

(Planorbis, Hirudo, Lumbricus, Nemertinen); 4. solche, welche besondere Stoffe absondern und deren spezifische Absonderungen durch das Gift qualitativ oder quantitativ geändert werden könnten. Hierher gehören die beiden Muscheln *Dolium galea* und *Natica*, welche freie Schwefelsäure absondern, die Chilognathe *Fontaria gracilis*, welche freie Blausäure absondert, und der sogen. Tintenfisch (*Sepia*), der z. B. bei Muskarinvergiftung Hypersekretion seines Tintenorgans, d. h. von Sepiamelanin, bekommt; 5. solche, welche längere Zeit ohne Sauerstoff leben können, wie die Spulwürmer. Letztere kann man natürlich nicht in kaltem Wasser am Leben erhalten, wohl aber in auf 38° C. erwärmter physiologischer Kochsalzlösung, der man 0,1% Soda zugesetzt hat (Bungesche Lösung). Die physiologische Kochsalzlösung für Selachier und für wirbellose Seetiere¹⁾ ist 3,8%ig.

EE. Versuche an ausgeschnittenen Organen eben getöteter Warm- und Kaltblüter.

Im Interesse der Humanität sind gerade die hierher gehörigen Versuche nach allen Richtungen hin möglichst auszunutzen.

I. Versuche an quergestreiften Muskeln.

Die sorgfältig herauspräparierten Schenkelmuskeln eines eben getöteten kräftigen Frosches halten sich in physiologischer Kochsalzlösung stundenlang lebend. Damit ist die Möglichkeit gegeben, Gifte, welche so stark giftig wirken, dass sie die Konzentration der Kochsalzlösung nicht erheblich ändern, in direkten Kontakt mit Muskeln zu bringen und die dabei eintretenden Aenderungen der Muskeleerregbarkeit etc. zu studieren.

1. Man prüft, ob der vergiftete Muskel rascher abstirbt als der nicht vergiftete. Man benutzt stets zwei entsprechende Muskeln beider Hinterbeine, die man, um jede Nervenwirkung auszuschalten, in mit curarehaltiger Kochsalzlösung gefüllten Glasschälchen mit Deckeln aufbewahrt. Nachdem festgestellt worden ist, dass beide bei gleich schwachen Induktionsströmen zucken, wird dem einen Schälchen das Gift zugesetzt und alle 5 Minuten die Reaktionsfähigkeit von neuem geprüft. Ist bei mehreren derartigen Versuchen das Ergebnis stets dasselbe, nämlich dass nur der vergiftete Muskel noch bei grosser Verdünnung des Giftes rasch abstirbt, seine Farbe ändert und eine geschrumpfte Form annimmt, wie dies beispielsweise bei vielen Saponinsubstanzen der Fall ist, so kann man sicher sein, ein Muskelgift vor sich zu haben. Ist das Gift ein gasförmiges, so verfährt man nach den in Hermanns Toxikologie S. 14 gegebenen Vorschriften. Sobald man sich überzeugt hat, dass der vergiftete Muskel im Gase oder in der Flüssigkeit wirklich starr ist, durchschneidet man ihn und prüft die Reaktion des Querschnittes mit Azolitmin: Rötung des blauen Papiere ist ein sicheres Zeichen für hochgradige tetanische Kontraktion oder für Starre.

2. Da die Abnahme der Vitalität stets auch mit einer Aenderung der Hubhöhe, der Länge, Elastizität und der Zuckungskurve verbunden ist, so kann man auch von Zeit zu Zeit Kontrollmuskel und Giftmuskel aus dem Gift resp. der physiologischen Kochsalzlösung herausnehmen und mit Hilfe des Myographion von Helmholtz, des von Pflüger, des Federmyographion von

¹⁾ Botazzi, Arch. ital. de Biologie 28, 1897, p. 61. — Léon Frédéricq, Bullet. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, Nr. 8, p. 428. — Hamburger, Lehrbuch p. 435 (mit ausführlicher Litt.).

Du Bois-Reymond, des Elektromyographion von Kronecker, des Pendelmyographion von Fick, des Fallmyographion von Jendrassik oder des Kreiselmyographion von Rosenthal untersuchen¹⁾. Betreffs der ebenfalls hierher gehörigen Versuche mit dem Kronecker-Tiegelschen Apparate und mit dem Rosenthalschen Froschkarussell verweise ich auf die Angaben von Harnack²⁾ und von Kobert³⁾. Dass man sämtliche gewonnene Ergebnisse später an Muskeln von ganzen vergifteten Fröschen nachprüfen muss, ist selbstverständlich.

3. Nachdem man auf diese Weise sich ein ungefähres Bild der Veränderungen gemacht hat, welche das Gift im Muskel hervorruft, prüft man an der Hand der eingehenden Studie Dresers⁴⁾ nochmals das Verhalten der Muskeln in den verschiedensten Stadien der Vergiftung mit genauer Berechnung der Arbeitsgrösse und der Elastizitätszustände.

4. Man prüft in gleicher Weise wie sub 1—3 auch die Muskeln der Kröte, welche nach J. Schott⁵⁾ sich anders verhalten als die des Frosches, die der Schildkröte, sowie auch die des Flusskrebses, welche sich noch anders verhalten. Auch an den Muskeln von Käfern (*Dytiscus*, *Hydrophilus*, *Lucanus*, *Melolontha*) lassen sich Versuche anstellen⁶⁾.

5. Man prüft an der Hand der Angaben von O. v. Fürth⁷⁾ die Muskelstarre, erregende Einwirkung des Giftes, d. h. die Umwandlung von Myogen und Myosinogen in sogen. Myogenfibrin und Myosinogenfibrin herbeiführende:

a) an Lösungen von aus Warm- und Kaltblütermuskeln rein dargestelltem Myogen;

b) an ausgeschnittenen frischen Muskeln bzw. Muskelstückchen, welche in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert sind, und bei denen das Gift teils der Kochsalzlösung zugesetzt, teils in die Muskelsubstanz eingespritzt wird. Zum Teil berühren sich diese Versuche mit den sub 1 mitgeteilten.

II. Versuche an motorischen Nerven.

Am bequemsten lassen sich die hierher gehörigen Versuche an dem durch Du Bois-Reymond so viel benutzten stromprüfenden Froschschenkel, d. h. an dem mit dem *Gastrocnemius* im Zusammenhange gelassenen, in möglichst grosser Ausdehnung herauspräparierten *Ischiadicus*nerven vornehmen. Die Präparation siehe bei Hermann (*Toxikologie* S. 16). Natürlich ist ein Kontrollpräparat nötig. Man legt nun zunächst Muskel und Nerv in ein und dieselbe Schale mit Gift-Kochsalzlösung, reizt aber vom Nerven aus. Dabei stellt man fest, ob etwa nur der Nerv unerregbar wird oder auch der Muskel. Bei einem weiteren Versuche legt man Muskel und Nerv in zwei dicht aneinander stossende Schälchen, von denen das für den Nerven bestimmte vergiftete, das für den Muskel bestimmte aber unvergiftete Kochsalzlösung enthält. Wird jetzt der Nerv auch unerregbar, so kann es sich

¹⁾ O. Langendorff, *Physiol. Graphik* (Leipzig 1891), p. 271. Mit Abbild. — W. Biedermann, *Elektrophysiologie* 1895—1897.

²⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 9, 1878, p. 169; Bd. 19, 1886, p. 153 (mit Ed. Dietrich). *Ztschr. f. kl. M.* Bd. 8, 1884, Heft 6 (mit H. Hoffmann).

³⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 15, 1882, p. 22.

⁴⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 27, 1890, p. 50. Vergl. auch *ibid.* Bd. 26, 1890, p. 1 die Angaben von W. Overend betreffs Curare und Veratrin und *ibid.* Bd. 30, 1892, p. 448 die von Santesson betreffs Chinin.

