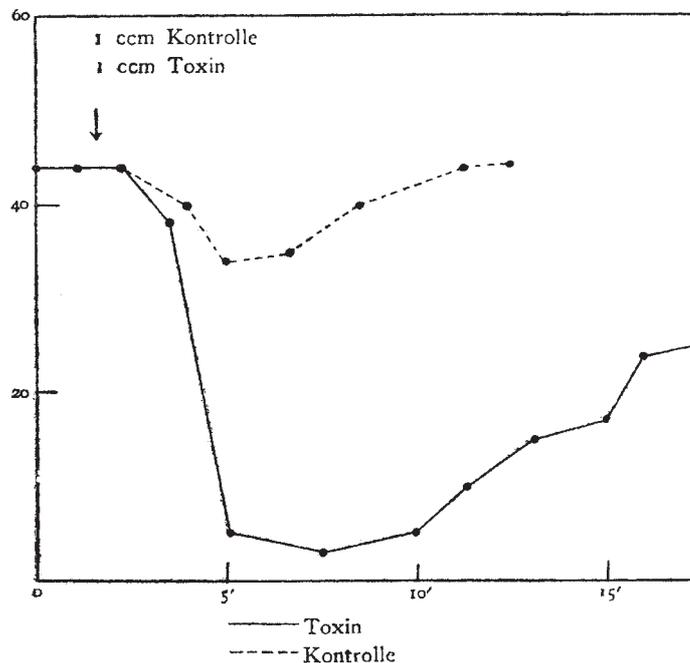
Die beigefügte Kurve zeigt das Resultat der ersten Toxininjektion. Das Ergebnis der anderen Injektionen stimmen mit dem der ersten Injektion überein.

Versuchsbeispiel XXXIX. Darmgefäßdurchspülung (Fig. 24).

Kaninchen ♀ 1,6 kg. 16. XI. 19.

Tötung um 1<sup>h</sup> 10' nachm. Um 1<sup>h</sup> 26' wurde das Darmgefäßpräparat hergestellt, in den Wärmekasten gebracht und mit Ringer bei 38°C durchspült. Um 1<sup>h</sup> 35' 1 ccm Kontrollflüssigkeit und um 1<sup>h</sup> 50' 1 ccm Toxin injiziert. Das Resultat wird in Fig. 24 gezeigt; die vasokonstriktorische Wirkung des Toxins wurde durch Ausspülung mit Ringer-Lösung nicht vollkommen aufgehoben. Um 2<sup>h</sup> 15' 0,5 ccm Kontrollflüssigkeit injiziert, fast ohne Wirkung. Um 2<sup>h</sup> 30' 0,5 ccm Toxin injiziert, jetzt verminderte sich die Tropfenzahl bedeutend, und nach 10' kehrte sie zur Norm zurück. Um 2<sup>h</sup> 50' wurde abermals 1 ccm Kontrollflüssigkeit und um 3<sup>h</sup> 10' 1 ccm Toxin injiziert. Das Ergebnis stimmte mit dem der ersten Injektion überein.

Fig. 24.



Also, beim Ohr- oder Darmgefäß des Kaninchens ruft das Pneumotoxin niemals eine Gefässerweiterung hervor, die Gefäße reagieren in jeder Konzentration von Pneumotoxin ebenfalls mit Verengung.

Die Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen. Durch die intravenöse Zufuhr von Pneumotoxin sinkt der Blutdruck. Nach der Dezerebrierung erfolgt auch ein Abstieg des Carotidrucks durch die Toxininjektion. Auf die peripheren Gefäße, sowohl auf die Hautmuskelgefäße als auch auf die Gefäße des Splanchnicusgebiets, wirkt das Pneumotoxin vasokonstriktorisch.

