

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Wirkungen der Erdalkalien auf das isolierte Froschherz.

Von

H. Kionka.

Dass Barium in kleinen Dosen bestimmte Wirkungen auf die Herz-tätigkeit ausübt, welche für gewöhnlich in Parallele gestellt werden zu den Wirkungen der Digitalis-Glykoside, ist schon längst bekannt. Die Kenntnis dieser Wirkung hat dazu geführt, Bariumsalze an Stelle von Digitalispräparaten in die Therapie der Herzkrankheiten einzuführen. Ausführlichere Untersuchungen aus den letzten Jahren haben jedoch gezeigt, dass mindestens ein quantitativer Unterschied zwischen den Wirkungen des Bariums und den Digitaliskörpern einschl. Strophanthus besteht, dass die typische, die Systole anregende und zum systolischen Herzstillstand führende Wirkung den Bariumsalzen nur in relativ grossen Dosen zukommt, und dass bei Anwendung kleiner Gaben sich „Erschlaffungszustände“ am Herzen zeigen, welche zuletzt zu Herzstillstand in Diastole führen.

Durch die Untersuchungen von Poulsson (1) und Werschinin (2) wurde weiterhin gezeigt, dass ein qualitativer Unterschied in der Wirkung der Bariumsalze festzustellen war, je nachdem diese Salze auf das isolierte Herz endocardial oder exocardial einwirkten.

Alle diese Versuche wurden ebenso wie einige Versuche von Trendelenburg (3) am überlebenden Froschherzen ausgeführt, und zwar wurde dazu benutzt teils der alte Williamssche Froschherzapparat, teils die von Straub angegebene Methode.

Einige Beobachtungen, welche ich zufällig bei Versuchen am isolierten Froschherz machte, deckten sich nicht ganz mit der namentlich von Werschinin ausgesprochenen Ansicht über das Wesen der Herzwirkungen des Bariums. Ich beschloss daher in eine Nachprüfung dieser Wirkungen einzutreten, dehnte aber diese Versuche gleichzeitig aus auf die anderen Erdalkalien Calcium und Strontium und fügte schliesslich noch einige Versuche mit Radiumemanation hinzu. In allen Fällen wurden die Erdalkalien in Form der leicht löslichen Chloride benutzt, wie dies auch von sämtlichen früheren Untersuchern geschehen war.

Zu meinen Untersuchungen bediente ich mich der Williamsschen Methode, in der Form wie sie von Schmiedeberg (4) und später von Holste (5) umgearbeitet worden ist. Der ursprüngliche Williamssche Froschherzapparat hat dabei einige Umwandlungen erfahren. Er ist in der Form, in welcher er jetzt im hiesigen Institut benutzt wird und in der ich ihn auch zu meinen Untersuchungen benutzt habe, kürzlich

von Holste (5) in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Untersuchung über die Wertbestimmung der Herzmittel beschrieben worden.

Die wesentlichen Unterschiede dieser Apparatur gegenüber der früher am isolierten Froschherz verwandten Methode bestehen darin, dass das Herz, welches durch seine eigene Tätigkeit den Kreislauf unterhält, nicht, wie dies früher geschah, in einem Becherrchen hängt, in welchem sich Nährflüssigkeit befindet, sondern dass das Herz von aussen mit Nährflüssigkeit beträufelt wird. Diese Methode hat den Vorzug, dass man im Laufe des Versuches sofort bemerkt, wenn ein Herz durch die angewandte Gifflösung geschädigt und durchlässig wird. Es tritt alsdann endocardial zugeführte Flüssigkeit aus dem geschlossenen Kreislauf aus, was sofort am Absinken des Flüssigkeitsniveaus in der mit Maassstrichen versehenen Vorratskugel zu erkennen ist. Wir werden sehen, dass die Feststellung dieser Tatsache für die Deutung der Herzwirkung von grosser Wichtigkeit ist.

Aus äusseren technischen Gründen muss in diesem Froschherzapparat, wie dies auch schon in der ursprünglichen von Williams angegebenen Form der Fall war, das Herz unter einem Flüssigkeitsdruck von 20 cm arbeiten. Da bei der Straubschen Methodik dieser Druck nur 2 cm beträgt, so scheint es nicht ausgeschlossen, dass dieser Umstand von Bedeutung für die Herzaction wäre. Ich habe daher in einigen Versuchen den ganzen Apparat horizontal gelegt und durch Einschaltung kürzerer Ventile den auf dem arbeitenden Herzen lastenden Druck bis auf 4 cm erniedrigt. Wie aus den unten folgenden Protokollen zu ersehen ist, ergaben sich hieraus keinerlei Unterschiede in der Wirkung.

Ein sehr wichtiger Unterschied zwischen der von mir angewandten Methodik und der von Poulsson und Werschinin benutzten Methode liegt aber in der verwandten Nährflüssigkeit. Die genannten Autoren hatten nämlich Ringersche Lösung oder in einzelnen Versuchen 0,6 proc. Kochsalzlösung oder andere Elektrolytlösungen verwandt. Nur in wenigen Versuchen wurde von Werschinin Chlorbarium in Blutserum gelöst benutzt.

Wie wir aber unten sehen werden, ist Ringerlösung wegen ihres Kalkgehaltes durchaus nicht indifferent für das Froschherz. Ich benutzte daher nach dem Beispiel von Schmiedeberg (6) eine Mischung von 2 Teilen Salzlösung in einem Teil defibriniertem Blut.

Es wurden stets 50 ccm dieser Nährflüssigkeit zur Unterhaltung des Kreislaufes verwandt. Die gleiche Flüssigkeit (mit oder ohne Giftzusatz) diente zur Beträufelung der Aussenseite des Herzens.

Da die Untersuchungen von Werschinin ergeben hatten, dass es einen erheblichen Unterschied ausmacht, je nachdem man das Herzgift endocardial oder exocardial zur Einwirkung bringt, so stellte ich drei Reihen von Versuchen an.

1. In der ersten Reihe wurde die zu prüfende Substanz nur der Kreislaufflüssigkeit zugesetzt (endocardiale Vergiftung);
2. in der zweiten Reihe wurde sie nur der das Herz von aussen beträufelnden Flüssigkeit zugesetzt, während die Kreislaufflüssigkeit giftfrei blieb (exocardiale Einwirkung); und

3. in der dritten Reihe wurde sowohl der von innen einwirkenden Kreislaufflüssigkeit, wie der von aussen einwirkenden Einträufelungsflüssigkeit die zu prüfende Substanz zugesetzt (endo- und exocardiale Einwirkung).

Da die Untersuchungen über die Digitaliskörper, wie namentlich in der oben erwähnten Arbeit von Holste deutlich gezeigt ist, ergeben haben, dass von grosser Bedeutung für die Feststellung der Wirkungsstärke eines Präparates die Auswahl der Frösche ist, deren Herzen zu den Versuchen benutzt werden, so verfuhr ich auch bei diesen Versuchen nach ganz bestimmten Gesichtspunkten. Da nach anderen Erfahrungen constante Herzwirkungen mit Sicherheit nur an den Herzen der braunen Landfrösche zu erzielen sind, so benutzte ich stets nur Herzen von *Rana fusca* (= *Rana temporaria* L). Es wurde auch darauf gesehen, dass die Frösche möglichst gleiches Gewicht hatten. Es wurden stets Frösche im Gewicht von ungefähr 40 g zu den Versuchen benutzt.