⁵⁾ *Pfügers Arch.* Bd. 48, 1891, p. 354.

⁶⁾ Eulenburg, *Realenc.*, dritte Aufl. Bd. 16, p. 175.

⁷⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 37, 1896, p. 389. Vergl. auch Santesson, *ibid.* Bd. 30, 1892, p. 411.

nur um ein selbst Nervenstämme funktionsunfähig machendes Gift handeln. Bleibt dagegen jetzt der Nerv vollständig normal, während beim vorigen Versuche der Muskel normal blieb, der Nerv aber un-erregbar wurde, so handelt es sich um ein die Enden des motorischen Nerven lähmendes curareartiges Gift. Man wiederholt natürlich auch diesen Versuch später am ganzen Tier. Glaubt man curareartige Wirkung gefunden zu haben, so prüfe man, ob Physostigminum salicylicum diese Wirkung aufhebt¹⁾. — Alle genannten Versuche sind später am Nerv-Muskel-Präparat z. B. der Landkartenschildkröte (*Emys geographica*) zu wiederholen. Nach J. Elrod hält die Erregbarkeit von Nerven und Muskeln bei dieser Tierart ganz besonders lange an.

III. Versuche an glatter Muskulatur.

Da die verschiedensten Organe glatte, nicht sofort beim Schlachten der Tiere absterbende Muskulatur besitzen, so giebt es natürlich auch sehr verschiedene Arten, diese Muskulatur unter dem Einflusse von Giften zu untersuchen. Mir erscheinen die hier folgenden Methoden besonders bemerkenswert.

1. Die Muskulatur des **Sphinkter iridis** wird in dem von Gruenhagen²⁾ angegebenen und abgebildeten Thermotonometer, welches eine Erwärmung der an einem Hebel befindlichen Iris auf Körpertemperatur gestattet, untersucht. Am brauchbarsten ist die Iris des Rindes, da sie, auf Eis aufbewahrt, ihre Muskel-erregbarkeit 10 Tage lang beibehält. Die zu untersuchende Giftlösung lässt man in erwärmtem Zustande tropfenweise über den Muskel rieseln, wobei sich bei lähmenden Giften rasch ein Erschlaffen und bei reizenden rasch eine Zusammenziehung desselben geltend macht, wobei freilich unentschieden bleibt, ob die Muskelveränderung eine direkte, von der Muskelsubstanz ausgehende, oder eine indirekte, von den intramuskulären motorischen Nervenendigungen abhängige, ist. Gruenhagen fasst sowohl die nach Atropin auftretende Erschlaffung als die nach Physostigmin auftretende Kontraktion als rein nervös auf, während Harnack die Physostigminwirkung mit Unrecht rein muskulär erklären will. Ich verweise betreffs der Einzelheiten der Untersuchung auf Albert Buchholz³⁾ sowie auf Rothberger (siehe oben).

2. Die Muskulatur der **Harnblase** des Frosches kontrahiert sich noch extra corpus im Thermotonometer rhythmisch, wie Gustav Pfalz⁴⁾ zuerst nachgewiesen und abgebildet hat. Man kann die auf diese Weise mit Hilfe des genannten Apparates erzielbaren Kurven durch Gifte in der verschiedensten Weise verändern.

3. Die Muskulatur des **Oesophagus** des Frosches zeigt noch nach der Exstirpation des Organs Bewegungserscheinungen (Goltz'scher Rosenkranz-versuch), welche natürlich von Giften geändert werden⁵⁾.

4. Die Muskulatur eines Ringstückes aus dem **Mitteldarm der Schleie** (*Tinca vulgaris* Cuv.) besitzt glatte und quergestreifte Fasern und lässt sich nach

¹⁾ Vergl. J. C. Rothberger, Pflügers Arch. Bd. 87, 1902.

²⁾ Pflügers Arch. Bd. 33, 1884, p. 59 (mit Bild und Kurven); Gruenhagen, Lehrbuch der Physiol. Bd. 2, 1885, p. 119.

³⁾ Das Verhalten des Sphinkter iridis verschiedener Tierarten gegenüber einer Reihe physikalischer und chemischer Einflüsse. Leipziger Inaug.-Diss. Halle 1886, 37 pp. (unter Gruenhagen gearbeitet).

⁴⁾ Ueber das Verhalten glatter Muskeln verschiedener Tiere gegen Temperaturdifferenzen und elektrische Reize. Leipziger Inaug.-Diss. Königsberg 1882, mit 1 Abbild. u. 3 Kurventafeln (unter Gruenhagen gearbeitet).

⁵⁾ Pflügers Arch. Bd. 6, 1872, p. 616.

Langendorff und R. Mahn¹⁾ sehr gut benutzen, um die Eigenart beider Muskelgattungen nebeneinander auch unter der Einwirkung von Giften zu prüfen.

5. Der elastische Apparat der **Arterien** lässt sich nach Untersuchungen von E. Grunmach²⁾ und anderen auf seine Elastizität noch viele Stunden nach dem Tode messen, ohne dass das Absterben wesentliche Fehler bedingt. Man kann daher astfreie Gefässstücke namentlich der Carotis und der Iliaca der beiden Körperhälften auf ihre Elastizität vergleichen, nachdem je eins der beiden paarigen Gefässe eine bestimmte Zeit in physiologischer unvergifteter Kochsalzlösung und das andere in mit Gift versetzter Kochsalzlösung gelegen hat. Man verfährt dabei nach der von R. Thoma³⁾ und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Natürlich müssen die Ergebnisse später an den Gefässen vergifteter Tiere nachgeprüft werden.

IV. Versuche an durchströmten Organen kalt- und warmblütiger Tiere mit Ausschluss des Herzens.

Seit 1862 E. Bidder⁴⁾ mit seinem Vater, dem bekannten Physiologen Fr. Bidder zuerst versucht hat, mittels Durchströmung ein ausgeschnittenes Organ eines eben geschlachteten Tieres am Leben zu erhalten, ist diese Methode unablässig verbessert worden. Betreffs der Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten meiner Schüler H. Thomson⁵⁾ und Al. Paldrock⁶⁾. Wohl den vollkommensten derartigen Apparat hat C. Jacobj⁷⁾ konstruiert und unter dem Namen Hämatinator beschrieben. Siehe Beschreibung und Abbildung unten S. 174—175. Mit Hilfe desselben sind die verschiedensten toxikologischen Fragen vermutlich lösbar, von denen ich hier nur die folgenden nennen will.

1. Man untersucht, ob das **Gefässkaliber** des bei gleichmässigem Drucke durchströmten Organes sich ändert. Diese den Pharmakologen in besonderem Grade interessierende Frage kann übrigens, was Warmblüterorgane anlangt, auch an dem relativ unvollkommenen, in Fig. 56 wiedergegebenen Apparate, welchen ich und Thomson benutzen, gelöst werden. Für Kaltblüterdurchströmungen genügt ein Stativ mit Trichter und Schlauch und eine flache Schale mit Abflussöffnung. Die bei derartigen Versuchen vorkommenden Möglichkeiten sind folgende:

a) Die aus der Vene ausfliessende Blutmenge nimmt bei den verschiedensten Organen unter der Einwirkung des Giftes zu. Dann handelt es sich um eine periphere Gefässlähmung, wie sie z. B. nach grossen Dosen Atropin, Chinin, Amylnitrit und Chloralhydrat eintritt.

b) Die aus der Vene ausfliessende Blutmenge bleibt bei den verschiedensten Organen unbeeinflusst. Dann hat das Mittel auf die peripheren

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 72, 1898, p. 273; Untersuchungen über das physiol. Verhalten des Schleiendarmes. Bonn 1900 (Rostocker Diss.).

²⁾ Berliner Akad. Sitz.-Ber. 1887, p. 275.