### Kap. XI. Über das Verhalten des Adrenalins gegen Pneumotoxin.

Aus den vorliegenden Untersuchungen über das Verhalten des Adrenalins gegen Pneumotoxin ergibt sich, dass der Stillstand oder die Pulsverlangsamung des durch Pneumotoxin vergifteten isolierten Krötenherzens durch Adrenalin aufgehoben wird. Somit ist die Wiederbelebung durch Adrenalin bei der Pneumotoxinvergiftung von

mir experimentell erwiesen. Diese Resultate stimmen mit denen, die Gottlieb<sup>36)</sup> bei einigen herzlähmenden Giften, wie Chloroform oder Kalisalz, erhielt, überein. Dass es sich dabei nicht etwa bloss um eine sekundäre Wirkung der verbesserten Blutzirkulation im Herzen, sondern um eine direkte Herzwirkung handelt, geht daraus hervor, dass sich diese Adrenalinwirkung am isolierten Herzen nachweisen lässt. Schon früher hat Fr. Meyer<sup>37)</sup> bei der mit der Diphtherievergiftung einhergehenden Kreislaufschwäche bemerkt, dass fast schon sterbende Tiere, deren Blutdruck bereits auf 30 bis 40 mm Hg gefallen war, durch Adrenalin noch bis zu 7 Stunden am Leben erhalten werden konnten; der Blutdruck blieb nach einmaliger Injektion 30 bis 40 Minuten lang auf normaler Höhe, die Atmung besserte sich, die Reflexe kehrten zurück, und der schlechte und sehr langsame Puls wurde rasch und kräftig. In Übereinstimmung mit den experimentellen Feststellungen haben die bisher vorliegenden Erfahrungen auch am Menschen ergeben, dass die intravenöse Adrenalininjektion bei jeder Form von Kreislaufkollaps häufig wiederbelebend wirken kann. Ich halte es für sehr interessant und klinisch wichtig, das Verhalten des Adrenalins gegen einzelne Infektionsgifte eingehend zu erforschen. Bekanntlich hat Adrenalin als wirksames Mittel für rasche Verbesserung des Kreislaufes zwei Bedeutungen: Adrenalin steigert infolge der Wiederverengerung des Strombettes die Zirkulationsgeschwindigkeit und verstärkt die Herztätigkeit durch Vermehrung der Menge von ins Herz strömendem Blut, andererseits wirkt es als direktes Herzmittel. Ist die Annahme von Eppinger, dass die Herzmuskeln durch Diphtherietoxin von Anfang an direkt geschädigt werden, richtig, so kann man sehen, dass Adrenalin auf Diphtherieherz als Vasomotorenmittel wirkt. Dass trotz weitgehender Schädigung Adrenalin bei Pneumonie das Herz zu erhalten und weiter zu befördern vermag, ist hingegen wohl vor allem der Herzwirkung des Adrenalins—Verstärkung der Kontraktion und Pulsbeschleunigung—zu verdanken, weil das Pneumotoxin die Herzmuskeln verschont und ferner seine schädigende Wirkung auf das Gefässsystem experimentell noch nicht genügend untersucht worden ist.

Wenn auch Adrenalin und Kampfer als Wiederbelebungsmitel an dem mit Pneumotoxin vergifteten Herzen experimentell nachgewiesen worden sind, so finden wir doch bezüglich der pharmakologischen Bedeutung beider Mittel einen grossen Unterschied zwischen ihnen. Der Angriffspunkt des Adrenalins ist ganz verschieden von

dem des Kampfers; Adrenalin bemüht sich, die Herabsetzung der Herztätigkeit, die infolge Reizzeugungsstörung erfolgt ist, durch Acceleransreizung zu verhüten, während Kampfer die Reizzeugungsstörung durch die Erregung der Reizzeugung bekämpft. Experimentell ist die Wirkung des Adrenalins am Pneumotoxinherzen viel flüchtiger als die des Kampfers, und das in der Ruhestellung stillstehende Herz reagiert viel leichter und schneller auf Kampfer als auf Adrenalin. Dies beruht nicht nur auf dem chemischen Charakter beider Mittel, sondern auch auf der Verschiedenheit ihres Angriffspunktes. Unter vielen Versuchen bin ich nur selten einem Falle begegnet, wo das infolge des Pneumotoxins stillstehende Herz, welches auf mechanische Reizung noch reagierte, durch Kampfer oder Adrenalin nicht wiederbelebt wurde. Ich beobachtete denselben Befund auch beim Versuch mit Chloralhydrat, das auf den Reizzeugungsapparat am Herzen lähmend wirkt. Drum muss man hier ein Stadium annehmen, in welchem weder die Gegenwirkung des Kampfers noch die Acceleransreizung des Adrenalins die Toxinwirkung auf den Reizzeugungsapparat aufheben kann.

