

Stöhnen. Am 20. waren die Geräusche am Herzen nicht mehr zu hören; am 22. liess sich auch rechts hinten ein kleiner Dämpfungsheerd nachweisen, das Oedem an den Unterschenkeln nahm zu, erstreckte sich allmählich auch auf die Bauchdecken und so erlag die Kranke bereits nach kurzer Zeit.

Die Section 2 Tage darauf ergab:

Mässig kräftige Leiche mit Oedem der Unterschenkel und Füsse, deutliche Venenstränge am Halse, bei Eröffnung der Brusthöhle sieht man von der linken Lunge nichts, sondern liegt der Herzbeutel in grosser Ausdehnung vor; im Herzbeutel wenig blutig imbibirtes Serum, etwa $\frac{1}{2}$ Liter ähnlicher Flüssigkeit in den Pleurahöhlen; Herz schon stark in Fäulniss übergegangen, schwach contrahirt, enthält viel Blutcoagula und Speckhaut. Klappen überall gut durchgängig, blutig imbibirt, sonst ohne Veränderung, nur die Aortenklappen an den Schliessungsrandern leicht verdickt. Rechter Vorhof stark ausgedehnt, in der Aorta, die von normaler Weite ist, finden sich verschiedene kleinere mit Kalkplatten versehene Stellen. Direct am Anfang des Truncus anonymus ist das Lumen des Gefässes bedeutend verengt, während gleichzeitig die Gefässwand verdickt ist. Die Intima daselbst glatt und prominirt in Form einer Falte; grössere atheromatöse Stellen daselbst nicht zu erkennen. Der Anfang der rechten Arter. subclav. und carotis etwas dilatirt, die Arter. carotis und subclav. sinistr. sind an ihrem Ursprung aus dem Aortenbogen so sehr verengt, dass sich nur eine ganz dünne Borste in sie einführen lässt. Arteria radialis beiderseits von normaler Weite.

Was die übrigen Organe betrifft, so fand sich ausser mehreren Infarcten in der Lunge eine rechtsseitige kleine Ovarialcyste, Befunde chronischer Metritis und Muskatnussleber.

XXXIII.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Arsenverbindungen auf den thierischen Organismus.

Von Dr. A. Lesser,

Assistenten an dem Institut für Staatsarzneikunde zu Berlin.

(Fortsetzung von S. 408.)

II. Einwirkung des Arsens auf die Circulationsorgane der Homöothermen.

(Hierzu Taf. XVIII—XIX.)

Eine schwache alkalische Lösung von arsenigsaurem Natron wurde den Thieren theils durch Injection in das centrale Ende der

Vena jugularis, theils in das periphere einer Carotis oder durch subcutane Injection beigebracht. Verschiedene Dosen, sehr kleine, nicht toxisch wirkende, wie sehr grosse, lethale, wurden in ihrer Einwirkung auf die Herzaction und auf den Blutdruck untersucht. Als Versuchsthiere dienten Kaninchen und Hunde. Die Herzschläge wurden mittelst des Stethoskops oder der Middeldorpf'schen Nadel, in anderen Fällen durch unmittelbare Beobachtung des Herzens nach Eröffnung des Thorax und Einleitung künstlicher Respiration gezählt. Letztere wurde auch an den sonst intacten Thieren in Anwendung gezogen, um den Einfluss der durch Arsenik hervorgerufenen Respirationsveränderungen auszuschalten. Die zu schildernden Wirkungen auf die Herzthätigkeit traten jedoch gleichmässig auf, sei es, dass jene Vorsichtsmaassregel getroffen war oder nicht; nur gewann ich häufig den Eindruck, als ob die Zeit, welche zwischen dem Beginn der Einwirkung unseres Mittels auf das Herz und dem Erlöschen der spontanen Thätigkeit desselben liegt, bei künstlicher Respiration eine beträchtlichere war, als ohne dieselbe. Im Wesentlichen schien jedoch nur die dem Aufhören der Herzcontractionen unmittelbar vorausgehende Phase, in der die Frequenz der Pulse und der Blutdruck schon sehr erheblich gesunken sind, verlängert zu werden.

Der Blutdruck wurde in der Carotis mittelst einfachen Manometers gemessen.

Versuche an unversehrten Thieren.

I. Versuchsreihe.

Injection in das centrale Ende einer Vena jugularis.

Tafel XVIII.	Curve.	Dosis.		
1	0,0001 Grm.	arsenige Säure.	
2	0,0005	-	-
3	0,005	-	-
4	0,01	-	-
5	0,025	-	-
6	0,05	-	-

In den Versuchen 5 und 6 wurde künstliche Respiration eingeleitet, in No. 5 war vorher der Thorax eröffnet worden.

In diesen wie in allen folgenden Versuchen ist die in 10 Secunden erreichte Pulsfrequenz angegeben.

In den ersten vier Versuchen tritt unmittelbar nach der Injection des Arseniks eine Vermehrung der Herzactionen auf. In

den Versuchen No. 1, 2, 3 nimmt mit der Grösse der Dosis die Höhe der Steigerung der Pulszahl zu, ebenso ist die Zeitdauer derselben um so länger, je stärker die Gabe. Eine der Frequenzsteigerung folgende Abnahme der Zahl der Herzschläge tritt hier nicht ein. In Versuch 4 ist die Vermehrung der Herzactionen eine geringere wie in 3, sie hält nur wenige Minuten an, um dann einer Verminderung der Pulszahl Platz zu machen. Diese Dosis wirkt nicht immer lethal. In den Versuchen 5 und 6, absolut tödtliche Dosen, tritt sofort eine mit der Grösse der Gaben an Schnelligkeit des Abfalles zunehmende Verminderung der Pulse ein. In 5 nimmt aber die Pulsfrequenz nach einigen Minuten wieder etwas zu, d. h. zu einer Zeit, in dem das im Herzen befindliche Blut schon eine beträchtlich geringere Giftmenge wie unmittelbar nach der Injection enthält. Auch im weiteren Verlaufe der Vergiftung ist die Abnahme der Zahl der Herzactionen keine continuirliche und stetige, einige Minuten vor dem definitiven Stillstande hebt sich die Frequenz der Herzschläge noch ein oder mehrere Male.