³⁾ R. Thoma u. N. Käfer, Ueber die Elastizität gesunder und kranker Arterien. Virchows Arch. Bd. 116, 1889, p. 1. — A. Luck, Ueber Elastizitätsverhältnisse gesunder und kranker Arterienwände. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — N. Käfer, Zur Methodik der Elastizitätsmessungen an der Gefässwand. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

⁴⁾ Beiträge zur Lehre von der Funktion der Nieren. Inaug.-Diss. Dorpat 1862, 41 pp. (mit Tafel).

⁵⁾ Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886, 106 pp., mit vielen Tabellen und einer Tafel.

⁶⁾ Arbeiten des pharm. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, 13, 1896, p. 1 (mit 9 Abb. und erschöpfender Litt.).

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 388. Mit 2 Abbildungen. Ferner *ibid.* Bd. 29, 1891, p. 25.

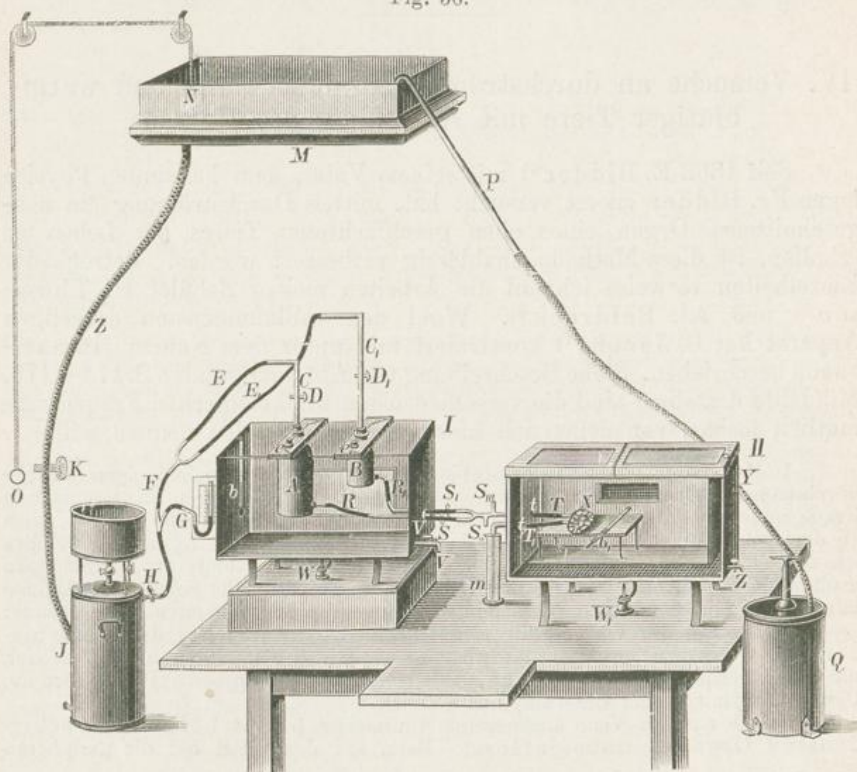
Vasomotoren keinen Einfluss, womit natürlich aber keineswegs gesagt ist, dass es nicht etwa das vasomotorische Hauptzentrum lähmt.

e) Die Ausflussmenge des Blutes nimmt bei Durchströmung der verschiedensten Organe, d. h. der Milz, des Darmes, der Schenkel, konstant ab, aber bei nachheriger Durchströmung mit normalem Blute wieder zu. Dann handelt es sich um ein spezifisches Kontraktionsmittel der peripheren Gefäße. So wirken z. B. Helleborein, Coronillin, Digitalin.

d) Das Mittel wirkt auf die Gefäße verschiedener Organe verschieden.

Erst nachdem ich besprochen habe, was zu beobachten ist, scheint es mir angezeigt, auf die Beschreibung des Apparates selbst einzugehen. Hat man die

Fig. 56.



Einfacher Durchströmungsapparat für überlebende Organe, nach Kobert und Thomson.

Leine, welche links oben in der Figur über eine Rolle gehend sichtbar ist, am zugehörigen Ringe O heruntergezogen und letzteren an einem etwas tiefer befindlichen Haken befestigt, so ergießt sich das Wasser des an der Zimmerdecke hängenden Reservoirs durch ein am Boden des Reservoirs bei N befindliches Ventil in das Rohr Z und in den leeren Gasometer J, dessen leerer, offener, oberer Teil durch Hähne abgesperrt ist und für die Durchströmungsversuche ganz fehlen könnte. Im Gasometer entsteht durch Luftkompression ein bedeutender Druck, welcher sich nach Oeffnung des Hahnes H auf zwei Gummischläuche F und G fortsetzt. G führt zu einem Hg-Manometer, F teilt sich nochmals in E und E₁ und führt zu zwei verschieden grossen, mit je 3 Tubulis versehenen Glasflaschen A und B, welche durch Brettchen e und e₁ in einem als Wasserbad dienenden Kasten I befestigt sind. Durch rechtzeitiges teilweises oder ganzes Oeffnen oder Schliessen des Hahnes K liess sich der Luftdruck im ganzen System konstant erhalten. Jede

der Flaschen hat am unteren Ende einen Tubulus, der mit je einem Pfropf verschlossen ist, durch welcher letzteren je eine Glasröhre führt. Die an die Glasröhren angebrachten Schläuche R und R₁, welche bei S und S₁ mit Klemmen versehen sind, werden durch ein gläsernes Gabelrohr zu einem vereinigt, welches einen nach oben und einen nach unten führenden Ast S₂ und S₃ hat, die durch aufgesetzte, in der Zeichnung weggelassene, mit Klemmschrauben versehene Gummischläuche für gewöhnlich geschlossen sind. Am Ende des gläsernen Gabelrohres wird die Kanüle der Arterie des zu durchströmenden Organes mittels Gummirohres befestigt. Beide Flaschen A und B, welche für die Aufnahme von defibriniertem Blute bestimmt sind, befinden sich in einem durch eine untergesetzte Gas- oder Spiritusflamme regulierbaren, 40° C. warmen, in der Figur mit I bezeichneten Wasserbade, welches an der dem Beschauer zugekehrten Seite und an der gegenüberliegenden ein Glasfenster hat und bei b ein Thermometer. Die grössere Blutflasche A fasst 2 Liter und ist für die Aufnahme des unvergifteten Blutes bestimmt, während in die kleine, 200 ccm fassende Flasche B gifthaltiges Blut gegossen wurde. Die beiden, die komprimierte Luft zu den Blutflaschen führenden Gummischläuche E und E₁ führen mittels der zwei Glasröhren C und C₁ durch je einen der beiden oberen Tubuli der Blutflaschen und lassen durch Drehen der Hähne D und D₁ jeden Augenblick die Kommunikation mit dem Druckreservoir, d. h. dem Gasometer, unterbrechen oder wieder herstellen. Die dritte, noch unbesprochene Oeffnung der beiden Blutflaschen bei e und e₁ ist für gewöhnlich durch je einen Kork fest verschlossen, kann zum Zweck des Einfüllens von Blut aber geöffnet werden, nachdem vorher der Hahn bei D resp. bei D₁ geschlossen worden ist. Das Organ X befindet sich in einem Wärmekasten, der mit Wasserdampf gefüllt, in der Figur mit II bezeichnet ist und während der ganzen Dauer des Versuches auf gleicher Temperatur erhalten wird. Der Wärmekasten hat doppelte Wände, deren Zwischenraum mit heissem Wasser gefüllt wird. Die untergesetzte Gasflamme erhält die Temperatur im Wärmekasten auf 38—40° C. In dem durch Filzeinlage gut schliessenden, aus zwei Hälften bestehenden Deckel des Wärmekastens sind zwei Glasscheiben eingekittet, welche das Beobachten des Organes während des Versuches ermöglichen. In der einen Längswand, rechts von X, sieht man ein dunkles Viereck. Es stellt eine Holzeinlage vor, welche herausgenommen werden kann, um in den Kasten hinein zu greifen, ohne den Deckel öffnen zu müssen. Am Schlusse des Versuches wird das im Gasometer J angesammelte Wasser in die in Wahrheit gerade unter dem Reservoir M befindliche, in der Zeichnung der Deutlichkeit wegen ganz rechts gezeichnete Druckpumpe Q gegossen und durch den Schlauch Y wieder in das Reservoir hinaufgepumpt. Bei lange dauernden Versuchen kommt dies auch wohl gelegentlich während des Versuches einmal vor. W und W₁ sind zwei Bunsenbrenner, welche so eingestellt sind, dass die Temperatur der Kästen konstant bleibt. Z ist der Hahn, durch welchen am Ende des Versuches das Wasser aus dem Raume zwischen den Wandungen des Wärmekastens II abfließt. Zum Einfüllen desselben diente ein in der Zeichnung durch den Deckel verdecktes Loch, welches sich links über Y da befindet, wo auf dem Deckel ein kleiner Kreis eingezeichnet ist. Ist der Apparat zur Durchströmung bereit und sind in das Organ eine Arterien- und eine Venenkanüle so eingebunden, dass aus letzterer das Blut in den Cylinder m ausfliessen kann, so wird das Organ in den künstlichen Kreislauf hineingeschaltet und abwechselnd mit normalem und gifthaltigem Blute durchströmt, wobei aus der an m abgelesenen Ausflussmenge des Blutes aus der Vene darauf geschlossen wird, ob das Gift verengend oder erweiternd wirkt, d. h. ob in der Zeiteinheit weniger oder mehr ausfließt als vorher.