### **Kap. XII. Kritische Betrachtungen über den Herztod infolge von Pneumotoxin.**

Ich habe mich mit der Frage beschäftigt, ob nach der Bakterienart der Angriffspunkt des bakteriellen Herzgiftes am Herzen verschieden ist, und ob es sich bei einer infektiösen Kreislaufstörung je nach der Bakterienart vorwiegend um Herzschwäche oder um vasomotorische Lähmung handelt. Die erste Frage halte ich durch meine Untersuchungen über Typhus<sup>7)</sup> und Pneumotoxin für gelöst. Zwischen den pharmakologischen Wirkungen beider Toxine habe ich schon einen merklichen Unterschied gefunden: das Typhustoxin wirkt wie Muskarin resp. Atropin auf die Vagusendigung des Herzens elektiv, während das Pneumotoxin wie Chloralhydrat oder Kalisalz auf die automotorischen Apparate lähmend wirkt. Die von mir nachgewiesene Tatsache, dass Mycoidesextrakt, Coli- und Ruhrtoxin<sup>7)</sup> keine besonders schädigende Wirkung auf das Herz haben, ist ein weiterer Beweis für die spezifische Herzwirkung der Bakterientoxine.

Bis heute haben viele Autoren das Wort „Herzwirkung der Bakterientoxine“ oft angewendet, aber leider sind Untersuchungen über genauere physiologische resp. pharmakologische Analysen dieser

sog. „Herzwirkung“ bis jetzt garnicht veröffentlicht worden, obwohl die pathologisch anatomischen Veränderungen des Herzmuskels bei Diphtherie von einigen Autoren beschrieben worden sind.

Untersuchungen über die zweite Frage sind bis jetzt in sehr geringer Anzahl veröffentlicht worden. Wie schon erwähnt, haben Pässler an mit Pneumokokken infizierten Tieren und Schwarz an Pneumoniepatienten durch Einwirkung verschiedener Arzneimittel (Digitalis, Kampfer, Coffein) diese Frage zu lösen versucht. Aber diese Methode ist nicht genügend, weil den meisten Vasomotorenmitteln auch eine mehr oder weniger deutliche Wirkung auf das Herz zukommt, ebenso aber auch den Herzmitteln Wirkungen auf die Gefäße nicht fehlen. Romberg und seine Mitarbeiter haben diese Frage auf experimentellem Wege zu lösen versucht. Nach eingehender Erörterung kommen sie zu folgenden Schlüssen: „Die Pneumokokken und Diphtheriebazillen schädigen den Kreislauf bei Kaninchen dadurch, dass sie das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata lähmen. Diese Lähmung führt zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes und zu einer veränderten Blutverteilung, zu einer Blutüberfüllung in den Splanchnicusgefäßen; die Gefäße des Gehirns, der Muskeln und der Haut hingegen sind blutleer. Das Herz ist an dieser Schädigung des Kreislaufes unbeteiligt, es wird erst sekundär infolge der durch die Vasomotorenlähmung auftretenden mangelhaften Durchblutung geschädigt.“ So meinen sie durch ihre Versuche und die daran geknüpfte Deduktion den Schluss ziehen zu müssen, dass bei einer Reihe von Krankheiten, wie z.B. Pneumonie, das Versagen der Zirkulation, der Tod, nicht durch direkte Herzschädigung bedingt ist. Als Prüfung für die Herzkraft gilt den genannten Autoren der Effekt, den die Bauchmassage und die Aortenkompression über dem Zwerchfell auf den Blutdruck haben, indem auch bei vasomotorischer Lähmung, soweit das Herz seine normale Kraft behält, die Aortenkompression eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat. In neuerer Zeit hat Steyskal durch grundlegende Versuche festgestellt, dass die von Romberg gewählte Aortenkompressionsmethode als Massstab für die Herzschädigung mangelhaft und irreführend ist, und auf Grund des gemessenen Vorhofdrucks die primäre Herzschädigung angenommen. Einige meiner Nachprüfungen beschäftigten sich mit der methodologischen Seite der zu lösenden Frage des Effekts der Aortenkompression als Massstab für die Leistungsfähigkeit des Herzens. Die Resultate meiner Nachprüfungen