Ein wichtiger Umstand bei der Anstellung derartiger Versuche ist bekanntlich der Kräftezustand der zu verwendenden Frösche. Auch meine Versuche ergaben wiederum die Richtigkeit dieser Tatsache. Es wurden von mir vergleichsweise Versuche angestellt mit frischgefangenen Fröschen im Frühjahr vor der Laichzeit und mit Fröschen, welche monatelang im Frosekeller gehalten wurden.

Es ist m. E. bei solchen Versuchen unbedingt notwendig, um vergleichbare Resultate zu erzielen, nur Frösche derselben Art, desselben Ernährungs- und Kräftezustandes und möglichst auch von ganz gleichem Gewicht zu benutzen. Es kommt auch so noch öfters vor, dass man zwischen ganz gleich verlaufenden Versuchen manchmal ein Herz findet, welches sich bei weitem weniger widerstandsfähig erweist als die andern. Es handelt sich in solchen Fällen wohl um Herzen, welche in irgendeiner Weise beim Anpassen des Herzens am Apparat vorher unmerklich Schaden genommen haben.

Ausser den Versuchen in der Art, wie sie auch von den anderen Autoren angestellt wurden, bei denen die prüfenden Substanzmengen auf einmal der Nährflüssigkeit zugesetzt wurden, habe ich auch eine grössere Anzahl von Versuchen ausgeführt, bei denen zunächst nur eine kleinere Substanzmenge der Nährflüssigkeit beigemischt wurde und erst allmählich diese Menge im Laufe des Versuches gesteigert wurde. Die auf diese Weise erhaltenen Resultate zeigten erhebliche Unterschiede gegenüber den Versuchen mit einmaliger Darreichung.

Es soll nun zunächst eine Anzahl von Protokollen aus den einzelnen Versuchsgruppen folgen.

A. Versuche mit Chlorbarium.

I. Endocardiale Darreichung.

Versuch 1.

	Blutflüssigkeit mit 0,032 pCt. BaCl ₂ . — Herz von frischem Frosch.
Nach 28 Minuten	erhebliche Drucksteigerung,
" 31	" weitere Drucksteigerung,
" 52	" wieder Absinken des Blutdruckes,
" 56	" weiteres Absinken,
" 58	" Druck wieder normal,
" 60	" Versuch abgebrochen.

Versuch 2.

Blutflüssigkeit mit 0,036 pCt. BaCl₂. — Herz von frischem Frosch.

Nach	2	Minuten	systolischer Stillstand mit sofortiger Erholung,
"	5	"	desgl.,
"	6	"	"
"	8	"	"
"	10	"	"
"	11	"	"
"	12	"	"
"	19	"	Herzelevationen enorm gross und etwas verlangsamt.
"	30	"	Frequenz der Herzelevationen wieder normal, die einzelnen Ausschläge enorm gross,
"	60	"	Versuch abgebrochen, da kein weiterer Stillstand.

Versuch 3.

Blutflüssigkeit mit 0,04 pCt. BaCl₂. — Herz von frischem Frosch.

Nach	2	Minuten	vorübergehender systolischer Stillstand,
"	8	"	desgl.,
"	10	"	"
"	11	"	" hält an bis
"	14	"	"
"	15 ^{1/2}	"	"
"	17—19	"	"
"	20	"	"
"	23—25	"	"
"	27	"	"
"	35—37	"	"
"	38	"	definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 4.

Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. BaCl₂. — Herz von frischem Frosch.

Nach	2	Minuten	vorübergehender systolischer Herzstillstand,
"	6	"	desgl.,
"	8	"	"
"	10—13	"	"
"	15—20	"	"
"	34	"	definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 5.

Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. BaCl₂. — Herz von frischem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 6.

Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. BaCl₂. — Herz von altem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 7.

Blutflüssigkeit mit 0,084 pCt. BaCl₂. — Herz von frischem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 8.

Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. BaCl₂. — Herz von altem Frosch.

Nach	4—6	Minuten	vorübergehender Stillstand in Diastole,
"	7—8	"	desgl.,
"	9	"	nur noch vereinzelte Pulsschläge,
"	20	"	definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 9.

Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. BaCl₂. — Herz von altem Frosch.
Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 10.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,012 pCt. BaCl₂. — Keine Wirkung.

Nach 8 Minuten	(Blutfl. mit 0,024 pCt. BaCl ₂)	keine Wirkung,
" 13	" " " 0,036	" " Blutdrucksenkung,
" 18	" " " 0,048	" " langsames Wiederansteigen,
" 23	" " " 0,06	" " weiteres Ansteigen des Blutdrucks,
" 30	" "	Pulse werden bedeutend grösser und seltener,
" 36	" (Blutfl. mit 0,072 pCt. BaCl ₂)	Pulse bleiben gross,
" 47	" " " 0,084	" " rascher Abfall des Blutdrucks und Kleinwerden der Pulse,
" 55	" "	Aufhören der Pulse,
" 58	" "	definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 11.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,012 pCt. BaCl₂. — Dikrotie.

Nach 8 Minuten	(Blutfl. mit 0,012 pCt. BaCl ₂)	kleine Pulse,
" 31	" " " 0,036	" " desgl.,
" 42	" " " 0,048	" " Seltenerwerden der Pulse,
" 48	" " " 0,06	" " "
" 54	" " " 0,072	" " "
" 71	" "	vorübergehender systolischer Stillstand,
" 82—84	" "	desgl.,
" 85	" (Blutfl. mit 0,084 pCt. BaCl ₂)	sofortiges Aufhören der Pulse,
" 90	" "	definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 12.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. BaCl₂.

Nach 2 Minuten	Absinken des Blutdrucks,
" 6	Wiederanstieg, etwas über die Norm,
" 9	seltene grosse Pulse bei hohem Blutdruck.
" 30	weiteres Ansteigen des Blutdrucks und Seltenerwerden der Pulse,
" 40	Blutfl. mit 0,12 pCt. BaCl ₂ ,
" 42	vorübergehendes Absinken des Blutdrucks, dann wieder Anstieg,
" 45	hoher Druck, seltene grosse Pulse,
" 53	(Blutfl. mit 0,18 pCt. BaCl ₂) Absinken des Blutdrucks,
" 58	Kleiner- und Unregelmässigwerden der Pulse,
" 59	definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 13.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt. BaCl₂.

Nach 2 Minuten	seltene grosse Pulse,
" 3	Blutfl. mit 0,036 pCt. BaCl ₂ ,
" 5	vorübergehender Stillstand in Diastole,
" 6	desgl.,
" 8	(Blutfl. mit 0,048 pCt. BaCl ₂) fortwährend seltene grosse Pulse,
" 12	" " " 0,06
" 14	langandauernder Stillstand in Diastole, nur unterbrochen durch einzelne Pulse,
" 16	(Blutfl. mit 0,072 pCt. BaCl ₂) Pulse wie vorher,
" 30	Pulse werden wieder häufiger, sind aber klein,
" 37	seltene, kaum wahrnehmbare Pulse,
" 39	(Blutfl. mit 0,116 pCt. BaCl ₂) keine Veränderung des Pulses,
" 48	" " " 0,13
" 60	" " " 0,154
" 65	" " " 0,2
" 70	definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 14.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt. BaCl₂.