2. Man untersucht, ob die **Sekretion** der Niere oder Leber unter dem Einflusse des Giftes, welches allmählich dem Blute zugesetzt wird, sich ändert.

3. Man untersucht, ob die **Resorption**¹⁾ aus überlebenden durchströmten Darmstücken durch das Gift beeinflusst wird.

4. Man untersucht, ob die **Eigenbewegungen** des Magens, Darms, Uterus, der Milz, der Ureteren und der Blase bei Durchströmung mit vergiftetem Blute sich ändern. Falls nur die Milz sich zusammenzieht, so handelt es sich um ein spezifisches Milzmittel (Chinin). Falls der Uterus sich zusammenzieht, und zwar sowohl der geschwängerte als der nicht geschwängerte, empfiehlt es sich, den Versuch an einem ganglienfreien Horn eines Kaninchen- oder Kuhuterus zu wiederholen. Tritt auch dabei wehenartige Kontraktion des Organstückes ein, so handelt

¹⁾ Vergl. O. Cohnheim, Ztschr. f. Biologie Bd. 38, 1899, p. 419.

es sich um ein Gift, welches die glatte Muskulatur direkt reizt. Bleibt dagegen das Horn ohne Bewegung, während der ganze Uterus in Kontraktion geriet, so handelt es sich um ein Gift, welches die (am Collum uteri gelegenen) Uterusganglien in spezifischer Weise reizt. Tritt in beiden Fällen keine Bewegung ein, wohl aber beim ganzen Tier Abort, so handelt es sich um ein Gift, welches das im Lendenteile des Rückenmarkes gelegene Uteruszentrum reizt. Hierher gehört das Mutterkornalkaloid Cornutin.

5. Man untersucht, ob die Eigenschaften der **quergestreiften Muskulatur** bei Durchströmung z. B. eines Hundehintertheiles sich ändern, d. h. ob Zuckungen, Starre, Lähmung, Verminderung der Elastizität und Kontraktilität eintritt etc.

Zu den sub 2—5 besprochenen Versuchen empfiehlt sich der komplizierte Apparat von Jacobj, welcher den oben schon genannten Namen Hämatikator führt, und den wir hier nur kurz besprechen können. Er besteht aus 1. einem künstlichen Herz A, 2. einem Reservoir für Luft und Blut B, 3. einem Sauerstoffgasometer D, 4. einem Kohlensäure-Absorptionsapparat H, 5. einer zur Erwärmung des Blutes dienenden Glasspirale K, 6. einem zur Aufnahme des Organes bestimmten Gefäss O und 7. einem zum Messen des Blutes dienenden Glaszylinder P. Diese Teile sind miteinander durch drei Röhrensysteme verbunden. Im ersten zirkuliert das arterielle Blut, im zweiten das venöse Blut und im dritten Röhrensystem wird durch Luftzirkulation das venöse Blut arterialisiert. Die Herzpumpe besteht aus einem dickwandigen, 10 cm langen und 5 cm dicken Gummiballon A, wie man ihn gelegentlich als Klyso-pompe verwendet, durch den beim Pumpen ein Strom in der Richtung der Pfeile erzeugt wird. Der Gummiballon hat bei a_1 und a_2 Ventile. Die Kompression der Pumpe wird mittels einer federnden Wippe bewirkt, die durch eine von einem Wassermotor in rotierende Bewegung gesetzte excentrische Scheibe in beliebigen Intervallen in gleich lange dauernden Zeiteinheiten niedergedrückt und dazwischen durch eine Feder zurückgeschnellt wird. Durch das Ventil a_1 gelangt das Blut in das bis zur Hälfte gefüllte Reservoir B und wird durch den in demselben befindlichen Druck in die am Boden ausmündende Röhre getrieben. Der Blutstrom teilt sich gleich nach dem Eintritt in die Röhre in zwei Zweige, von denen der eine durch die Leitung S (Nebenschliessung) wieder zum Herzen A zurückgeht, während das Blut im anderen Zweige, in der Spirale K auf Körpertemperatur vorgewärmt, dem Organe zugeführt wird. In dem oberen Ende der Spirale ist ein sogen. Luftfänger angebracht, der alle sich noch in der Spirale ansammelnden und an der oberen Wand derselben hingleitenden Luftbläschen aufnimmt. Unmittelbar vor dem Eintritt des Blutes ins überlebende Organ wird an einem seitlich angebrachten Manometer M sein Druck und am Thermometer N seine Temperatur abgelesen. Das Organ selbst liegt auf einem Gestell in der luftdicht verschliessbaren Schale O, auf deren Boden sich Wasser von beliebiger Temperatur befindet. Das Wasser in der Schale O, wie auch im Vorwärmer L kann durch darunter gestellte Gasflammen auf konstanter Temperatur von 40° C. erhalten werden. Das aus der Vene kommende Blut gelangt zuerst in den Masscylinder P, an dem ein Manometer Q angebracht ist. Aus diesem Masscylinder fliesst das Blut nach Oeffnung des Hahnes q in die Kugel p, welche durch das Rohr R mit dem ersteren in Verbindung steht. Diese letztgenannte Vorrichtung lässt grosse Druckdifferenzen während der Schliessung des Hahnes q vermeiden. Würde die Nebenschliessung S nicht vorhanden sein, so müsste, damit das Herz in der Diastole sich wieder füllen könnte, ohne einen negativen Druck im venösen System zu erzeugen, alles Blut, welches in der Systole ausgeworfen wurde, auch das Organ in dieser Zeit durchströmt haben. Dieses ist aber bei der Grösse des Ballons und der Zahl der Kompressionen, 60—80 in der Minute, nicht möglich. Auch soll es vermieden werden, dass das Blut mit grösserer Gewalt in das Organ gepresst wird, als es im Körper der Fall ist. Oeffnet man deshalb die Nebenschliessung S entsprechend, so wird dem Blut, welches nicht durch das Organ hindurchtreten kann, Gelegenheit geboten, direkt wieder zum Herzen abzufließen. Ist die Verteilung des Blutes auf die beiden Stromgebiete durch die Nebenschliessung richtig reguliert, d. h. ist die durch das Organ getretene Blutmenge plus der durch die Nebenschliessung geflossenen gleich der vom Herzen ausgeworfenen und dementsprechend auch wieder angesaugten, so steht der Manometer auf Null. Jedes Steigen oder Sinken desselben ist ein Zeichen, dass dieses Verhältnis gestört ist und von neuem einer Regulierung durch die Klemme 5 der Nebenschliessung bedarf. Den Umstand, dass der Druck im arteriellen System 120—160 mm Hg, im venösen dagegen nur Null ist, benutzt Jacobj zum Arterialisieren des Blutes. Zu diesem Zwecke führt nämlich ein aus dem obersten Teile des Reservoirs ab-

gehendes Rohr Luft und Blutschaum in den mit Granatkörnern gefüllten Cylinder P (Pyrop). Das Blut sammelt sich in dem Behälter G und gelangt nach Oeffnung des Hahnes 4 wieder ins arterielle System. Die vom Schaum freie Luft tritt durch