stimmten im allgemeinen mit dem von Steyskal überein. Ich habe gesehen, dass mehr oder minder deutliche Drucksteigerung durch Aortenkompression selbst in Stadien eintritt, wo das Herz, wie das in wenigen Sekunden eintretende Sinken des Blutdruckes beweist, unter intensiver Schädigung zusammenbricht; am Kaninchen, welches mit Chloralhydrat oder Pneumotoxin, das von mir als intensives Herzgift festgestellt worden ist, vorbehandelt ist, oder welches nach Dezerebrierung künstlicher Atmung ausgesetzt ist, tritt durch Aortenkompression mehr oder weniger stark Blutdrucksteigerung auf. Am dezerebrierten und dann mit Chloralhydrat oder Pneumotoxin behandelten Tiere habe ich denselben Erfolg bekommen.

Ich glaube, dass ein Herz, wenn sein Reizzeugungsvermögen auch vernichtet, die Anspruchsfähigkeit des Muskels aber noch erhalten geblieben ist, auf Aortenkompression mit vermehrtem Arteriendruck antworten kann, da dabei das Vermögen der infolge Aortenkompression reagierenden Elastizitätszunahme des Herzmuskels ziemlich intakt bleibt. Wenn die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels total ausgeschaltet worden ist, dann versagt die Reaktion des Herzens auf Aortenkompression. Mit anderen Worten: die Drucksteigerung kann, wie Romberg im Verlaufe der Pneumotoxinvergiftung bei Aortenkompression beobachtete, nicht nur bei Vasomotorenlähmung mit intaktem Herzen, sondern auch am geschädigten Herzen, solange noch die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels d.h. die Elastizität des Muskels erhalten ist, hervorgerufen werden. In dieser Hinsicht möchte ich aber die Aortenkompressionsmethode nicht als genauen Massstab für Herzsädigung benutzt wissen.

Hier sehe ich mich genötigt, zur Erklärung der Kreislaufstörung bei Pneumonie die Resultate meiner beiden Versuchsreihen, von denen die eine das Herz, die andere die Gefäße betrifft, in Erwägung zu ziehen. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse will ich, Romberg gegenüber und in Übereinstimmung mit klinischen Ansichten, an dem Satze festhalten, dass der Herztod bei Pneumonie, nicht immer, wie Romberg meint, ein sekundärer, durch Gefässlähmung bewirkter, sondern häufig auch ein primärer, d.i. durch toxische Eingriffe hervorgerufener ist. Ich meine hier jenen Herztod, welcher auf der Höhe der Infektion unter Kollapserscheinungen auftritt. Ich möchte überdies hinzufügen, dass wenigstens jener Herztod, welcher bei Pneumonie nicht unter vorhergehendem bedeutenden Sinken des Arteriendrucks, wie Ortner erwähnt, also plötzlich eintritt, zweifels-