Nach 3 Minuten	Blutdrucksenkung,
" 7	Wiederanstieg,
" 13	Pulse werden gross und selten,

- Nach 35 Min. (Blutfl. mit 0,036 pCt. BaCl₂) Blutdruck sinkt, vorübergehender Stillstand in Diastole,
 „ 37 „ seltene grosse Pulse bei mässig hohem Druck,
 „ 43 „ (Blutfl. mit 0,048 pCt. BaCl₂) vorübergehender Stillstand in Diastole, allmählich wiederkehrende Pulse,
 „ 50 „ Pulse wieder regelmässig, selten mittelgross,
 „ 69 „ noch dasselbe Bild,
 „ 78 „ (Blutfl. mit 0,06 pCt. BaCl₂) Aufhören der Pulse, vorübergehender Stillstand in Diastole,
 „ 81 „ Wiedererholung,
 „ 85 „ (Blutfl. mit 0,072 pCt. BaCl₂) fast völliges Aufhören der Pulse, Druck sinkt immer mehr und steigt auch nicht wieder, Pulse erholen sich,
 „ 95 „ scheinbar normale Pulse,
 „ 104 „ (Blutfl. mit 0,096 pCt. BaCl₂) Senkung des Druckes, fast völliges Aufhören der Pulse, keine Erholung,
 „ 116 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.

Versuch 15.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. BaCl₂,
 Nach 10 Min. Pulse werden gross und selten, Blutdruck steigt,
 „ 60 „ Blutdruck wieder normal, Versuch abgebrochen.

Versuch 16.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. BaCl₂.
 Dasselbe Verhalten des Pulses und Blutdruckes wie im vorigen Versuch. Nach 60 Minuten wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 17.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,6 pCt. BaCl₂.
 Nach 3 Min. Dikrotie,
 „ 4 „ Seltenwerden der Pulse,
 „ 11 „ langsames Ansteigen des Blutdruckes, dabei grosse seltene Pulse, keine weiteren Erscheinungen,
 „ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 18.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. BaCl₂. — Drucksteigerung.
 Nach 4 Min. (Blutfl. mit 0,24 pCt. BaCl₂) Dikrotie,
 „ 7 „ „ „ 0,36 „ „
 „ 8 „ Dikrotie,
 „ 14 „ (Blutfl. mit 0,48 pCt. BaCl₂) Dikrotie,
 „ 17 „ der bisher erhöhte Blutdruck sinkt wieder ab, Pulse bleiben gross.
 „ 21 „ (Blutfl. mit 0,6 pCt. BaCl₂) Unregelmässigkeiten in der Grösse der Pulse, von jetzt ab wechselnd Hebungen und Senkungen der Kurve,
 „ 24 „ Blutfl. mit 0,73 pCt. BaCl₂,
 „ 36 „ „ „ 0,84 „ „ Pulsus alternans,
 „ 41 „ „ „ 1,08 „ „ desgl.,
 „ 47 „ „ „ 1,2 „ „ desgl., Absinken des Blutdruckes,
 „ 51 „ „ „ 1,44 „ „
 „ 61 „ „ „ 1,68 „ „ Dikrotie,
 „ 67 „ „ „ 2,16 „ „ weiteres Absinken des Blutdruckes,
 „ 69 „ grosse, seltene Pulse, bei vorübergehendem, steigendem Blutdruck,
 „ 72 „ (Blutfl. mit 2,74 pCt. BaCl₂) Pulse zunächst klein und häufig,
 „ 75 „ wieder gross und selten,
 „ 80 „ (Blutfl. mit 2,98 pCt. BaCl₂) kleine seltene Pulse,
 „ 94 „ „ „ 3,1 „ „ Pulse werden wieder häufiger, bleiben aber klein,
 „ 100 „ Pulse werden gross, gleichzeitig geringe Blutdrucksteigerung.
 „ 107 „ grosse, seltene Pulse bei hohem Blutdruck,
 „ 110 „ Versuch abgebrochen.

III. Endo- und exocardiale Darreichung.**Versuch 19.**

- Herz von frischem Frosch, — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt. BaCl₂.
 Nach 2 Min. vorübergehender systolischer Stillstand,
 „ 3 „ Wiedererholung,
 „ 7 „ Pulse und Blutdruck wieder normal,
 „ 10 „ Pulse gross, etwas verlangsamt, Blutdruck etwas erhöht,
 „ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 20.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,036 pCt. BaCl₂.
 Nach 3 Min. Absinken des Blutdruckes,
 „ 4 „ weiteres Absinken,
 „ 8 „ plötzliches Kleinwerden der Pulse,
 „ 19 „ Herzstillstand in Mittelstellung.

Versuch 21.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit zunächst nur endocardial mit 0,024 pCt. BaCl₂.
 Nach 1 Min. seltene grosse Pulse, unterbrochen von kurzem vorübergehenden diastolischen Stillstand,
 „ 3 „ (Blutfl. auch aussen mit 0,024 pCt. BaCl₂) Pulse selten, aber ziemlich gross,
 „ 5 „ Pulse werden klein,
 „ 23 „ (Blutfl. innen mit 0,036 pCt. BaCl₂) Pulse werden seltener,
 „ 25 „ (Blutfl. auch aussen mit 0,036 pCt. BaCl₂) Pulse hören auf, definitiver Stillstand in Diastole.

B. Versuche mit Chlorecalcium.**I. Endocardiale Darreichung.****Versuch 22.**

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. CaCl₂.
 Nach 1 Min. vorübergehender systolischer Stillstand.
 „ 2 „ desgl.,
 „ 3 „ desgl.,
 „ 6 „ grosse seltene Pulse, unterbrochen durch zeitweilige systolische Stillstände, dabei allmähliche Blutdrucksteigerung,
 „ 30 „ kein systolischer Stillstand mehr,
 „ 40 „ Herz lässt stark Flüssigkeit durch,
 „ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 23.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,1 pCt. CaCl₂.
 Nach 2 Min. Kleinwerden der Pulse,
 „ 3 „ Dikrotie,
 „ 4 „ vorübergehender systolischer Stillstand,
 „ 5 „ desgl.,
 „ 6 „ desgl.,
 „ 7 „ plötzlich Gross- und Seltenwerden der Pulse, kein systolischer Stillstand mehr.
 „ 8 „ Pulse (Diastole) immer grösser werdend,
 „ 20 „ peristaltische Bewegungen,
 „ 30 „ desgl.,
 „ 48 „ desgl., Herz lässt stark durch,
 „ 50 „ Pulse vorübergehend kleiner,
 „ 54 „ Pulse wieder gross und selten,
 „ 55 „ peristaltische Bewegungen,
 „ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 24.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. CaCl₂.
 Nach 5 Min. Unregelmässigwerden der Pulse,
 „ 6 „ vorübergehende Stillstände in Mittelstellung, unterbrochen von seltenen grossen Pulsen (grosse Diastole), Herz lässt durch,
 „ 10 „ Pulse gross und unregelmässig, Herz lässt stark durch,

- Nach 19 Min. endocardiale Flüssigkeit (d. h. 50 ccm) einmal durchgelaufen, vorübergehende Stillstände in Mittelstellung.
 „ 25 „ 50 ccm Blutflüssigkeit zum zweiten Mal durchgelaufen, wiederholte Stillstände in Mittelstellung,
 „ 45 „ vorübergehender Stillstand in Diastole, Pulse werden sehr selten und sehr gross,
 „ 60 „ wiederholte Stillstände in Diastole, Versuch abgebrochen.

Versuch 25.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,16 pCt. CaCl_2 .
 Nach 10 Min. plötzlich Aufhören der Pulse, Stillstand in Systole.