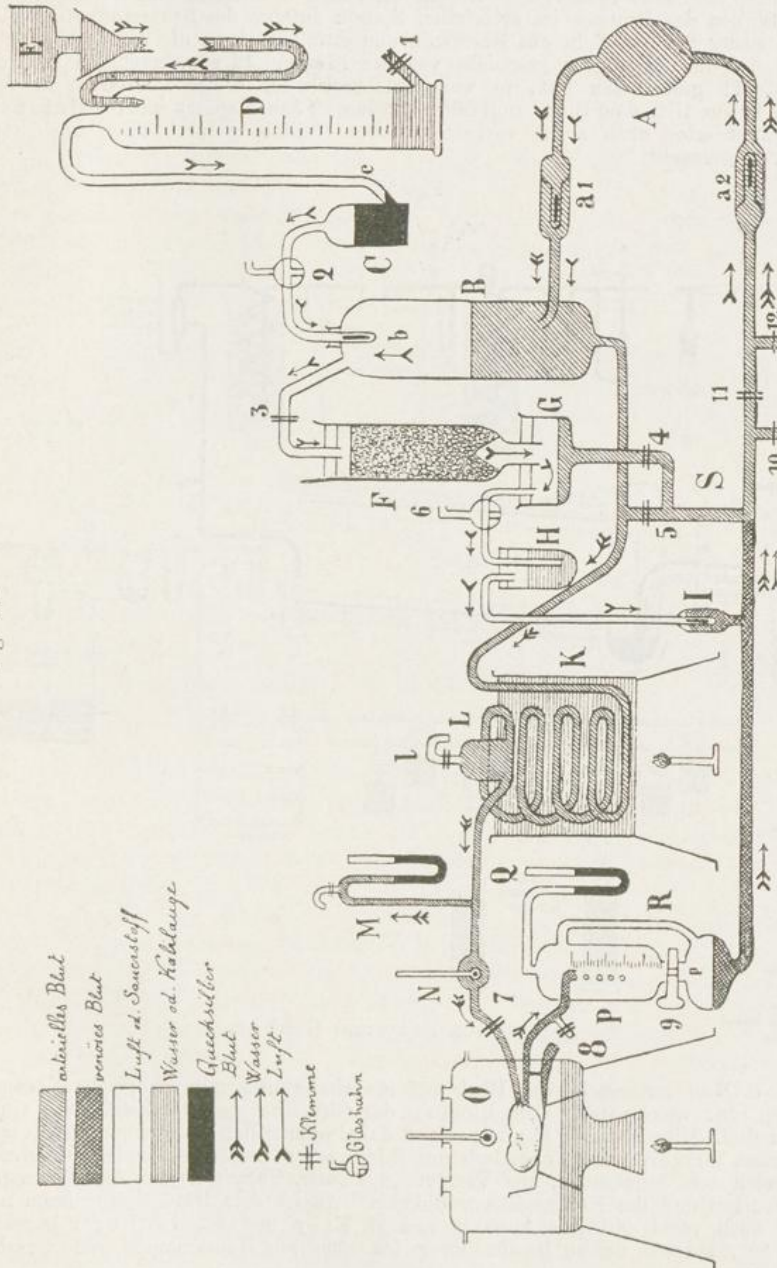


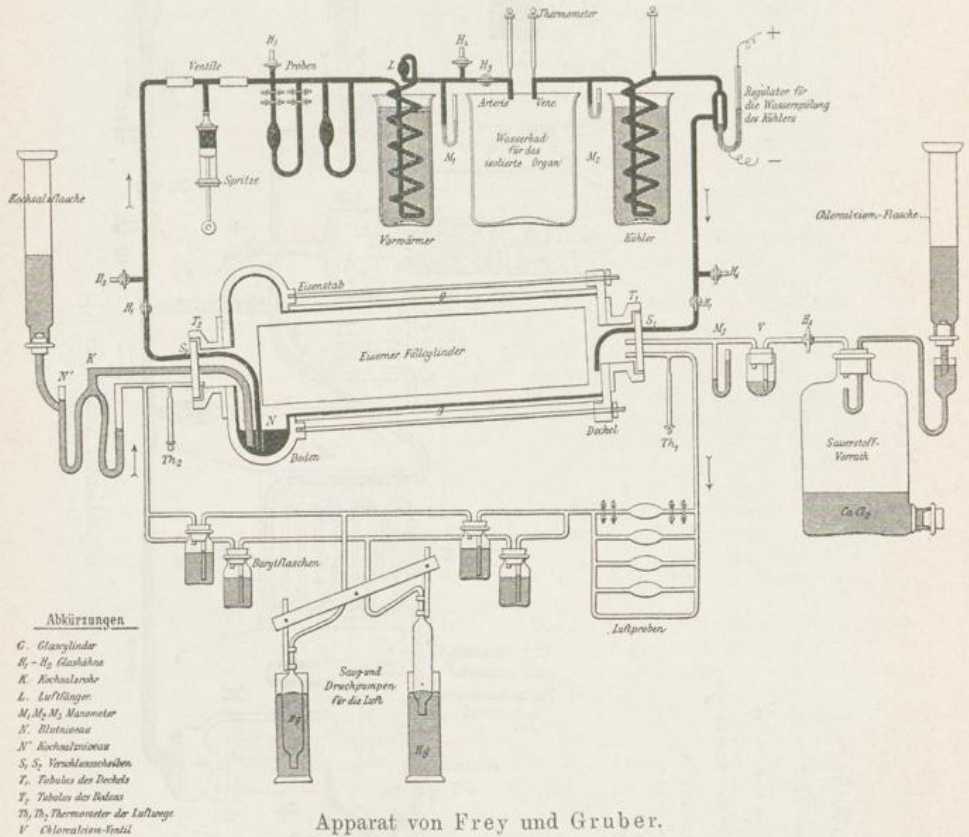
Fig. 57.

Hämatisator von Jacob j.

die im Cylinder H befindliche Kalilauge, welche die ihr beigemengte Kohlensäure zurückbehält, in das venöse System ein. Hier mischt sie sich mit dem aus dem Masscylinder kommenden Blute und wird mit demselben durch die Herzpumpe

ins Reservoir zurückgeführt. Um den verbrauchten Sauerstoff zu ersetzen, ist mit dem Reservoir ein Sauerstoff enthaltender Gasometer D verbunden, dessen Inhalt unter dem konstanten Druck einer Mariotteschen Flasche steht. Zwischen dem Gasometer und dem Reservoir B ist ein Hg-Ventil C derartig eingeschaltet, dass beim Sinken des Druckes im arteriellen System infolge des Sauerstoffverbrauches sofort neuer Sauerstoff in das Reservoir und damit auch in die Zirkulation tritt. Das Füllen des Apparates geschieht von der Klemme 12 aus, nachdem man die Klemme 11 geschlossen hat, in zweckentsprechender Weise. Auch kann vom Hahne 12 aus Gift dem Blute zugeführt werden. 2 Jahre später hat Sobieranski den Hämatistor noch etwas verbessert, aber freilich dadurch auch noch komplizierter gemacht.