ohne als primärer anzusehen ist, denn hier besteht auch jenes Bedenken nicht, welches Romberg wegen des Mitauftretens des gesunkenen Blutdruckes allenfalls aufwerfen konnte. Jedenfalls kann ich hier bei Pneumokokkeninfektion keinen sicheren Beweis dafür liefern, dass die Gefäßlähmung als wichtiger Faktor der Kreislaufschwäche durch Pneumotoxin in Betracht kommt, weil am Kaninchen, welches dezerebriert und dessen Rückenmark gleichzeitig durchschnitten ist, auch eine ausgeprägte Blutdrucksenkung durch Toxininjektion eintritt, und weil die vasodilatatorische Wirkung des Toxins sowohl auf die Hautmuskelgefäße als auch auf die Splanchnikusgefäße nicht beobachtet wird. Soweit meine diesbezüglichen Versuche an peripherischen Gefäßen ergeben haben, scheint die Ansicht, dass der Kreislaufstörung bei Pneumonie die periphere Vasomotorenlähmung hauptsächlich zu Grunde liegt, nicht aufrecht erhalten werden zu können. Hier möchte ich aber bemerken, dass zur endgültigen Bestätigung dieser Schlussfolgerung jedenfalls noch weitere, eingehende Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Pneumotoxin unentbehrlich sind.

### Kap. XIII. Zusammenfassung.

Im Interesse der Übersichtlichkeit mögen die Ergebnisse nochmals kurz zusammengefasst werden :

1. Wirkt das Pneumotoxin auf das isolierte Krötenherz ein, so tritt zuerst eine Beschleunigung des Herzschlags mit Zunahme der Kontraktionsenergie ein. Bald darauf wird der Schlag immer langsamer, und die Systolen werden immer unvollkommener, schliesslich erfolgt völliger Stillstand in der Diastole.

2. Diese Toxinwirkung wird nicht durch Atropin aufgehoben, und selbst am vorher atropinisierten Herzen tritt dieselbe Wirkung auf. Dagegen erholt sich dieser diastolische Stillstand nach einer Kampfergabe. Aller Wahrscheinlichkeit nach wirkt der Kampfer dem Toxin als antagonistisches Mittel entgegen; nach Kampfergabe beginnt das Herz wieder schneller zu schlagen, und die Kontraktionshöhe steigt.

3. Der Herzmuskel ist während des Pneumotoxinstillstandes in gleichem Masse anspruchsfähig wie vor Toxinzusatz; nach dem Stillstand bleibt die Erregbarkeit gegenüber dem früheren Minimalreiz bestehen.

4. Die geschilderten Toxinwirkungen treten in ganz analoger Weise auch am Froschherzen in situ und am Warmblüterherzen auf.

5. Diese Hemmungserscheinung des Herzens beruht auf partieller oder totaler Lähmung der reizzeugenden Apparate im automotorischen Zentrum durch das Toxin. Das Toxin wirkt auf das Herz negativ chronotrop.

6. Auf die peripheren Gefäße des Kaninchens inklusive der Splanchnicusgefäße wirkt das Toxin mehr oder minder vasokonstriktorisch und niemals vasodilatatorisch. Durch intravenöse Zufuhr von Toxin sinkt der Carotisdruck, dasselbe wird auch am dezerebrierten Tiere beobachtet.

7. Die Ursache der pneumonischen Kreislaufstörung ist wenigstens nicht ausschliesslich in der peripheren Vasomotorenlähmung zu erblicken, wahrscheinlich spielt bei dieser Kreislaufschwäche die primäre toxische Schädigung des Herzens eine wichtige Rolle.

#### Literaturverzeichnis.

1) Romberg, Pässler, Bruns u. Müller, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Pathologie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten. D. Arch. f. kl. Med. 1899, Bd. 64, S. 652.

2) Romberg u. Heineck, Untersuchungen über die Todesursache bei Perforationsperitonitis. D. Arch. f. kl. Med. 1901, Bd. 69, S. 429.

3) Pässler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie. D. Arch. f. kl. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

4) Steyskal, Über die krit.-experimentellen Untersuchungen über den Herztod infolge von Diphtherie. I. Teil. Ztschr. f. kl. Med. 1902, Bd. 44, S. 367; II. Teil. ebenda. 1904, Bd. 54, S. 129.

5) Schwarz, Zur Kenntnis der Behandlung akuter u. chronischer Kreislaufstörungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 135.

6) Ortner, Klinische Beobachtungen über das Verhalten der Kreislauforgane bei akuten Infektionskrankheiten. Verhandl. d. Kong. f. inn. Med. 1904, Bd. 21, S. 255.