Während nach nicht tödtlichen Dosen eine Veränderung des Typus und der rhythmischen Folge der Herzcontractionen nicht eintritt, wird der Puls nach Application grösserer Gaben unregelmässig, die Kraft der Herzactionen wird ungleich, der Grössenunterschied des Herzens während der Systole und der Ruhe ein verschiedener selbst in unmittelbar aufeinander folgenden Actionen. Nach sehr grossen Dosen treten ab und an wahre Herzelirien auf; die Contraction der einzelnen Abschnitte der Kammern erfolgt in ganz unregelmässiger Reihenfolge, ein Moment, in dem der Ventrikel sich in Ruhe befindet, existirt nicht, es ist dann unmöglich, ein Studium der Systole und ein anderes der Diastole zu unterscheiden. Diese Delirien, die ich übrigens nur im Anfange der Intoxication gesehen, dauern nur wenige Minuten an. Gegen Schluss der spontanen Herzhätigkeit — schon lange vorher sind die Herztöne nicht mehr hörbar gewesen — beschränken sich die Contractionen der Kammern immer mehr auf einzelne, kleine, ziemlich circumscribede Partien der Wandung. In der Regel der Fälle agirte die Spitze des linken Ventrikels oder die des rechten oder eine dem untersten Drittheil des Septum ventriculorum benachbarte, etwa stecknadelkopfgrosse Partie der vorderen Wand der linken

Kammer am längsten. Selten überdauern *circumscribed Contractions* in der oberen Hälfte der Kammern die Bewegungen der eben genannten Abschnitte. Ungefähr zu gleicher Zeit mit den letzt erwähnten Erscheinungen, also ebenfalls erst einige Zeit nach dem Erlöschen der Respiration und der Reactionsfähigkeit des Thieres, tritt eine Arrhythmie der Vorhofs- und der Kammeraction ein. Die Zahl der Contraktionen des Ersteren übertrifft die der Letzteren. Schliesslich hört die spontane Action der Kammern auf; der linke ist halb contrahirt, der rechte ebenso wie die beiden Vorhöfe strotzend mit Blut gefüllt und stark ausgedehnt. Als Ausnahme nur ereignet es sich, dass auch der rechte Ventrikel *post mortem* halb contrahirt erscheint. Reize, mechanische sowohl wie electriche, bewirken, gleichgültig, ob sie die eine oder die andere Kammer treffen, noch normal verlaufende Contraktionen beider. Später ruft ein Reiz nur locale Contraction am Orte seiner Application hervor; dieser folgt keine Erschlaffung. So ist es möglich, den ganzen linken Ventrikel in den Zustand dauernder, tetanischer und höchster Contraction zu versetzen, während dies am rechten nicht gelingt. Die Vorhofscontraktionen überdauern constant die Actionen der Kammern. Von ihnen hört zuerst der linke zu agiren auf, nachdem auch seine Formveränderungen sich auf eine immer kleiner werdende Zone, schliesslich auf einen ganz kleinen Theil des freien Randes beschränkt haben. Im rechten Vorhof habe ich selbst 3 bis 5 Stunden nach Erlöschen der Athmung spontane, rhythmische, wellenförmige, in der Regel von hinten und unten nach vorn und oben verlaufende Contraktionen vollziehen sehen. Auch hier theilte sich an ihnen nur der Rand. 14—17 Stunden *post mortem* habe ich einige, wenige Male noch durch mechanische oder electriche Reizung Contraktionen am Rande des in Diastole verharrenden Vorhofes hervorrufen können und zwar durch mechanischen Reiz je eine wellenförmig über einen grösseren Abschnitt, in der Regel den Rand verlaufende Zusammenziehung, durch electriche eine ganze Reihe solcher. Nachdem die Reizung mehrere Male mit demselben Erfolge wiederholt war, traten schliesslich nur Contraktionen der zwischen den Electroden gelegenen Partien auf. Endlich blieben auch diese aus. Lässt man dagegen sehr bald nach dem Tode des Thieres starke Ströme eines Magnetelectromotors — es wurde hier wie auch in den späteren Versuchen ein Du Bois'scher Schlitten-

apparat mit einem kleinen Daniell'schen Element benutzt — auf den rechten Vorhof einwirken, so werden die Contractionen sistirt. Sind aber einige Stunden post mortem verstrichen, so vermöchte dieselbe Reizstärke oder auch eine grössere keine Aenderung, geschweige eine Unterdrückung der spontanen Vorhofsthätigkeit hervorzurufen. Ob dieses Verhalten des Vorhofes ein constantes ist, vermag ich nicht anzugeben. Auf die lange Persistenz der Thätigkeit und der Erregbarkeit des rechten Vorhofes nach Einwirkung von Arsenik hat schon Cunze aus Helmstädt (*Zeitschr. f. rationelle Medicin*, III. Reihe, Bd. 28, 1866) aufmerksam gemacht. In seinen Versuchen — er tödtete die Kaninchen resp. Hunde unmittelbar nach der Injection des Mittels in die Vena jugularis — agierte der rechte Vorhof spontan sehr viel länger, als in den meinigen, wenn die angewandte Dosis nicht über 30 Mgrms. Arsenik betrug und regelmässig wurde jene auffallende Erscheinung beobachtet: Differenzen, die möglicherweise in der Verschiedenheit der Versuchsanordnung begründet sind.

II. Versuchsreihe.

Thier intact, Injection subcutan.

In allen Versuchen dieser Reihe — es wurden dieselben Dosen angewandt wie in der ersten — trat regelmässig bald nach der Injection eine Pulsvermehrung auf. Nach Anwendung von Dosen bis höchstens 0,0075 Grm. folgte ihr kein Stadium mit Verminderung der Zahl der Herzactionen, nach 40—90 Minuten war hier die normale Grösse wieder erreicht und auf ihr hielt sich der Puls. Die Dauer des Stadiums mit vermehrter Pulsfrequenz nahm bei tödtlichen Gaben mit der Höhe der Dosis ab, während die Grösse der Pulssteigerung in keinem constanten Verhältniss bei Anwendung der grösseren Gaben, wohl aber und zwar in demselben Verhältniss, wie in den entsprechenden Versuchen der 1. Reihe, bei der der schwächeren stand.