Fig. 58.



Apparat von Frey und Gruber.

6. Man untersucht das **Blut** auf chemische und mikroskopische Veränderungen hin, welche unter dem Einflusse des Giftes bei der Durchströmung eingetreten sind. Mikroskopisch handelt es sich dabei namentlich um Formveränderungen der roten Blutkörperchen, chemisch um Bildung von Derivaten des Blutfarbstoffes, Auftreten von Milchsäure, um Vermehrung bezw. Verminderung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion. Ausser dem Hämatistor kann man dazu auch recht gut den Apparat von M. Frey und M. Gruber¹⁾ benutzen (Fig. 58), betreffs dessen Beschreibung ich aber aus Raummangel aufs Original verweisen muss.

7. Man untersucht das **durchströmte Organ** mikroskopisch auf während

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1885, p. 519 u. 563.

der Durchströmung mit dem Gift eingetretene pathologische Structuränderungen, wie z. B. Einlagerung von Fett, von Amyloid, auf Exsudatbildung, Oedem, Hämorrhagien, Nekrosen etc.

V. Versuche am überlebenden Herzen der Kalt- und Warmblüter.

1. Es ist längst bekannt, dass das **Herz der Kaltblüter** nach der Herausnahme aus dem Körper noch längere Zeit schlägt, falls es vor Eintrocknung geschützt wird. Will man einen solchen wissenschaftlichen Versuch über die Wirkung eines Arzneimittels oder Giftes machen, so muss das Herz in regelmässiger Weise mit einer Nährlösung, der man das Agens zusetzen kann, durchströmt werden.

Als eine solche ist in erster Linie aufs Doppelte bis Dreifache verdünntes Blut (Kaninchen-, Kalbsblut etc.) zu bezeichnen. Als Verdünnungsmittel diente früher meist 0,6%ige Kochsalzlösung. Nach den Arbeiten der Ludwigschen Schule in Leipzig, speziell nach Martius¹⁾ kann man das verdünnte Blut durch serumalbuminhaltige Flüssigkeit ersetzen. Stienon²⁾ und Gaule³⁾ wollten das Blut durch alkalische Kochsalzlösung ersetzen; S. Ringer⁴⁾ setzt noch Kali und Kalk zu (Ringersche Lösung). A. Heffter⁵⁾ hat im Gegensatz zu Martius in 2%iger neutralisierter Gummiarabikumlösung suspendierte rote Blutkörperchen als Nährlösung empfohlen und sah dabei das Herz vorzüglich arbeiten. Mfr. Albanese⁶⁾ setzte die Untersuchungen Heffters fort und zeigte, dass eine das Herz des Frosches zu länger dauernder regelmässiger Arbeit befähigende Nährlösung keine Blutkörperchen zu enthalten braucht, wohl aber Sauerstoff, dass sie ferner isotonisch sein und eine dem Blute entsprechende Viskosität besitzen muss. F. Locke⁷⁾ fand jedoch, dass die Viskosität nicht unbedingt nötig ist, da er mit Ringerscher Lösung, die 0,1% Traubenzucker und etwas Sauerstoff enthielt, das Froschherz 24 Stunden lang schlagend erhalten konnte. Ich komme unten beim Warmblüterherzen auf diese Flüssigkeit zurück.

Die Nährlösung erfordert eine Art Kreislauf, d. h. ein Röhrensystem, an welchem das Herz befestigt ist. Das System kann nun entweder vermittelt einer Aorte und einer Hohlvene mit dem Herzen in Verbindung gebracht werden, so dass also der gesamte Klappenapparat und die Vorhöfe intakt bleiben; oder das System steht durch eine doppelläufige Kanüle (Kroneckers Doppelweg-Perfusions-Kanüle⁸⁾ mit dem Ventrikel direkt in Verbindung. Die erste Versuchsanordnung wurde zuerst von E. Cyon 1866 verwandt. Coats modifizierte 1869 die Präparationsmethode des Herzens zu derartigen Versuchen dahin, dass das Herz am System im Zusammenhange mit seinen Nerven (Vagi) bleibt. Die gesamte Litteratur über die Methodik der Froschherzversuche und die mit Hilfe derselben studierten Gifte findet sich vortrefflich zusammengestellt und besprochen bei O. Röther⁹⁾.

¹⁾ Ebenda Jg. 1882. — v. Ott, ebenda Jg. 1883.

²⁾ Ebenda Jg. 1878.

³⁾ Ebenda Jg. 1878.

⁴⁾ Journal of Physiol. vol. 4, 1878, p. 29 und vol. 19, 1896, p. 344.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 41.

⁶⁾ Ebenda Bd. 33, 1893, p. 297.

⁷⁾ Journal of Physiol. vol. 18, 1895, p. 332.

⁸⁾ Arthur White, Ztschr. f. Biol. Bd. 35, 1896, p. 1.

⁹⁾ Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Gift-Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

Betreffs der sehr umfangreichen Litteratur über die wichtige Frage, ob die Herzthätigkeit myogener oder neurogener Natur ist, verweise ich auf die lichtvolle Darstellung Langendorffs¹⁾. Hier sei nur ein für allemal der Satz aufgestellt, dass die Pharmakologie zur Zeit zur Erklärung einzelner Thatsachen der Herzganglientheorie noch nicht ganz entsagen kann. Wir kommen weiter unten auf diesen Punkt zurück (S. 184). Die Einführung der Kanülen in die Aorta und in die Vena cava ist natürlich nur bei grossen Froscharten bequem, wie bei *Rana esculenta* var. *hungarica* und bei *Rana pipiens*, sowie bei Schildkröten; bei gewöhnlichen kleinen Fröschen ist die Einführung der Doppelwegkanüle in die Herzkammer das einfachere, wobei man natürlich auf das Mitarbeiten der Vorhöfe so gut wie ganz verzichtet. Dafür sind aber die Ergebnisse dann auch um so eindeutiger. Falls man die Kanülen in die Aorta und in die Vena cava eingeführt hat, lässt sich recht gut am Herzen die sogen. Gaskellsche Klemmeinrichtung²⁾ anbringen, welche bei stärkerem Anziehen auf die Atrioventrikulargrenze einen Druck ausübt und dadurch die hier vom Vorhof auf den Ventrikel übergehenden Reize „blockiert“. Derartige Versuche kann man durch Verbindung sowohl des Vorhofs als des Ventrikels mit Schreibvorrichtungen graphisch aufzeichnen. Die sogen. Engelmannsche Doppelsuspension ist für derartige Aufzeichnungen ebenfalls recht brauchbar. Der vorhin erwähnte Uebergang der Reizleitung vom Vorhof zum Ventrikel ist nach W. His und Graupner³⁾ auch bei Säugetieren und beim Menschen ein muskulärer: „Es findet sich ein geringfügiges Muskelbündelchen in der Scheidewand, welches den Zusammenhang beider Muskelmassen vermittelt.“ Wird dieses Bündelchen lädiert, so soll atrioventrikuläre Allorhythmie eintreten, d. h. das Schlagtempo bei Vorhof und Ventrikel ein ganz verschiedenes werden.

Von Apparaten, welche eine Durchströmung des Herzens verstatten, benutzen die Physiologen gewöhnlich den von Kronecker, während die Pharmakologen mit Recht den einen vollständigeren Kreislauf verstattenden Apparat von Williams⁴⁾ bevorzugen unter Benutzung der von Maki⁵⁾ und von Perles⁶⁾ angegebenen Verbesserungen (gebogene Kanüle, Glasventile). Siehe Fig. 59 nebst Beschreibung. Zum Verständnis und zur Berechnung der mit diesem Apparat erzielbaren Ergebnisse berücksichtigt man die Angaben von Dreser⁷⁾ und von

wirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters. Inaug.-Diss. Strassburg 1891, 76 pp. — Schm. Jb. Bd. 258, p. 181.