Versuch 26.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,2 pCt. CaCl_2 .
 Nach 3 Min. vorübergehender Stillstand in Systole,
 „ 6 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 27.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,2 pCt. CaCl_2 .
 Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 28.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. CaCl_2 .
 Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 29.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. CaCl_2 .
 Nach 2 Min. vorübergehender Stillstand in Diastole,
 „ 6 „ Pulse wieder normal,
 „ 13 „ (Blutfl. mit 0,18 pCt. CaCl_2) Stillstand in Diastole,
 „ 18 „ allmähliche Erholung, Pulse gross und selten,
 „ 22 „ Pulse werden kleiner,
 „ 42 „ Pulse werden noch kleiner,
 „ 50 „ Pulse nur schwach angedeutet,
 „ 66 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 30.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. CaCl_2 .
 Sofort Aufhören der Herztätigkeit, vorübergehender Stillstand in Systole.
 Nach 5 Min. vereinzelte Pulse,
 „ 7 „ desgl.,
 „ 12 „ Wiedererholung,
 „ 15 „ normale Pulse bei erhöhtem Blutdruck,
 „ 17 „ Blutfl. mit 0,18 pCt. CaCl_2 ,
 „ 33 „ „ 0,24 „ „ Stillstand in Diastole,
 „ 35 „ grosse seltene Pulse,
 „ 36 „ Blutfl. mit 0,3 pCt. CaCl_2 ,
 „ 37 „ vorübergehender Stillstand in Diastole,
 „ 38 „ Pulse sehr selten und gross,
 „ 40 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. CaCl_2) allmähliches Aufhören der Pulse,
 „ 48 „ Stillstand in Diastole.

Versuch 31.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. CaCl_2 .
 Sofort Aufhören der Pulse, vorübergehender Stillstand in Diastole.
 Nach 30 Min. (Blutfl. mit 0,36 pCt.) Stillstand in Diastole,
 „ 32 „ schwache Erholung,
 „ 40 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.**Versuch 32.**

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,3 pCt. CaCl_2 .
 Keine Erscheinungen. Nach 60 Minuten Versuch abgebrochen.

Versuch 33.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 2,0 pCt. CaCl_2 .
 Pulse werden zunächst gross und selten.
 Nach 7 Minuten grosse Schwankungen in der Grösse der Pulse, fortwährend unterbrochen durch secundenlange diastolische Stillstände, hin und wieder auch peristaltische Bewegungen,
 „ 60 „ noch dasselbe Bild. Versuch abgebrochen.

Versuch 34.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 2,0 pCt. CaCl_2 .
 Pulse werden sofort selten und gross.
 Nach 37—46 Min. fortwährend kürzere diastolische Stillstände,
 „ 46 „ diastolischer Stillstand,
 „ 49 „ Aufhören des Stillstandes,
 „ 50 „ fortwährend wieder kürzere diastolische Stillstände,
 „ 60 „ noch dasselbe Bild. Versuch abgebrochen.

Versuch 35.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. CaCl_2 .
 Nach 5 Minuten (Blutfl. mit 0,18 pCt. CaCl_2) Pulse werden grösser,
 „ 10 „ „ „ 0,24 „ „
 „ 14 „ „ „ 0,36 „ „ Pulse werd. unregelm. zeitweilig aussetzend,
 „ 28 „ „ „ 0,48 „ „ Pulse gross und selten,
 „ 35 „ „ „ 0,60 „ „
 „ 37 „ diastolischer Stillstand,
 „ 39—43 „ desgl.,
 „ 45 „ (Blutfl. mit 0,72 pCt. CaCl_2) fortwährend wiederholte diastol. Stillstände,
 „ 49 „ „ „ 0,96 „ „ desgl.,
 „ 55 „ „ „ 1,2 „ „ nur noch vereinzelte Pulse,
 „ 65 „ definitiver Stillstand in Systole.

III. Endo- und exocardiale Darreichung.**Versuch 36.**

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,1 pCt. CaCl_2 .
 Pulse werden allmählich grösser und seltener, Herz lässt stark durch.
 Nach 60 Minuten Versuch abgebrochen.

Versuch 37.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit 0,13 pCt. CaCl_2 .
 Nach 2 Minuten vorübergehender Stillstand in Mittelstellung, Pulse werden sehr gross und selten, Herz lässt stark durch,
 „ 8 „ Innenflüssigkeit (50 ccm) einmal durchgelaufen,
 „ 15 „ fortwährende, vorübergehende Stillstände in Mittelstellung, nur durch einzelne grosse Pulse unterbrochen.
 „ 24 „ Herz hat zum zweitenmal 50 ccm Flüssigkeit durchgelassen, fortwährend vorübergehende Stillstände, von jetzt ab aber in Diastole,
 „ 30 „ Herz hat zum drittenmal 50 ccm Flüssigkeit durchgelassen,
 „ 40 „ desgl. zum viertenmal,
 „ 48 „ desgl. zum fünftenmal,
 „ 60 „ fortdauernd dasselbe Bild: einzelne sehr grosse Pulse, unterbrochen durch diastolische Stillstände. Versuch abgebrochen.

Versuch 38.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. CaCl_2 .
 Nach 5 Minuten die noch regelmässigen ziemlich kleinen Pulse fortwährend unterbrochen durch sehr grosse seltene Pulse,
 „ 13 „ vorübergehende diastolische Stillstände, unterbrochen durch einzelne sehr grosse Pulse,
 „ 23 „ Pulse nur noch vereinzelt und sehr klein,
 „ 24 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. CaCl_2) nur noch ganz schwache vereinzelte Pulse,
 „ 28 „ definitiver Stillstand in Diastole.

C. Versuche mit Chlorstrontium.**I. Endocardiale Darreichung.****Versuch 39.**

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. SrCl₂.
- Nach 2 Min. Absinken der Pulse, rasche Erholung.
 „ 3 „ dasselbe, fast bis zum systolischen Stillstand — dasselbe weniger deutlich noch während der nächsten Minuten,
 „ 10 „ Pulse wieder normal,
 „ 30 „ Pulse werden sehr gross und selten,
 „ 60 „ dasselbe. Versuch abgebrochen.

Versuch 40.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. SrCl₂.
- Nach 1/2 Min. Aufhören der Pulse und vorübergehender systolischer Stillstand,
 „ 7 „ Wiedereinsetzen kleiner Pulse,
 „ 9 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 41.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. SrCl₂.
- Nach 1/2 Min. vorübergehender Stillstand in Systole,
 „ 2 „ dasselbe,
 „ 3 „ wiederholt vorübergehendes Kleinwerden der Pulse,
 „ 6 „ Pulse wieder gross,
 „ 9 „ Seltenwerden der Pulse,
 „ 20 „ Ansteigen des Blutdruckes bei grossen Pulsen,
 „ 40 „ Herz lässt durch, Blutdruck sinkt, Pulse werden selten,
 „ 45 „ Stillstand in Systole.

Versuch 42.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,48 pCt. SrCl₂.
- Nach 3 Min. Unregelmässigwerden der Pulse,
 „ 4 „ Absinken des Blutdruckes und Seltenwerden der Pulse,
 „ 5 „ vorübergehender systolischer Stillstand, Herz lässt stark durch,
 „ 7 „ wiederholte vorübergehende systolische Herzstillstände bis
 „ 19 „ Innenflüssigkeit (50 ccm) einmal durchgelaufen, seltene Pulse,
 „ 33 „ Innenflüssigkeit zum zweitenmal durchgelaufen, seltene, immer kleiner werdende Pulse,
 „ 42 „ Innenflüssigkeit zum drittenmal durchgelaufen, seltene Pulse, unterbrochen durch zeitweilige systolische Stillstände,
 „ 50 „ Innenflüssigkeit zum viertenmal durchgelaufen,
 „ 53 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 43.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. SrCl₂.
- Nach 13 Min. (Blutfl. mit 0,18 pCt. SrCl₂) nach leichtem Kleinerwerden der Pulse bald rasches Ansteigen und Seltenerwerden der Pulse,
 „ 29 „ (Blutfl. mit 0,24 pCt. SrCl₂) grosse seltene Pulse,
 „ 38 „ „ „ 0,3 „ „ dasselbe,
 „ 45 „ Herz versehentlich verletzt. Versuch abgebrochen.