Ich gebe, um Wiederholungen zu vermeiden, nur die Curven zweier Versuche, in denen sehr grosse Gaben verabfolgt wurden:

Versuch No. 7	0,04 Grm.
„ - 8	0,05 -

In beiden ist künstliche Respiration eingeleitet, in 8 ausserdem das Herz frei gelegt. In diesem letzten Versuch tritt mit grosser Prägnanz eine Erscheinung auf, die fast regelmässig, wenn auch nicht so klar, zu beobachten ist: das fast plötz-

liche Absinken der Herzthätigkeit auf Null von einer relativ beträchtlichen Höhe. Die ausgezogenen Linien in den Curven bedeuten auch hier den Gang der Pulsfrequenz, die gestrichelten den des Blutdruckes. Letzterer fällt nach tödtlichen Dosen von dem Moment an, in welchem überhaupt eine Einwirkung auf das Herz zu constatiren ist und zwar sinkt er continuirlich. In den Fällen, in welchen nicht lethale Gaben applicirt sind, treten wesentliche und bemerkenswerthe Veränderungen an ihm nicht zu Tage.

Unsere nächste Aufgabe dürfte nun sein, festzustellen: I. wodurch die eben verzeichnete Vermehrung der Pulsfrequenz in allen Versuchen der II. und in der grösseren Hälfte der Versuche der I. Reihe bedingt wird; II. weshalb sofort nach Injection grosser Dosen in die Venen, etwas später nach subcutaner Application derselben eine Verminderung der Zahl der Herzactionen eintritt.

III. Versuchsreihe.

Es liegt am nächsten, jenes erste Phänomen auf eine Beeinflussung des Vagus durch unser Mittel zurückzuführen.

Versuch No. 9 . . .	0,005	Grm.
	0,0075	-
„ - 10 . . .	0,02	-
„ - 11 . . .	0,04	-
„ - 12 . . .	0,05	-

In diesen Versuchen wurden die Vagi vor der Injection des Giftes durchschnitten. In den beiden ersten Fällen ist Arsenik in eine Vena jugularis, in den letztgenannten subcutan injicirt. Dosen bis 0,005 Grm. (dem 50fachen derjenigen, die am intacten Thier schon eine recht erhebliche Wirkung erkennen lässt), bewirken keine Veränderung der Pulsfrequenz; 0,0075 Grm. drücken sofort ebenso wie die grösseren Dosen die Zahl der Herzactionen herab. Niemals tritt nach vorgängiger Durchschneidung der Vagi die am unversehrten Thiere — abgesehen von den enormsten Dosen — zu beobachtende Steigerung auf: eine Thatsache, aus der nur geschlossen werden kann, dass jene Beschleunigung der Herzaction bedingt ist durch eine Herabsetzung des hemmenden Einflusses der Vagi auf das Herz, die ausgeht von einer Einwirkung des Arsens auf die im Gehirn gelegenen Vagusursprünge.

Bemerkenswerth sind auch die Ergebnisse der electricen Reizung der durchschnittenen Vagi nach vorhergegangener Vergiftung. Während die bisher betrachteten Veränderungen der Pulsfrequenz

durch unser Mittel die grösste Aehnlichkeit mit den durch Atropin hervorgerufenen hat, reagirt das mit Arsenik behandelte Herz auf Reizung der Vagi mittelst inducirten Stromes wesentlich verschieden von dem atropinisirten, bei welchem ja auch der stärkste dieser Reize keine Veränderung in der Schlagfolge hervorzurufen im Stande ist. Aus dieser Thatsache hat man fast allgemein auf eine vollständige Lähmung der Vagusendigungen durch Atropin geschlossen. Es ist nicht schwer, das Unrichtige der Anschauung zu beweisen, dass das Verhalten des Herzens auf die demselben durch den Vagus zugeschickten electricischen Reize ein Maassstab sei für den Allgemeinzustand der Vagusendigungen in ihm. Gesetzt nemlich, das Atropin lähme in einer Dosis von 0,0005 Grm. die Hemmungsorgane im Herzen innerhalb 3—4 Minuten, wie Bezold dies behauptet, vollständig, setze sie vollständig ausser Function, so wäre es, nach meinem Dafürhalten, unmöglich, dass eine Veränderung in dem Erregungszustande der Vagusursprünge im Gehirn nach jener Zeit einen Effect auf die Pulsfrequenz äussern könnte, d. h. 3—4 Minuten nach Injection von $\frac{1}{2}$ Mgrm., noch früher nach Einführung grösserer Dosen müsste die Pulsfrequenz zweier Thiere, von denen das eine intact, von denen dem anderen die Vagi vor der Vergiftung durchschnitten sind, in Bezug auf die vor der Vergiftung eingenommenen Höhe gleich sein. Betrachten wir hierauf hin die von Bezold selbst mitgetheilten Versuchsprotocolle (Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg, Heft 1):

Versuch V, S. 29.	Thier intact.	Dosis 0,02 Grm.
	Pulszahl vor der Vergiftung	. . 64.
	10 Min. nach der „	. . 70.
Versuch II, S. 36.	Vagi durchschnitten.	Dosis 0,02 Grm.
	Pulszahl vor der Vergiftung	. . 60.
	10 Min. nach der „	. . 48.
Versuch IV, S. 29.	Thier intact.	Dosis 0,01 Grm.
	Pulszahl vor der Vergiftung	. . 64.
	10 Min. nach der „	. . 70.
Versuch I, S. 35.	Vagi durchschnitten.	Dosis 0,01 Grm.
	Pulszahl vor der Vergiftung	. . 60.
	10 Min. nach der „	. . 54.