7) Sogen (宗玄), Experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen von Typhustoxin. Tohoku Journ. of exp. Med. 1920, Bd. 1, S. 21.

8) Klemperer, Versuch über Immunisierung u. Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. B. kl. Woch. 1891, S. 829.

9) Pane, Über die Heilkraft des aus verschiedenen immunisierten Tieren gewonnenen antipneumonischen Serums. Centralbl. f. Bakt. 1891, Bd. 21, S. 664.

10) Carnot u. Fournier, Recherches sur le pneumocoque et ses toxines. Arch. de Méd. expér. 1900, Bd. 12, S. 357.

11) Mennes, Antipneumokokkenserum u. der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumokokkus. Ztschr. f. Hyg. 1897, Bd. 25, S. 413.

12) Radziewski, Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. Ztschr. f. Hyg. 1901, Bd. 37, S. 1.

- 13) Lindemann, Beiträge zur Kenntnis der Pneumokokkeninfektion. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. 1911, Bd. 33, S. 233.
- 14) Rosenow, Pneumococcus anaphylaxis and immunity. Journ. of infect. Dis. 1911, Bd. 9, S. 190.
- 15) Cole, Toxic substances produced by pneumococcus. Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 16, S. 644.
- 16) Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspensierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346.
- 17) Popielski, Über den Einfluss des Peptons auf die Tätigkeit des isolierten Säugetierherzens. Pflüger's Arch. 1909, Bd. 130, S. 394.
- 18) Friedberger u. Mita, Die Anaphylaxie des Frosches u. die Einwirkung des Anaphylatoxins auf das isolierte Froschherz. Ztschr. f. Imm.-Forsch. 1911, Bd. 10, S. 362.
- 19) Yoshimura (吉村), Über den Einfluss des Anaphylotoxins u. Peptons auf das Herz. Chūgai-Iji-Shimpō. 1912, Nr. 767, S. 289. (japanisch)
- 20) Kondo (近藤), Über die Wirkung des Peptons auf den Blutkreislauf. Acta scholae medicinalis universitatis imperialis in Kioto. 1919. Bd. III, S. 362. (deutsch)
- 21) Abe (阿部), Über den Einfluss der Ligatur der Pulmonalarterie auf den Blutdruck und das Volum der peripheren Organe und über das Wesen der blutdruckherabsetzenden Wirkung der paradoxen vasodilatatorischen Substanzen. Tohoku-Igaku-Zasshi. 1919, Bd. IV, S. 16. (japanisch)
- 22) Heubner, Die Wirkungen des Kampfers auf das Froschherz. Arch. f. Heilkunde. 1870, Bd. 11, S. 334.
- 23) Harnack u. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über Calaberin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 401.
- 24) Maki, Über den Einfluss des Kampfers, Coffeins u. Alkohols auf das Herz. Inaug. Dissert. Strassburg. 1884.
- 25) Stockman, The physiological action of borneol. Journ. of Physiol. 1888, Bd. 9, S. 65.
- 26) Wiedemann. Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 216.
- 27) Pellacani, Zur Pharmakologie des Kampfers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 369.
- 28) Alexander-Lewin, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 226.
- 29) Schmiedberg, Grundriss der Pharmakologie. Leipzig 1903. 4. Aufl.
- 30) Böhme, Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346.
- 31) Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflüger's Arch. 1895, Bd. 61, S. 291.
- 32) Igerscheimer, Über die Wirkung des Strychnins auf das Kalt- u. Warmblüterherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 73.
- 33) Carlson, The nervous origin of the heart-beat in limulus and the nervous nature of co-ordination or conduction in the heart. Am. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 12, S. 67. und 1905, Bd. 13, S. 471.
- 34) Rohde, Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 104.
- 35) Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special refer-

ence to the alkaloid apocodeine. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 30, S. 97.

36) Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf das Herz und den Blutdruck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 38, S. 79.

37) Meyer, Beiträge zur Kenntnis der Diphtherievergiftung u. ihrer Behandlung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 208.

---