Versuch 44.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. SrCl₂.
- Nach 1 Min. Kleinerwerden der Pulse,
 „ 3 „ beginnende Erholung,
 „ 5 „ grosse Pulse,
 „ 6 „ vorübergehend Wiederkleinwerden der Pulse,
 „ 8 „ Erholung, Dikrotie,
 „ 10 „ normale Pulse,
 „ 15 „ (Blutfl. mit 0,18 pCt. SrCl₂) Absinken des Blutdruckes, Grosswerden der Pulse,
 „ 17 „ vorübergehender diastolischer Stillstand bis nach 19 Minuten,
 „ 20 „ (Blutfl. mit 0,24 pCt. SrCl₂) diastolischer Stillstand bis nach 23 Minuten,
 „ 25 „ „ „ 0,3 „ „ „ „ „ 27 „
 Pulse alsdann gross und selten, Blutdruck niedrig,

- Nach 29 Min. wiederum diastolischer Stillstand bis nach 32 Minuten,
 „ 35 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. SrCl₂) diastolischer Stillstand bis nach 38 Minuten,
 „ 39 „ dasselbe bis nach 41 Minuten,
 „ 43 „ „ „ 50
 „ 53 „ (Blutfl. mit 0,42 pCt. SrCl₂) sofortiges Aussetzen der Pulse, diastolische Stillstände, unterbrochen durch einzelne Pulse,
 „ 62 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 45.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. SrCl₂.
 Nach 1 Min. vorübergehender diastolischer Stillstand,
 „ 5 „ Erholung, Pulse bleiben während des ganzen Versuches klein,
 „ 9 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. SrCl₂) Pulse werden seltener,
 „ 16 „ „ „ 0,48 „ „ desgl.,
 „ 27 „ „ „ 0,6 „ „ desgl.,
 „ 36 „ „ „ 0,72 „ „ Aufhören der Pulse,
 „ 39 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.

Versuch 46.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,48 pCt. SrCl₂.
 Nach 4 Min. geringes Ansteigen des Blutdruckes,
 „ 12 „ weiteres geringes Ansteigen,
 „ 37 „ Wiederabsinken des Blutdruckes,
 „ 45 „ Blutdruck wieder normal.
 „ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 47.

- Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 4,8 pCt. SrCl₂.
 Nach 8 Min. werden die Pulse selten, vorübergehende diastolische Stillstände,
 „ 10 „ dasselbe bis nach 12 Minuten,
 „ 40 „ Pulse immer noch gross und selten,
 „ 45 „ dasselbe, vorübergehende diastolische Stillstände bis nach 60 Minuten,
 „ 63 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 48.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. SrCl₂. Keine Wirkung.
 Nach 2 Min. Blutfl. mit 0,24 pCt. SrCl₂,
 „ 20 „ „ „ 0,36 „ „ Pulse werden selten und gross,
 „ 24 „ „ „ 0,6 „ „ dasselbe,
 „ 31 „ „ „ 0,66 „ „ dasselbe,
 „ 34 „ „ „ 0,8 „ „ Pulse werden immer seltener und grösser,
 „ 61 „ „ „ 1,04 „ „ dasselbe,
 „ 65 „ „ „ 1,28 „ „ dasselbe,
 „ 67 „ „ „ 1,76 „ „ dasselbe,
 „ 70 „ „ „ 2,24 „ „ dasselbe,
 „ 87 „ vorübergehender diastolischer Stillstand,
 „ 88 „ (Blutfl. mit 2,72 pCt. SrCl₂) vorübergehender diastolischer Stillstand,
 „ 90 „ „ „ 3,20 „ „ „
 „ 100 „ „ „ 3,68 „ „ fortwährend verlängerte Diastole,
 „ 107 „ „ „ 4,26 „ „ dasselbe,
 „ 110 „ Pulse werden klein,
 „ 111 „ (Blutfl. mit 4,5 pCt. SrCl₂) fortgesetzt kleine seltene Pulse mit stark verlängerten Diastolen,
 „ 120 „ Versuch abgebrochen.

III. Endo- und exocardiale Darreichung.

Versuch 49.

- Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. SrCl₂.
 Sofort Kleinwerden der Pulse.
 Nach 7 Min. vorübergehende diastolische Stillstände, die immer häufiger werden,
 „ 20 „ vorübergehende Stillstände in Mittelstellung,
 „ 22 „ definitiver Stillstand in Mittelstellung.

Versuch 50.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit innen 0,24 pCt. SrCl_2 . — Vorübergehendes Absinken des Blutdruckes und Dikrotie der Pulse.

- Nach 5 Min. Blutfl. auch aussen 0,24 pCt. SrCl_2 ,
 „ 9 „ (Blutfl. innen und aussen 0,48 pCt. SrCl_2) Pulse werden seltener,
 „ 25 „ fortwährend vorübergehende Stillstände in Diastole,
 „ 28 „ (Blutfl. innen und aussen 0,6 pCt SrCl_2) dasselbe,
 „ 42 „ „ „ „ „ 0,84 „ „ dasselbe,
 „ 44 „ „ „ „ „ 1,08 „ „ einzelne grosse Pulse unterbrochen
 durch lange Diastolen,
 „ 87 „ Versuch abgebrochen.

Da ich bei früherer Gelegenheit gesehen hatte, dass sich durch Radiumemanation nach anderer Richtung analoge Wirkungen erzielen liessen, wie durch Barium- und Calciumsalze, so prüfte ich, ob etwa auch gegenüber dem isolierten Froschherzen Radiumemanation der Erdalkalien ähnliche Wirkungen zu entwickeln imstande wäre. Es war dies bei der chemischen Verwandtschaft des Radiums mit den anderen Erdalkalien wohl denkbar.

Zu diesem Zweck wurden die Herzen am Apparat durchspült bzw. umspült von einer Flüssigkeit, welche bestand aus 125 ccm Blut + 250 ccm einer mit Emanation angereicherten 0,6 proc. Kochsalzlösung. Die Anreicherung dieser Lösung geschah mittels eines Neumannschen Activators und wurde, um eine recht hohe Concentration an Emanation zu erzielen, mehrere Tage lang fortgesetzt. Nach der Mischung wurde in der Blutflüssigkeit mittels eines Engler und Sievekingschen Fontaktoskopes die Stärke der Radioaktivität bestimmt.

Versuch 51 (Endocardiale Darreichung).

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 22739 M.-E. im Liter.

- Nach 5 Min. und nochmals nach 9 Min. plötzliches Kleinwerden der Pulse, zeitweilig sogar fast völliges Aufhören bei starker Verlängerung der Diastolen. Der Puls erholt sich aber rasch wieder und zeigt bis nach 210 Min. keine Veränderung, alsdann wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 52 (Endo- und exocardiale Darreichung),

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit innen und aussen mit 72597 M.-E. im Liter.

- Nach 5 Min. sind die anfangs grossen Pulse noch grösser und seltener geworden,
 „ 25 „ werden die Pulse unregelmässig und zeigen starke Verlängerung der Diastolen,
 „ 30 „ sind die Pulse wieder ganz normal und bleiben es bis nach Schluss des Versuches,
 „ 184 „ Versuch abgebrochen.