Ich bin daher der Ansicht, dass die Vagusendigungen sich bei einem atropinisirten Thiere nur dadurch von denen eines intacten unterscheiden, dass sie nicht durch electricische Reize vom Vagus

aus erregt werden, im Uebrigen aber die ihnen vom Gehirn zufließenden Impulse, soweit ersichtlich, in ganz normaler Weise auf den Herzmuskel zu übertragen im Stande sind. Diese Ganglien verhalten sich ähnlich denen des Respirationscentrums in dem Stadium der Chloroformnarcose, in welchem sie zwar noch fähig sind durch vom Blut ausgehende Reize erregt zu werden, aber nicht mehr beeinflusst werden können durch Erregung der Nasen- oder Kehlkopfnerven mittelst mechanischer Reize, oder wie jenes Centrum in denjenigen Fällen von Blausäurevergiftung, in denen grosse, aber nicht rasch tödtende Dosen zur Action kommen. „Auch hier ist es, worauf auch Böhm hinweist — eine Erfahrung, die ich bestätigen kann — immer noch für den normalen, im Blut befindlichen Reiz, wenn auch sehr schwach erregbar — was durch die seltenen Athemzüge sich documentirt —, während electricische Reize des centralen Endes eines durchschnittenen Vagus es nicht mehr zur Thätigkeit anzuregen vermag“ (Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. II, 1874, S. 135). Wenn für ein Mittel die Richtigkeit des Satzes anerkannt worden ist, „dass wir durch unsere Kenntniss über die Alkaloidwirkungen im Stande sind, bei physiologischen Untersuchungen den störenden Einfluss ganzer Gebiete von Nervenzellen auszuschliessen und zwar ebenso vollständig, als ob wir den anatomischen Zusammenhang aufgehoben hätten,“ so ist es sicher beim Atropin der Fall gewesen und gerade deshalb habe ich geglaubt, meine differenten und, wie ich hoffe, unanfechtbaren Ansichten über dieses Mittel hier einfügen* zu dürfen.

Auch Böhm erklärt sich zwar schon gegen die Annahme einer Lähmung der Vagusendigungen durch Atropin. Ihm erscheint es geeigneter, nur von einer bedeutenden Herabsetzung der Erregbarkeit dieser Centra zu sprechen, da ja eine complete Lähmung dieser nicht wohl vereinbar wäre mit dem Fortgange der rhythmischen Thätigkeit des Herzens. Aber auch dieser Erklärung liegt die Annahme zu Grunde, dass die Reactionsfähigkeit der Her ganglien auf durch Electricität hervorgerufene Vagusreizung ein sicherer Maassstab sei für ihre Reactionsfähigkeit überhaupt. Ferner erhebt Heidenhain (Ueber arhythmische Herzthätigkeit, Pflüger's Archiv V, S. 151) Bedenken gegen die bisher gangbare Vorstellung über die lähmende Wirkung des Atropins auf das Hemmungsnervensystem des Herzens. Er verlegt den Ort der Atropineinwirkung

auf eine andere, hypothetische Gangliengruppe, die zwischem dem regulatorischen Herznervencentrum und den Fasern des Vagusstammes sich befinden sollte. Die Versuche, auf Grund deren er zu dieser neuen, recht complicirenden Hypothese greift, lassen sich vollständig ungezwungen durch die oben gegebene Anschauung über die Atropinwirkung erklären und zwar in demselben Sinne, den er nach seinen durch andere Methoden gewonnenen Beobachtungen über dasselbe Thema für die allein richtigen erachtet. Gegen jene Anschauung spricht auch Folgendes: Spritzt man vor der Injection von Arsenik Atropin in genügender Quantität ein, so erfolgt nichtsdestoweniger nach Application des erstgenannten Mittels eine nochmalige Pulssteigerung. Denn für die Annahme, dass Arsen ein Gegengift gegen Atropin sei, spricht absolut Nichts.

IV. Versuchsreihe.

Gehen wir nun auf die Resultate der Reizung des peripheren Endes der Vagi nach erfolgter Arsenikvergiftung über.

Versuch a: Vagl durchschnitten; künstliche Respiration; Thorax eröffnet. (Die Vagi wurden möglichst stets an der gleichen Stelle gereizt.)

Zeit.	Pulsfrequenz. $\frac{1}{8}$ Min.	Rollenabstand.	Effect.
4h 9m	47		
4 10		0	nur sehr beträchtliche Verlangsamung.
4 15		0	gleicher Effect.
4 20	Injection von 0,025 Grm. Arsenik in das centrale Ende einer Vena jugularis.		
4 21		0,9	Herzstillstand.
4 24	29		
4 25		6,1	Herzstillstand.
4 27	24	6,6	Herzstillstand.
4 28	20		
4 29		7,0	Herzstillstand.
4 30	17		
4 31		0,5	Herzstillstand.
4 32	16		
4 34		0,0	Herzstillstand.
4 37		0,0	Geringe Verlangsamung der Herzaction.
4 38	12 (ganz schwach)	0,0	Kein Effect.

Versuch b. Dieselbe Versuchsanordnung wie in a. 0,06 Grm. Arsenik subcutan injicirt.

Zeit.	Pulsfrequenz $\frac{1}{5}$ Min.	Rollenabstand.	Effect.
3h 38 ^m	36	Herz schon einige Minuten der Luft ausgesetzt.	
3 43		8,5	Herzstillstand.
3 45		8,7	Herzstillstand.
3 46	Injection.		
3 47	35		
3 48	32		
3 49		14,0	Herzstillstand.
3 53		15,9	Herzstillstand.
3 55		15,6	Herzstillstand.
3 56	28		
3 59		15,0	Herzstillstand.
4 5	26	14,0	Herzstillstand.
4 7	23		
4 10	19	10,0	Herzstillstand.
4 14		9,3	Herzstillstand.
4 19	3	0,0	Kein Effect.
4 20	0.		

Das gleiche Ergebniss zeigt sich nach Injection noch grösserer wie nach Einführung kleinerer Gaben; stets wird die Erregbarkeit der Vagusendigungen im Herzen auf electriche Reizung des Vagusstammes zuerst erhöht, um später vermindert zu werden und endlich vor dem Erlöschen der spontanen Herzcontractionen vollständig zu verschwinden.