¹⁾ Herzmuskel und intrakardiale Innervation. Ergebnisse der Physiologie von Ascher u. Spiro. Erster Jg. 1902, Sep.-Abdr.

²⁾ Vergl. A. R. Cushny, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 442.

³⁾ Wiener med. Blätter 1894, Nr. 44, p. 654.

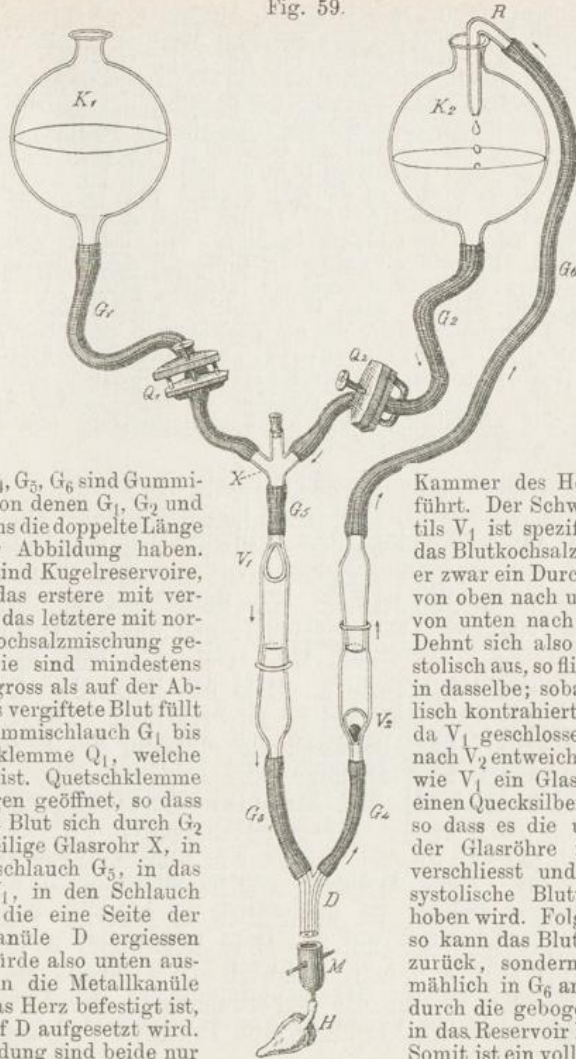
⁴⁾ Fr. Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinvergiftung. Arch. exp. P. Bd. 13, 1881, p. 1. Mit Abbildung des Apparates und der von demselben gelieferten Kurven.

⁵⁾ Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Kamphers, Koffeins und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Diss. Strassburg 1884, p. 4.

⁶⁾ M. Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 95. Mit Abbildung der Glasventile. Röther behauptet irrig, dass diese Glasventile noch nicht erprobt seien.

⁷⁾ H. Dreser, Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Arch. exp. P. Bd. 24, 1888, p. 221. Mit Abbildungen. — Frank, Die Dynamik des Herzmuskels. Ztschr. f. Biol. Bd. 32.

Fig. 59.



$G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ sind Gummischläuche, von denen G_1, G_2 und G_6 mindestens die doppelte Länge als auf der Abbildung haben. K_1 und K_2 sind Kugelreservoirs, von denen das erstere mit vergifteter und das letztere mit normaler Blutkochsalzmischung gefüllt ist. Sie sind mindestens doppelt so gross als auf der Abbildung. Das vergiftete Blut füllt auch den Gummischlauch G_1 bis zur Quetschklemme Q_1 , welche geschlossen ist. Quetschklemme Q_2 ist dagegen geöffnet, so dass das normale Blut sich durch G_2 in das vierteilige Glasrohr X , in den Gummischlauch G_5 , in das Glasventil V_1 , in den Schlauch G_3 und in die eine Seite der Doppelwegkanüle D ergiessen kann. Es würde also unten auslaufen, wenn die Metallkanüle M , an der das Herz befestigt ist, nicht fest auf D aufgesetzt wird. In der Abbildung sind beide nur der Deutlichkeit wegen getrennt gezeichnet. M wird durch den Aortenbulbus und durch die Atrioventrikularklappe in die so dass jetzt vergiftete Blutflüssigkeit ins Herz kommt. Sobald diese das Herz erreicht hat, steckt man R in K_1 , so dass nun statt des Kreislaufes normaler Nährflüssigkeit ein solcher von vergiftetem Blute besteht. Sollte dabei ein Luftbläschen bei Q_1 sitzen geblieben sein, so gelingt es leicht, dieses durch die vierte Oeffnung von X , welche mit einem Stöpsel für gewöhnlich geschlossen ist, zu entfernen. In der Abbildung mussten die Ventile natürlich leer gezeichnet werden, da sonst ihre Konstruktion nicht zu erkennen wäre. Das Stativ, an welchem der ganze Apparat befestigt ist, ist als unwesentlich auf der Zeichnung weggelassen worden. — Durch Heben der Kugelreservoirs K_1 und K_2 , sowie durch Verengerung des Schlauches G_6 bis auf einen engen Spalt (mittelst einer Klemme) kann man die Arbeit des Herzens leicht steigern. Will man die Maximalleistung des Herzens feststellen, so verbindet man die Röhre R mit einem Quecksilbermanometer und liest die Maximalsteigerung der Druckhöhe desselben ab.

Williamsscher Apparat.

Kammer des Herzens H eingeführt. Der Schwimmer des Ventils V_1 ist spezifisch leichter als das Blutkochsalzmischung, so dass er zwar ein Durchtreten von Blut von oben nach unten, aber nicht von unten nach oben gestattet. Dehnt sich also das Herz H diastolisch aus, so fliesst Blutgemisch in dasselbe; sobald es sich systolisch kontrahiert, muss das Blut, da V_1 geschlossen ist, durch G_4 nach V_2 entweichen, welches zwar wie V_1 ein Glasventil ist, aber einen Quecksilbertropfen enthält, so dass es die untere Oeffnung der Glasröhre für gewöhnlich verschliesst und nur durch die systolische Blutwelle emporgehoben wird. Folgt jetzt Diastole, so kann das Blut durch V_2 nicht zurück, sondern staut sich allmählich in G_6 an, bis es endlich durch die gebogene Glasröhre R in das Reservoir K_2 zurückfliesst. Somit ist ein vollständiger Kreislauf hergestellt. Wenn das Herz eine Viertelstunde lang gleichmässig normal gearbeitet hat, schliesst man Q_2 und öffnet Q_1 ,

Durdufi¹⁾. Häufig empfiehlt es sich, an den Apparat nicht nur das blossе Herz zu bringen, sondern den Nervenapparat der Vagi daran zu lassen. Man verfährt dann nach Harnack und Hafemann²⁾, die die vorhin erwähnte, von Coats angegebene Präparation des Herzens zuerst für den Williamsschen Apparat verwertet haben. Man notiert bei jedem Versuche die Konzentration des Giftes im Blute, die Pulsfrequenz, das Pulsvolumen, die Höhe des Drucks, die Höhe der Pulse, das Verhalten der Nervi vagi etc. Sobald das Herz seine Thätigkeit einstellt, klemmt man das Reservoir mit dem vergifteten Blute ab und spült mit unvergiftetem das Herz so lange aus, bis es wieder zu schlagen beginnt, resp. bis der definitive Herzstillstand konstatiert ist. Nach Heubel³⁾ freilich muss in allen Fällen selbst das bereits starre Herz wieder zu schlagen beginnen, falls man es sofort und zwar energisch auswäscht. Bei Giften, welche die Blutkörperchen auflösen, verwendet man sauerstoffhaltiges, mit Gummi arabicum versetztes Serum oder zuckerhaltige Ringersche Flüssigkeit, die man unter Druck mit O₂ gesättigt hat, statt des verdünnten Blutes. Es empfiehlt sich, die am Froschherzen gewonnenen Ergebnisse am Herzen der Kröte, der Sumpfschildkröte (*Emys europaea*), der Landschildkröte (*Testudo graeca*) und des Haifisches (*Scyllium canicula*) nachzuprüfen, da alle diese Herzarten sich ebenfalls am Williamsschen Apparate verwenden lassen. Die Einzelheiten über die Zusammensetzung und Handhabung desselben können wir hier nicht besprechen.