Blutflüssigkeit am Schluss des Versuches: innen = 10000 M.-E. im Liter,
 aussen = 33 M.-E. im Liter.

Versuch 53 (Endocardiale Darreichung).

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 22739 M.-E. im Liter.

- Nach 19 Min. werden die Pulse grösser und seltener,
 „ 33 „ sind sie wieder kleiner,
 „ 42 „ ausgesprochene Dikrotie bis nach 54 Minuten,
 „ 58 „ Pulse werden wieder normal, aber Blutdruck sinkt allmählich,
 „ 88 „ die Pulse werden von jetzt ab immer seltener und kleiner,
 „ 140 „ fangen die Pulse an unregelmässig zu werden,
 „ 162 „ sind die Pulse sehr klein mit stark verlängerten Diastolen,
 „ 195 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Bei den Versuchen mit Radiumemanation fällt es auf, dass, abgesehen von Versuch 53, in welchem das Herz schliesslich zum diastolischen Stillstand kam, die Wirkungen am deutlichsten waren zu Beginn der Versuche, d. h. innerhalb der ersten 15 bzw. 30 Minuten. Die Erklärung hierfür gab eine Bestimmung der Radioaktivität der angewandten Blutflüssigkeit am Schluss des Versuchs (Versuch 52). Nach dieser waren nämlich am Ende des Versuches, d. h. nach 184 Minuten, nur noch 10000 M.-E. im Liter Flüssigkeit innen und 33 M.-E. im Liter Flüssigkeit aussen erhalten.

Es ist dies auch erklärlich, denn da nach der Construction des Apparates die vom Herzen zurückgepumpte Blutflüssigkeit von oben in die Vorratskugel eintropft, so muss bei dieser Gelegenheit die darin enthaltene Emanation allmählich abgegeben werden. Und noch mehr muss dies der Fall sein beim Aufträufeln der Aussenflüssigkeit auf das aufgehängte Herz.

Jedenfalls sprechen diese Versuche mit Radiumemanation dafür, dass dieser Substanz analoge Wirkungen zukommen wie den Ionen der Erdalkalien.

Wie oben schon gesagt, wurden alle diese Versuche angestellt an einem modificierten Williamsschen Apparat, bei welchem das Herz unter einem Flüssigkeitsdruck von 20 cm steht. Da es nicht ausgeschlossen erscheint, dass diese Druckhöhe von Bedeutung für das frühere oder spätere Zustandekommen eines Herzstillstandes ist, so wurden auch einige Versuche angestellt, bei denen durch Horizontallegen einzelner Teile des Apparates die Druckdifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in der Vorratskugel und Herzspitze nur noch 6 cm betrug.

Versuch 54.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. BaCl_2 .

Das zunächst normal arbeitende Herz geht nach einigem Unregelmässigwerden der Pulse nach 32 Minuten in systolischen Stillstand über.

Versuch 55.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. BaCl_2 .

Das zunächst normal arbeitende Herz geht nach einigem Unregelmässigwerden der Pulse nach 33 Minuten in systolischen Stillstand über.

Diese Versuche ergeben also dieselben Zahlen, welche wir bei Anwendung der gleichen Chlor-Barium-Concentration in Versuch 3 und 4 bekommen hatten. Die Höhe des Flüssigkeitsdruckes bei dem Apparat übt also keinen Einfluss auf die Herztätigkeit aus.

Aus diesen Versuchen mit Erdalkalien und Radiumemanation geht hervor, dass alle diese Substanzen deutlich erkennbare und gut charakterisierte Wirkungen auf das isolierte Froschherz hervorrufen. Da bei einigen Versuchen sehr hohe Concentrationen angewandt werden mussten, so musste man daran denken, dass es sich vielleicht bei den beobachteten Erscheinungen um Concentrationwirkungen handeln könnte. Das war zwar von vornherein nach alledem, was wir über Wirkungen von Salzen auf das Herz wissen, nicht anzunehmen. Es wurde aber der Sicherheit halber noch ein Versuch angestellt mit einer 0,24 proc. Koch-

salzlösung, welche in ihrem osmotischen Wert entsprach den höchsten Concentrationen, welche von den Salzen der Erdalkalien endocardial angewandt wurden.

Bei diesem Versuch, bei welchem die angegebene Kochsalzlösung endocardial einwirken gelassen wurde, während eine Blutflüssigkeit der gewöhnlichen Zusammensetzung zur äusseren Bepflügelung des Herzens diente, zeigten sich wohl nach etwa 60 Minuten beginnend vorübergehende Unregelmässigkeiten im Pulse, aber trotzdem der Versuch bis 193 Minuten lang fortgesetzt wurde, auch kein zeitweiliges Aufhören der Pulsation, also keine Erscheinung, welche auf einen systolischen oder diastolischen Stillstand des Herzens hinwies.

Wir dürfen also die beobachteten Erscheinungen auffassen als Wirkungen der in den angewandten Lösungen zur Wirkung kommenden Erdalkali-Ionen. Diese Wirkungen aufs isolierte Herz sind am stärksten beim Barium, dann folgt Calcium und Strontium, sie sind am schwächsten bei Radiumemanation.

Wie aus obigen Protokollen zu ersehen ist, kommt es bei endocardialer Darreichung bei BaCl_2 nach 0,04 pCt., bei CaCl_2 nach 0,16 pCt. und bei SrCl_2 nach 0,36 pCt. zum definitiven Stillstand in Systole. Diese Concentrationen sind berechnet nach dem Gehalt der Blutflüssigkeit an wasserfreien Salzen. In molecularer Concentration ausgedrückt würde also die in diesem Sinne wirksame Dosis betragen für

$$\begin{aligned}\text{BaCl}_2 &= 2 \\ \text{CaCl}_2 &= 14 \\ \text{SrCl}_2 &= 8,5\end{aligned}$$

oder die Wirkungsstärken von $\text{BaCl}_2 : \text{CaCl}_2 : \text{SrCl}_2$ würden sich verhalten wie 1 : 0,143 : 0,236.

Die Reihenfolge der 4 Elemente nach ihrem Wirkungswert gegenüber dem isolierten Froschherz wäre also: Ba, Sr, Ca, Ra.

Bei diesen Wirkungen aufs isolierte Herz handelt es sich um zweierlei:

Das eine Mal beobachtet man eine Verstärkung der Systole bis zum definitiven Stillstand in Systole, das andere Mal eine Vergrösserung der Diastole bis zum definitiven Stillstand in Diastole.

Die erstere Wirkung kommt durch hohe Concentration der Erdalkali-Ionen zustande, wenn diese hohe Concentration auf einmal zur Wirkung kommt.

Diese Art Wirkung tritt verhältnismässig rasch ein, je höher die Concentration, umso früher. Bei schwächerer Concentration kommt es wohl zunächst zu vorübergehendem systolischem Stillstand, bevor der definitive Stillstand einsetzt.

Bei allen solchen Fällen kann jedoch das Herz wieder zur normalen Tätigkeit angeregt werden, wenn hinterher das Herz mit giftfreier Nährflüssigkeit durchspült wird. Diese Tatsache ist längst bekannt, es sind deshalb oben die von mir angestellten diesbezüglichen Nachuntersuchungen nicht mit protokolliert worden.