V. Versuchsreihe.

Es erübrigt nun noch, durch Injection in das periphere Ende einer Carotis den Arsenik den Vagusursprüngen früher zuzuführen als dem Herzen.

Curve 13	0,0001 Grm.	
- 14	0,0025 -	
- 16	0,025 -	
Im Versuch 15	0,0025 -	waren vor der Injection
die Vagi am Halse durchschnitten. (Siehe Tafel XIX.)		

Wie vorauszusetzen, steigt die Pulsfrequenz unmittelbar nach der Einführung unseres Mittels, eine Steigerung, die nach vorheriger Vagusdurchtrennung nicht auftritt. Dieser Effect ist jedoch nur bei den kleinsten Dosen, z. B. ein zehntausendstel Grm., zu erzielen. Werden grössere Dosen angewandt, wie in Versuch 14, so sinkt sofort nach der Injection die Zahl der Herzactionen sehr beträchtlich,

um bald darauf sich bis zu der resp. über die vor dem Versuch eingenommene Grösse zu erheben. Die Höhe dieser Steigerung ist nie so beträchtlich, als wenn dieselbe Dosis subcutan oder in das centrale Ende einer Vene eingespritzt worden wäre. Sind vorher die Vagi durchschnitten, Versuch 15, so tritt ebenfalls nach der Einführung der arsenigen Säure eine Abnahme der Zahl der Herzactionen ein, aber von nicht so bedeutender Grösse wie bei dem intacten Thiere. Werden lethale Dosen angewandt, so ist jene secundäre Steigerung eine noch geringere. Im Uebrigen gleichen die Erscheinungen hier fast vollständig den durch geringere Gaben hervorgerufenen.

Aus diesen Versuchen folgt also, dass Arsenik in kleinen Dosen, d. h. wenn das im Gehirn kreisende Blut ein zehntausendstel Gramm oder weniger enthält, die Erregung der Vagusursprünge herabsetzt, in grösseren den Vagustonus erhöht. Dass diese Erhöhung in ihren äussersten Graden nur eine vorübergehende ist, ist wohl dem Umstande zuzuschreiben, dass die die Vagusursprünge umspülende Blutmasse nur unmittelbar nach der Injection die zu einer so gewaltigen Wirkung genügende Giftmenge enthält. Es erscheint mir daher nicht unlogisch anzunehmen, dass zum Theil wenigstens auch die auf die grössten Gaben nach Injection in die Venen unmittelbar folgende Pulsverminderung auf dieses Moment zurückzuführen ist. Dass derselben nach subcutaner Application gleicher Dosen stets eine Vermehrung der Pulszahl vorausgeht, ist wohl der nur allmählich erfolgenden Resorption des Mittels vom Orte der Injection zuzuschreiben. Ob die kurz vor dem Aufhören der Herzaction auftretende, schon oben erwähnte Zunahme der Zahl der Herzschläge von der gänzlichen Lähmung der Vagusursprünge — die Reactionsfähigkeit ist ebenso wie die Respiration in jenem Momente erloschen — allein herzuleiten ist, ist mir zweifelhaft, da eine ähnliche Erhebung der Pulscurve ab und an auch nach der Durchschneidung der Vagi auftritt (siehe Curve 11 auf Tafel I). Ferner folgt aus dem Versuch 15 — dem ich noch mehrere mit vollkommen gleichen Resultaten an die Seite stellen könnte — dass durch die verstärkte Erregung der im Halsvagusstamme verlaufenden Fasern nicht die ganze Grösse der in den übrigen Versuchen dieser Reihe verzeichneten Pulsverminderung abzuleiten ist. Um diese Thatsache zu erklären, bleibt, soweit ich zu sehen vermag, nichts

Anderes übrig, als auf die in anderen Bahnen, z. B. im Halssympathicus verlaufenden Hemmungsfasern (Wundt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 1873, S. 323) zu recurriren; — sie auf intracardiale Hemmungsganglien zu beziehen, dafür liegt kein Grund vor, nachdem ich in dem ersten Theil dieser Arbeit (Seite 408 u. ff. dieses Bandes) gezeigt habe, dass alle nach Arsenikvergiftung am Froschherzen auftretenden Erscheinungen sich vollständig ungezwungen, ohne Hülfe dieser rein hypothetischen Centra erklären lassen.

Auffallend ist, dass Bezold in seiner schon mehrfach citirten Arbeit über Atropin auf Grund von Versuchen, in denen er dasselbe in das periphere Ende der Carotis eingeführt, zu dem Schlusse kommt: „das Atropin bewirkt also mit dem Grosshirn in Berührung gebracht eine Vermehrung des Vagus tonus“, während er vier Seiten vorher in dem Resumé aus den Versuchen, in denen er das Mittel in eine Vena jugul. gespritzt, behauptet: „Bei den Kaninchen, wo der Tonus des Vagus nur schwach und oft gar nicht auf die Pulsfrequenz wirkt, hebt Atropin und die Vagusdurchtrennung die Pulsfrequenz nur in geringem Maasse, bei Hunden dagegen bewirken beide, das chemische wie das mechanische Mittel, mit vollkommen gleicher Schnelligkeit und grösster Intensität. Jeder sieht ein, dass diese Thatsachen auf das Schönste einer Lähmung des Vagus tonus durch das Atropin das Wort reden.“ Woher dieser Widerspruch? Wie ist dieser Schluss, der den aus unseren Versuchen gezogenen stricte entgegenläuft, zu erklären, während doch im Uebrigen die Erscheinungen nach Arsenikvergiftung und die nach Atropin, soweit sie von den Erregungszuständen der Vagusursprünge abhängen, übereinstimmen? v. Bezold hat dieselben Dosen, die er in die Vene eingeführt, auch in die Carotis injicirt. Er hat dadurch einen Grad von Atropingehalt in dem Gehirnblut unmittelbar nach der Injection herbeigeführt, wie er ihn bei der anderen Applicationsweise nicht herzustellen im Stande war. Daher die Differenz der Erscheinungen in unseren Versuchsreihen. Injicirt man 0,0001 oder 0,0002 Atropin in die Carotis, so tritt stets sofort eine wenn auch nicht allzu bedeutende Pulsvermehrung auf. Der Schlussatz der betreffenden Versuchsreihe v. Bezold's muss also lauten: Atropin bewirkt mit dem Grosshirn in Berührung gebracht, in kleinen Dosen eine Verminderung, in grossen eine Vermehrung des Vagus tonus; während das Endglied seines Satzes: „aber die gleichzeitige oder

nachfolgende Lähmung der Vagusendigungen im Herzen durch das Atropin vermindert oder verkürzt den Einfluss des vom Gehirn erregten Vagus auf den Herzschlag“ zu streichen ist.

VI. Versuchsreihe.

Nur zum Theil, sagten wir oben, sei die Pulsverminderung bei Arsenikvergiftung von der Erregung der Vagusursprünge abhängig. Dies wird bewiesen durch die Veränderungen der Herzthätigkeit, die nach Durchschneidung der Vagi, der Sympathici am Halse und des Cervicaltheiles des Rückenmarkes auftreten.

Curve 17	0,001 Grm.	Injection in Vena jugularis.
- 18	0,005 -	-
- 19	0,02 -	-
- 20	0,05 -	-

(Siehe Tafel XIX.)

In den beiden ersten dieser Versuche tritt unmittelbar nach der Injection eine Zunahme der Pulsfrequenz ein, in dem letzten ein sofortiges Sinken der Zahl der Herzactionen, während in Versuch 19 zuerst eine Steigerung, darauf eine Verminderung der Pulszahl zu verzeichnen ist. In Versuch 3 und 4 dieser Reihe sinkt der Blutdruck beträchtlich; auch nach kleinen Dosen steigt er niemals. Wir müssen also schliessen, dass die Erregung oder die Erregungsfähigkeit der in der Substanz des Herzens gelegenen Ganglien durch kleine Mengen unseres Mittels erhöht, durch grössere Dosen — schon durch 0,01 Grm., eine Gabe, die mitunter den Tod des Versuchstieres herbeiführt — herabgesetzt wird, und zwar mit oder ohne vorgängige Zunahme. Aus der Thatsache, dass, mag eine beträchtliche oder minimale Quantität unseres Mittels eingeführt sein, der Blutdruck niemals erhöht wird, folgt, dass die Kraft der Herzaction durch dasselbe nicht vermehrt wird, vorausgesetzt, dass nicht eine Erweiterung der Gefässe gleichzeitig auftritt.

Wenn wir die Resultate dieser Versuchsreihe mit denjenigen vergleichen, welche die Experimente an Thieren, deren Vagi vor der Vergiftung durchschnitten waren, ergaben, so könnte es auffallend erscheinen, dass in diesen bei kleinen Dosen, wie in Versuch 17 und 18, keine primäre Pulserhöhung Statt findet. Die Ursache dieser Abweichung liegt aber wohl unzweifelhaft darin, dass in jenen Versuchen die höchstmögliche Zahl der Herzactionen in Folge der Vagusdurchschneidung schon vor der Vergiftung erreicht

ist. Hieraus möchte ich folgern, dass Arsenik nicht sowohl die Erregungsfähigkeit der Herzganglien durch die normalen im Blut gelegenen Reize, als vielmehr deren Erregung direct beeinflusst.

VII. Versuchsreihe.

Die Beschleunigungsnerven bieten in ihrem Verhalten nach der Vergiftung keine Differenzen von dem vor derselben dar, so dass ich es, der Raumersparniss halber, unterlasse, die betreffenden Protocolle wiederzugeben.

VIII. Versuchsreihe.

Es erübrigt schliesslich noch eine Betrachtung der Einwirkung unseres Mittels auf die vasomotorischen Apparate.

Die Weite kleinerer Gefässe ist unmittelbar nur am Kaninchenohr leicht erkenntlich. Ich machte mir deshalb noch die Gefässe des Splanchnicusgebietes sichtbar, indem ich durch einen 4—5 Cm. langen, in der Mittellinie geführten Schnitt die Peritonealhöhle eröffnete, einige Darmschlingen heraustreten liess, nachdem gegen das Abdomen resp. die Incisionsstelle mehrere Sprays gerichtet waren, die warme Wasserdämpfe gegen dieselben entleerten (siehe G. Wegner, Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariectomie. v. Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie, Band 20, Heft 1, S. 60). Die Temperatur des Versuchstieres blieb nach der Operation fast auf derselben Höhe wie vor Beginn derselben. Die Gefässe des Mesenteriums und des Darmes werden weiter, erstere namentlich präsentieren sich als deutlich die Serosa hervorwölbende, rundliche Stränge, der Darm erschlafft ebenfalls und bietet einen rosa Farbenton dar. Die Peristaltik ist eine lebhafte. Injicirt man, nachdem man sich durch eine etwa viertelstündige Beobachtung von der Constanz dieser Phänomene (und von der Suffizienz der den Wärmeverlust durch die freigelegten Darmschlingen verhindernden Vorrichtungen) überzeugt hat, Arsenik in eine Jugularvene, so tritt nach mittleren Dosen zuerst eine Zunahme der Peristaltik, bald darauf — bei sehr grossen Gaben sofort und primär — eine sehr starre, bald mehr, bald minder gleichmässige Contraction sämmtlicher sichtbarer Darmtheile ein. Diese erblassen vollständig, sie sehen fast rein weiss aus. Auch die grösseren Gefässe der Darmwand, deren Verlauf