Die zweite Art der Wirkung, welche schliesslich zum definitiven Stillstand in Diastole führen kann, sahen wir eintreten bei Verwendung niedriger concentrirter Lösungen. Der definitive Stillstand in Diastole

tritt fast niemals ein, ohne dass schon vorher vorübergehende diastolische Stillstände zu beobachten wären oder es wenigstens zu typischen Veränderungen der Pulsform gekommen wäre. Diese Veränderungen bestehen in einem Grösser- und Seltenerwerden der Pulse und in einer manchmal ausserordentlich deutlichen Verlängerung der Diastolen. In einzelnen Fällen kam es auch zu Dikrotie des Pulses.

Diese Art der Wirkung tritt, wie gesagt, ein bei Verwendung einer Blutflüssigkeit, welche die Erdalkali-Ionen nur in geringer Concentration enthält. Auch diese Tatsache ist schon bekannt. Sie ist namentlich von Werschinin studiert worden. Dass aber nicht allein der Concentrationsgrad der einwirkenden Lösung von Bedeutung für das Zustandekommen dieser Wirkung ist, das zeigen meine Versuche, bei denen die Concentration der durchspülenden Flüssigkeit allmählich gesteigert wurde. Bei diesen Versuchen kam es vielfach auch zu derartigen diastolischen Erscheinungen und schliesslichem Stillstand in Diastole, obwohl zuletzt ganz ausserordentlich hohe Concentrationen (bei endocardialer Darreichung 0,2 pCt. BaCl_2 , 0,36 pCt. CaCl_2 und 0,72 pCt. SrCl_2) angewandt wurden.

Der Grund dafür, dass das eine Mal das Herz zum Stillstand in Diastole, das andere Mal zum Stillstand in Systole kommt, muss noch in etwas anderem liegen. Schmiedeberg (6) nimmt bekanntlich an, dass bei der Einwirkung der Digitalis-Glykoside, wobei gleichartige Erscheinungen zu beobachten sind, zu unterscheiden ist zwischen Wirkungen auf Innenschichten der Herzmuskulatur und Aussenschichten der Herzmuskulatur bzw. die diese Muskelschichten innervierenden Nerven-elemente. Kommt ein Gift endocardial zur Wirkung in einer Concentration, welche genügend stark ist, um die Elemente der Herzzinnenschicht zu erregen, so kommt es zum Stillstand in Systole. Ist die Concentration der von innen her einwirkenden Giftlösung jedoch nicht gross genug zum Zustandekommen dieser Wirkung, so sehen wir statt der geschilderten Einwirkung eine Erschlaffung des Herzens eintreten, welche nach Schmiedeberg beruht auf einer Giftwirkung der Lösung auf die äussere Herzschicht. D. h. die endocardial einwirkende Lösung, welche nicht Gift-Ionen genug besitzt, um die systolischen „Krampfscheinungen“ an den inneren Herzschichten auszulösen, gelangt allmählich durch Diffusion an die äusseren Herzschichten und bewirkt nunmehr in diesen die geschilderten diastolischen Erscheinungen bzw. Stillstände.

Es muss dabei zunächst dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen diastolischen Erscheinungen, wie Schmiedeberg meint, um eine erregende Einwirkung auf „activ erschlaffende“ Muskelfasern handelt, oder ob diese Erscheinungen vielmehr der Ausdruck sind für eine Erschlaffung infolge Lähmung (Parese) der betr. Muskelfasern.

Ich meinerseits habe stets den Eindruck gehabt, dass das letztere der Fall wäre, wenn ich bei den Versuchen das am Apparat arbeitende Herz nach einigen vorübergehenden diastolischen Erscheinungen so plötzlich in die stärkste diastolische Erweiterung übergehen sah.

Auch eine andere Ueberlegung lässt mich mehr zu der eben angegebenen Ansicht neigen.

Wie oben schon gesagt, treten diese diastolischen Erscheinungen mit schliesslichem Stillstand in Diastole auch ein bei Einwirkung derselben Gifte in hoher Ionenconcentration, wenn diese Concentration nicht von vornherein in der angewandten Nährflüssigkeit vorhanden war, sondern erst allmählich durch weiteres Zusetzen von Giftflüssigkeit darin erzeugt wurde.

Man kann sich diese Erscheinung unschwer so deuten, dass so schwach concentrirte Lösungen, ohne zunächst irgendwelche Wirkungen auf die inneren systolischen Faserschichten auszuüben, allmählich durch Diffusion hindurchtreten bis an die äusseren Schichten; und hier käme es dann zu diastolischen Wirkungen, trotzdem durch allmähliche Concentrationssteigerung schliesslich eine Ionenconcentration in der Nährflüssigkeit erreicht wurde, welche von vornherein ausgereicht hätte die systolischen Fasern der Innenschicht zu erregen.

Eine solche Erregung sehen wir aber nicht zustandekommen, ausser bei dem in bezug auf die systolischen Wirkungen, wie oben schon auseinandergesetzt, stärksten Erdalkali-Ion, dem Barium-Ion. In Versuch 10 und 11 kam es auch bei dieser Versuchsanordnung zu systolischem Herzstillstand. In allen anderen Versuchen mit $BaCl_2$, $CaCl_2$ und $SrCl_2$ überwiegen die diastolischen Wirkungen. Es scheint also, als ob die erregenden systolischen Wirkungen auf die Innenschicht nicht mehr zustandekommen könnten, wenn vorher oder gleichzeitig durch die nach den Aussenschichten diffundierte Flüssigkeit in diesen die erschlaffenden diastolischen Wirkungen ausgelöst werden. Auch diese Tatsache lässt mich, wie oben gesagt, zu der Ansicht neigen, dass es sich bei dieser diastolischen Erschlaffung nicht um erregende, sondern um lähmende Vorgänge handle.

Ich nehme aber ebenso wie Schmiedeberg an, dass es sich bei diesen beiden Wirkungsarten um Einwirkungen auf zwei verschiedene Fasergruppen im Herzen handelt und dass die Wirkung auf die äusseren diastolischen Faserschichten nur dann zustandekommen kann, wenn die Nährflüssigkeit durch Diffusion dort hingelangt. Die verschiedenen Ionen verhalten sich hierbei wohl ungleich. Die Ionen der Erdalkalien dringen anscheinend ziemlich rasch hindurch und bewirken dabei wahrscheinlich auch Veränderungen in dem mechanischen Zustande der Herzmusculatur. Das Herz wird für Flüssigkeit durchlässig.

Die von mir angewandte Versuchsanordnung liess ein solches Durchlässigwerden sofort erkennen, da das Herz frei aufgehängt war und von aussen überspült wurde und nicht, wie bei dem früheren Williams'schen Apparat in einem Becher mit Nährflüssigkeit arbeitete. Infolge dieser Anordnung war es ohne weiteres festzustellen, wenn von der endocardial einwirkenden Nährflüssigkeit ein Teil durch die Herzwand hindurchdrang und dadurch aus dem geschlossenen Kreislauf austrat. Es zeigte sich dies sofort in einem Absinken des Niveaus in der den Kreislauf versorgenden Vorratskugel.

Und so sehen wir denn auch bei sämtlichen länger dauernden Versuchen mit Erdalkalisalzen ein solches Durchlässigwerden des Herzens, wenn nicht infolge Einwirkung höherer Concentrationen es bereits vorher zum systolischen Stillstand gekommen ist. Calciumsalze zeigen dieses Durchdringen der Herzwand schon in sehr niedrigen Concentrationen

ohne dass gleichzeitig bereits diastolische Erscheinungen infolge Einwirkung auf die äusseren Faserschichten aufzutreten brauchen.