bis auf eine beträchtliche Strecke bisher mit Leichtigkeit zu verfolgen war, haben mehr oder minder vollständig ihr Blut entleert. Nach Application ganz grosser Dosen löst sich die tetanische Contraction des Darmes nicht mehr vor dem Tode, nach der kleineren — es wurden nur lethale Dosen angewandt — lässt sie nach einigen Augenblicken etwas nach; nur ausnahmsweise jedoch erreicht der Darm seinen Umfang vor der Vergiftung wieder. In letzterem Falle tritt wiederum eine recht lebhafte Peristaltik auf. Dies wiederholt sich mehrere Male, bis auch hier die Contraction dauernd wird und selbst nach dem Tode des Versuchsthieres noch längere Zeit fortbesteht, ohne jedoch stets den höchstmöglichen Grad zu erreichen. Die Gefässe des Mesenteriums haben ebenfalls während dessen ihre Weite geändert. Die Arterien sind an den nehmlichen Stellen ihres Verlaufes, an denen früher jede Pulsstelle deutlich und zählbar war, kaum noch sichtbar und erscheinen als minimale bandartige Gebilde. Die Grösse der Venen ist, wenn auch verbreitert, dennoch nicht in dem Grade vermehrt, als an den Ohrgefässen. Ja in einigen Fällen habe ich ganz sicher constatiren können, dass auch die Weite der Mesenterialvenen sich nach der Vergiftung vermindert. Dies war nach Application von Dosen, die in weniger als 5 Minuten tödtlich wirkten und in denen der Darm dauernd, tetanisch und auf's Aeusserste contrahirt war, der Fall. Die Arterien des Ohres verengern ebenfalls enorm ihr Lumen, so dass sie selbst kurz vor dem Tode nicht mehr erkennbar sind, während die Venen zu dieser Zeit beträchtlich grösser und stärker gefüllt erscheinen. Wir sehen also denselben Wechsel im Füllungszustande der Gefässe nach Arsenikvergiftung Platz greifen, wie nach einfacher Abschwächung der Herzkraft.

Zu demselben Schluss werden wir auch gezwungen durch die Ergebnisse der Versuche, in denen nach Curarisirung des Thieres das Rückenmark durchschnitten und unterhalb der Schnittfläche durch in dasselbe gestossene Electroden gereizt wurde. (Siehe Curve 21, Tafel II.) In dem entsprechenden Versuche — nur der Raumersparniss halber unterlasse ich es mehrere Protocolle von unter gleichen Bedingungen angestellten Versuchen wiederzugeben; auch nicht ein einziger derselben hat abweichende Resultate ergeben — sehen wir bis kurz vor dem Tode stets auf Reizung des Rückenmarkes eine Blutdrucksteigerung auftreten. Dass durch jene auch

nicht die geringste Contraction der Musculatur der Unterextremitäten bedingt wurde, bedarf wohl kaum der Versicherung. Wenige Minuten vor dem Herzstillstande, also nachdem die Respiration schon erloschen, vermochten wir auch durch die stärksten der uns zu Gebote stehenden Ströme keine Erhöhung des Blutdruckes hervorzurufen. Da derselbe in einigen Versuchen früherer Reihen ungefähr um dieselbe Zeit nach der Vergiftung auch ausblieb oder minimal war, wenn nemlich die terminalen klonischen Krämpfe sich einstellten, so sind wir geneigt, auch diese Erscheinung auf die Abnahme der Kraft des Herzens allein, und nicht auf die Lähmung der Gefässnerven oder Muskeln zurückzuführen. Dass letztere nicht durch Arsenik paralytisch werden, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man, nachdem der Blutdruck schon fast bis auf Null gesunken, den Strahl der Sprays von den prolabirten Darmschlingen ablenkt. Stets wird durch die Kälte der auf sie einwirkenden Luft dann eine starke Contraction der Gefässe bewirkt. Dass die Gefässnerven nicht durch unser Mittel leitungsunfähig werden, dafür spricht das Andauern der Erregbarkeit der Muskelnerven, auf deren Verhalten wir in einem späteren Abschnitte der Abhandlung näher eingehen werden.

Auch durch Abschneiden der Luftzufuhr am intacten Thiere haben wir das Gefässnervensystem nach der Vergiftung gereizt. Auch hier war stets (siehe Curve 22, Tafel XIX) das Ergebniss ein derartiges, dass eine Lähmung des Gefässnervencentrums sicher ausgeschlossen werden konnte. Der Verschluss der Trachea wurde selbstverständlich niemals so lange fortgesetzt, bis Muskelcontractionen auftraten.

Aus diesem Allen folgt, dass eine merkliche Tätigkeitsänderung der vasomotorischen Apparate in dem gewöhnlichen Verlauf der Vergiftung durch Arsenik nicht auftritt. Nichtsdestoweniger verhält sich das Gefässnervencentrum nicht unter allen Umständen indifferent gegen unser Mittel, das, wie aus dem hier Gegebenen sich erweist, fast sämmtliche in der Medulla oblongata gelegenen Centra, das Athmungscentrum, das Krampfcentrum — siehe die folgenden Abschnitte der Arbeit —, das der herzhemmenden Fasern, das Schlingcentrum — denn in sehr vielen Fällen habe ich auffallend häufige Schluckbewegungen beobachtet — in sehr energischer Weise zu beeinflussen im Stande ist. Injiciren wir nemlich Arsenik

in das periphere Ende einer Carotis, so steigt der Blutdruck nach wenigen Augenblicken des Absinkens, das durch die Reizung der Vagusursprünge veranlasst wird, recht beträchtlich, während die Verlangsamung der Herzaction noch fortbesteht resp. ansteigt (siehe Curve 23 auf Tafel XIX; das Versuchsthier war curarisirt): eine Steigerung, die nur herzuleiten sein dürfte von einer Contraction der Gefässe. Diese Blutdruckerhöhung hält nur wenige Momente an. Eine Erscheinung, die auf Lähmung des Gefässnervencentrums hindeutete, habe ich auch hier niemals, selbst nicht nach Einführung von 0,1 Grm. arseniger Säure in die Carotis beobachtet. Das in Frage stehende Centrum reagirt also nur auf sehr viel grössere Dosen unseres Mittels, als sie ihm bei subcutaner Injection oder in einer solchen in eine Vene zugeführt werden können.