Dies ist z. B. regelmässig der Fall bei Verwendung der üblichen Ringerlösung mit 0,024 pCt. CaCl_2 . Ein Versuch an meinem Apparat mit Verwendung von Ringerlösung als Nährflüssigkeit ergab, dass bereits nach 45 Minuten die angewandte Flüssigkeitsmenge von 50 ccm einmal durch das Herz gelaufen war. Nach 59 Minuten waren zum zweiten Mal 50 ccm durchgelaufen. Dabei zeigten die Pulse keinerlei Veränderungen. Der Versuch wurde nach 60 Minuten abgebrochen.

Diese Tatsache zeigt uns aber, dass die Verwendung von Ringerlösung als Nährflüssigkeit bei der Prüfung derartiger Gifte wie es die Erdalkali-Ionen sind, nicht zulässig ist.

Ich nehme an, dass meine in manchen Punkten von den Befunden Werschinins abweichenden Resultate zum grossen Teil ihren Grund darin haben, dass letzterer Ringerlösung, ich aber die oben mitgeteilte Blutlösung als Nährflüssigkeit zu den Versuchen verwandte.

Da es also von grosser Wichtigkeit zur Beurteilung derartiger Wirkungen am isolierten Froschherz ist festzustellen, ob etwa das Herz während des Versuches für die Flüssigkeit durchlässig wird, so erscheinen mir auch alle Methoden für derartige Versuche unzulässig, bei denen das Herz seine Bewegungen mittels Häkchenschreibung aufzeichnet, denn die bei Anbringung des Häkchens unvermeidliche Verletzung des Herzmuskels kann diesen von vornherein durchlässig machen.

Nach dem bisher Gesagten erschien es natürlich, dass, wie auch Werschinin schon behauptet hat, man bei exocardialer Darreichung diastolischen Stillstand erzielt auch bei Anwendung so hoher Concentrationen, welche bei endocardialer Anwendung noch systolischen Stillstand hervorrufen.

Dies geht auch aus meinen Versuchen hervor. Trotz Anwendung ausserordentlich hoher Concentration konnte ich nur in Versuch 35 mit CaCl_2 überhaupt einen Herzstillstand in Diastole erzielen, aber auch in allen anderen Versuchen mit CaCl_2 , sowie mit BaCl_2 und SrCl_2 traten immer nur diastolische Erscheinungen auf. Nicht ein einziges Mal beobachtete ich einen auch nur vorübergehenden Stillstand in Systole.

Dass ich bei ausschliesslich exocardialer Einwirkung der Giftlösungen fast niemals Herzstillstand erreichte, lag daran, dass ich meine Versuche nicht gern länger als 60 Minuten lang ausdehnte. Ich bin der Ansicht, dass auch bei sorgfältigster Ueberwachung der Versuche ein am Froschherzapparat aufgehängtes isoliertes Froschherz nicht stundenlang vollkommen normal arbeiten kann. Die schon beim Einbinden unvermeidlichen Schädigungen, welche zunächst nicht erkennbar sind, und wohl auch manche andere unübersehbare schädigende Einflüsse, die das Herz während des Versuches treffen, werden schliesslich zu Störungen der Herzaction führen müssen. Bei dem einen Herz werden diese früher, bei dem andern später eintreten. Wir können daher niemals mit Sicherheit sagen, ob die nach stundenlangem Arbeiten eines isolierten Herzens am Apparat auftretenden Veränderungen in der Herztätigkeit herrühren von solchen uns in Art und Grösse nicht erkennbaren äusseren Schädigungen.

gungen oder von der Giftwirkung der von uns der Nährflüssigkeit zugesetzten Substanz.

Bei exocardialer Darreichung muss man also, wie gesagt, sehr hohe Concentrationen anwenden, um überhaupt Wirkungen am isolierten Herzen zu sehen. Das Herz ist offenbar gegen das Eindringen von Giften von aussen her sehr gut geschützt. Ganz undurchlässig ist es aber auch in der Richtung von aussen nach innen nicht, wie auch aus meinen Versuchen hervorgeht. Lässt man nun, wie ich es in einer Reihe von Versuchen getan habe, die Giftlösung von aussen und von innen her einwirken, so wird sich einmal eine Verstärkung der Wirkung zeigen, zweitens aber auch die Art der Wirkung verändert sein derart, dass die diastolischen Wirkungen die systolischen Wirkungen überwiegen.

Das ergibt auch ein Vergleich meiner oben mitgetheilten Versuche mit endocardialer und exocardialer Darreichung gegenüber den Versuchen nur mit endocardialer Vergiftung. Interessant und nach dem bisher Gesagten verständlich ist es, dass in einzelnen dieser Versuche bei dem Antagonismus zwischen den Einwirkungen der Giftlösung auf die systolischen Innenfasern und die diastolischen Aussenfasern es schliesslich zu einem Herzstillstand in einer ausgesprochenen Mittelstellung gekommen ist.

Es ist anzunehmen, dass auch anderweitige Schädigungen des Herzens nicht nur ein früheres Eintreten der Giftwirkung bewirken könnten, sondern auch eine Veränderung dieser Wirkung in qualitativer Hinsicht derart, dass — vielleicht infolge erhöhter Durchlässigkeit eines Herzens — schon frühzeitig diastolische Erschlaffungszustände auftreten.

Wenn man aber vergleichende Untersuchungen anstellen will, so ist Vorbedingung, dass das Material, an welchem diese Versuche gemacht werden, ein möglichst gleichmässiges ist. Aus diesem Grunde beobachtete ich auch die oben schon erwähnten Vorsichtsmaassregeln in der Auswahl der zu den Versuchen benutzten Herzen.

Diese Resultate zu berücksichtigen, ist von grosser Wichtigkeit bei der Frage nach der therapeutischen Verwendbarkeit dieser Salze.

Bekanntlich wird seit Jahren bereits $BaCl_2$ gelegentlich anstelle von Digitalispräparaten bei Herzkranken verwendet. Das Bariumsalz ist wohl auch das einzige, welches wirksam genug ist, um es zur therapeutischen Verwendung geeignet erscheinen zu lassen. Aber auch bei diesem ist das oben Gesagte zu beachten. Grosse Dosen bringen ja, wie wir gesehen haben, unbedingt am isolierten Herzen systolischen Stillstand zustande. Bei kleineren Dosen, wie wir sie doch therapeutisch von solchen Herzmitteln nur verwenden, kommen neben diesen systolischen Wirkungen auch allmählich die Wirkungen auf die diastolischen Aussenfasern zustande.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese Wirkungen früher eintreten bei einem erschlafteu oder vielleicht in der Musculatur krankhaft veränderten Herzen. Dass solche diastolische Erschlaffungen gerade das Gegenteil sind von dem, was wir therapeutisch bei der Verwendung solcher Herzmittel erzielen wollen, ist selbstverständlich.

Aus diesem Grunde muss die Verwendung von Salzen der Erdalkalien als Herzmittel bei Herzkranken äusserst bedenklich erscheinen.

Literatur.

1. Poulsson, Ueber die verschiedene Wirkung des Bariumchlorids auf das Froschherz bei innerlicher und äusserlicher Application. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 365.
2. Werschinin, Ueber die Herzwirkung der Bariumionen. Ebenda. 1911. Bd. 66. S. 191.
3. Trendelenburg, Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykositischer Herzgifte. Ebenda. 1909. Bd. 61. S. 256.
4. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von *Digitalis purpurea*. Ebenda. 1910. Bd. 62. S. 307.
5. Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. Bd. 15.
6. Schmiedeberg, Ueber den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Ein Beitrag zur Physiologie des Herzens auf Grund pharmakologischer Tatsachen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abt. 1910.