Alle die zuletzt angeführten Thatsachen und Schlüsse stehen in directem Widerspruch mit denjenigen, die Unterberger und Böhm in ihren Beiträgen zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen der arsenigen Säure (Unterberger's Dissertation, Dorpat 1873 und Archiv für experimentelle Path. und Pharmak., Band 2, 1874, S. 91) anführen. Diese Differenz unserer Resultate kann nur begründet sein in den Untersuchungsmethoden. Betrachten wir nur das Experiment dieser Autoren, das den Weg ihrer Untersuchung bestimmt hat: Die Reizung des Rückenmarkes durch Einführen von Nadeln durch die Membrana atlanto-occipitalis oder durch Anlegung der Electroden auf die periphere Schnittfläche des Halsmarkes nach dessen Durchtrennung. Böhm setzt zwar in Klammern hinter diese Worte: „Selbstverständlich hatte man sich von der normalen Erregbarkeit der betreffenden Organe vor der Vergiftung in jedem specieillen Falle überzeugt“ und verweist auf die Dissertation Unterberger's, in der einige Protocolle in extenso mitgetheilt seien. Diese Protocolle werden also auch von Böhm ausdrücklich als Unterlagen seiner Schlüsse anerkannt. Die betreffenden Versuche tragen in jener Dissertation die Nummern IV und VI. In jenen wurden 0,044 Grm. arseniger Säure dem Thiere gegeben, es wurde verschiedene Male der Nervus vagus gereizt, Transfusionen wurden ausgeführt, bevor der Medulla oblongata Erwähnung gethan. Ja es wird ausdrücklich gesagt, dass 34 Minuten nach Beginn der Vergiftung erst eine „Einführung“ der Nadeln in das verlängerte Mark Statt fand. In Versuch VI, Durchschneidung

des Halsmarkes, ist vor der Application des Giftes, 0,03 Grm. arsenige Säure, ebenfalls von einer Reizung des Markes keine Rede. Also gesetzt diese Protocolle geben ein genaues Bild der Versuche — und dies nicht anzunehmen, dafür liegt kein Grund vor — so ist in diesen beiden, den einzigen, in denen der Reizung der Medulla oblongata Erwähnung gethan, nicht festgestellt worden, welcher Reiz vor der Vergiftung zur Erhöhung des Blutdruckes nöthig war. Die Reizung der Medulla selbst nun ist ebenfalls nicht nach einer einwurfsfreien Methode ausgeführt worden, und zwar in dem ersten jener Versuche nur 2, in dem zweiten 5 Mal mit Strömen, über deren Intensität nichts vermerkt wird, als dass der Rollenabstand im I. jener Experimente 150 Mm. und 100 Mm. betrug, die Zeitdauer der Reizung beide Male 5 Secunden war; dass der Rollenabstand im II. Versuch 4 Mal 150 Mm., die Länge der Reizung bald 5, bald 10 Secunden betrug und dass die V. der Reizungen bei einem Rollenabstande von 80 Cm. während 5 Secunden ausgeführt wurde. Alle Reizungen hatten mit Ausnahme der letzten keinen Erfolg, und der Effect dieser ist dem durch sie hervorgerufenen Muskeltetanus vollständig zugeschrieben; die Thiere waren nicht curarisirt. Da nun nicht vor der Vergiftung die zu einer Steigerung des Blutdruckes nöthige Stromstärke bestimmt war, da andererseits die angewandten Reize nicht so stark waren, dass sie unfehlbar und unter allen Umständen eine Erhöhung des arteriellen Druckes bewirken mussten — denn solche hätten am uncurarisirten Thiere jedesmal sämtliche Muskeln, deren Nerven unterhalb der Schnittstelle des Rückenmarkes entspringen, in tetanische Contraction versetzen müssen — so beweist der negative Ausfall jener Experimente Nichts von demjenigen, was jene Forscher durch sie bewiesen zu haben behaupten; dass durch Arsenik eine Lähmung der Gefässe oder vielmehr einer wesentlichen Zahl derselben bewirkt wird — durch einige andere Experimente nemlich wollen sie gezeigt haben, dass nur die Gefässe des Splanchnicusgebietes paralytisch werden.

Resumé.

I. Arsenige Säure bewirkt nach Injection in eine Vene a in kleinen Dosen eine Pulsvermehrung, die von einer nennenswerthen Blutdrucksteigerung nicht begleitet wird; b in mittleren zuerst eine

Zunahme, dann eine Abnahme, c in grossen primär eine Abnahme der Zahl der Herzactionen. Der Druck im Aortensystem sinkt in letzteren Fällen sofort und um so steiler, je grösser die Gabe. Wird Arsenik subcutan injicirt, so tritt regelmässig sofort eine wenn auch häufig nur kurz dauernde Zunahme der Pulsfrequenz auf, während im Uebrigen die Erscheinungen vollständig übereinstimmen mit den nach Injection des Mittels in eine Vene auftretenden.

II. Jene Vermehrung der Pulsfrequenz ist bedingt

a durch Herabsetzung des Vagustonus,

b durch Erhöhung der Erregung der Herzganglien.

III. Jene Verminderung der Zahl der Herzactionen hängt ab

a von einer der Erregungsabnahme der Herzganglien,

b in einigen Fällen noch von einer Erhöhung des Vagustonus.

IV. Die Energie und Kraft der Herzthätigkeit wird allmählich ohne vorangegangene Steigerung bis auf Null herabgesetzt.

V. Die Herzmusculatur wird durch Arsenik nicht gelähmt, ja sie behält ihre Reactionsfähigkeit häufig auffallend lange.

VI. Die Erregbarkeit der Vagusendigungen im Herzen auf electriche Reizung des Vagusstammes wird durch Arsenik zuerst erhöht, darauf vermindert resp. vernichtet.

VII. Die Action der Beschleunigungsnerven des Herzens wird durch Arsenik in keiner Weise alterirt.

VIII. Das Gefässnervencentrum, die Gefässnerven und die Gefässmuskeln werden durch Arsenik in der Regel der Fälle nicht afficirt.

IX. Zu der Erregung des Gefässnervencentrums ist ein Gehalt des dieses Organ umspülenden Blutes an Arsenik nothwendig, wie er nur durch Injection desselben in das periphere Ende einer Carotis, nie durch eine solche in eine Vene, geschweige nach subcutaner Application erreicht wird. Erscheinungen, die auf eine Lähmung dieses Centrums hindeuten, sind auch nach Einspritzung der arsenigen Säure in eine Carotis nicht beobachtet worden.

(Fortsetzung folgt.)