2. Es ist nach Angabe einzelner russischer Forscher, wie Tschistowitsch⁴⁾ und Feoktistow⁵⁾, schon längst gelungen, auch das **Herz warmblütiger Tiere** für einen dem Williamsschen Apparate analogen, aber grösseren Durchströmungsapparat, der mit dem Blute der betreffenden Tierspezies gefüllt ist, bis zum gewissen Grade brauchbar zu machen, indem man die Tiere curarisiert und auf 15° C. langsam abkühlt. Ein derartig vorbereitetes Herz soll auch nach der Isolierung geraume Zeit fortschlagen können. Dass das Herz der Embryonen z. B. von Hunden und Kaninchen zu derartigen Versuchen brauchbar ist, hat Heinricius⁶⁾ bewiesen, der dasselbe am Kroneckerschen Froschherzmanometer 1—2 Stunden lang schlagen sah. Weiter hat Martin⁷⁾ durch Howell und Mactier Warfield eine Methode einführen lassen, welche das Warmblüterherz einschliesslich des Lungenkreislaufes in ein System von blutführenden Röhren einzuschalten erlaubt. Diese Methode, welche allerdings nicht ganz eindeutige Ergebnisse liefert, ist namentlich in Amerika mehrfach zum Studium von Giftwirkungen auf das Herz angewandt worden, so von Steffens, H. G. Beyer u. a.⁸⁾. Ungleich viel wichtiger als alle bisher genannten Methoden ist für das Experimentieren der Pharmakologen und Physiologen aber das Verfahren von Professor O. Langendorff⁹⁾

¹⁾ G. N. Durdufi, Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 441. Mit Kurven.

²⁾ Med. Cbl. 1882, Nr. 43; Arch. exp. P. Bd. 17, 1884, p. 145. Mit Kurven.

³⁾ E. Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Starre des Herzmuskels. Pflügers Arch. Bd. 45, 1889, p. 462.

⁴⁾ Cbl. f. Physiol. Bd. 1, 1887, p. 133; Med. Cbl. 1887, p. 513.

⁵⁾ Mündliche Mitteilung.

⁶⁾ G. Heinricius, Ueber die Zählebigkeit des Herzens Neugeborener. Ztschr. f. Biologie Bd. 26, 1889, p. 197. Vergl. darüber auch Pflügers Arch. Bd. 14, 1887, p. 616 u. 628, sowie Bd. 15, p. 50; ferner R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. 20, 1885, p. 92 und W. His, Arbeiten der Leipziger Klinik, Leipzig 1893.

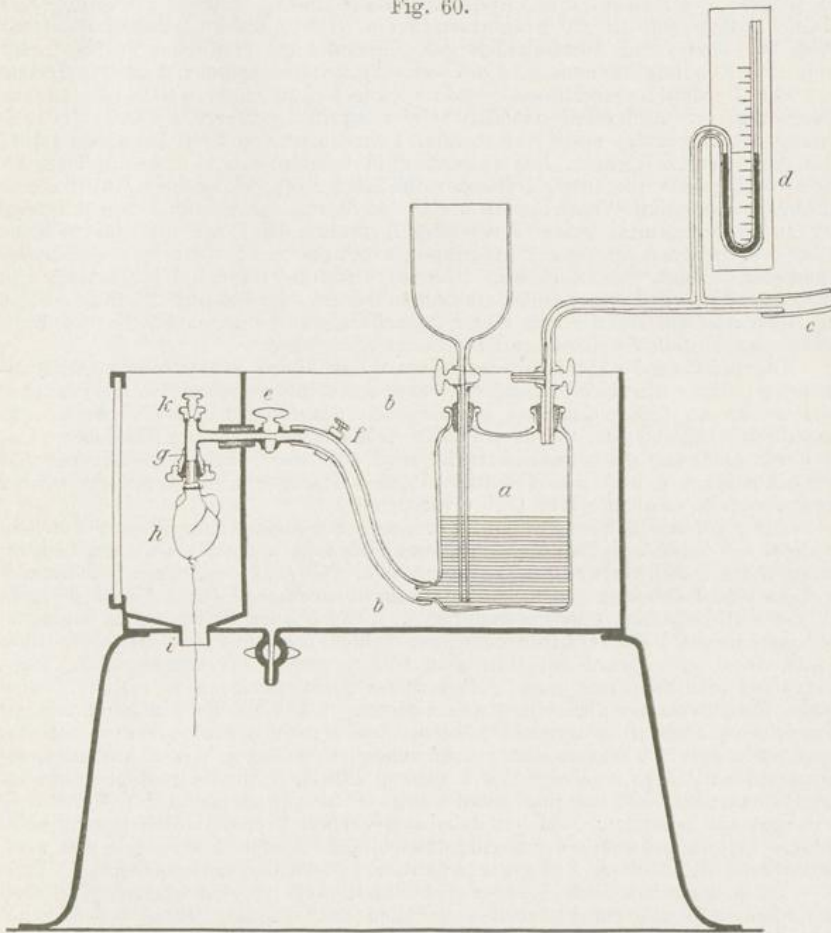
⁷⁾ H. N. Martin, Observations on the direct influence of variations of arterial pressure upon the beat of the mammalian heart. Studies from the biolog. Laboratory of the John Hopkins University, vol. 2 (Baltimore 1881), p. 213.

⁸⁾ Arch. f. Anat. u. Phys. Jg. 1887, p. 584.

⁹⁾ Langendorff, Pflügers Arch. Bd. 61, 1895, p. 291; Bd. 66, 1897, p. 355; Bd. 70, 1898, p. 473; Bd. 78, 1900, p. 423. — H. Rusch, Ebenda Bd. 73, 1898,

in Rostock geworden. Mit Hilfe desselben kann auch das ausgeschnittene Säugetierherz durch Speisung seiner Kranzgefäße mit Blut ernährt und mehrere Stunden lang am Leben und in Thätigkeit erhalten und bald mit, bald ohne Gift beobachtet und zu graphischer Aufzeichnung seiner Leistungen gebracht werden.

Fig. 60.



Der Langendorffsche Apparat für das überlebende Warmblüterherz.

Zu diesem Zwecke wird ein Tier, am besten Katze, durch Verbluten getötet; das dabei gewonnene Blut wird geschlagen, mit dem gleichen Volum einer etwa 0,8%igen Kochsalzlösung verdünnt und durch ein Rosshaarfilter oder Glaswolle filtriert. Das Herz des getöteten Tieres wird freigelegt, der Herzbeutel ent-

p. 553. — P. Maass, Ebenda Bd. 74, 1899, p. 281. — G. Strecker, Ebenda Bd. 80, 1900, p. 161. — W. T. Porter, Boston Medical and Surgical Journal Jan. 1896. — Magrath and Kennedy, Journ. of exp. medicine 1897, vol. 2. — K. Hedbom, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 8, 1898, p. 147 u. 169; Bd. 9, 1899, p. 1. — L. Braun und W. Mager, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien, Math. naturw. Klasse, Bd. 108, dritte Abteil. 1899, November. — F. S. Locke, Cbl. f. Physiol. 1901, Nr. 26. — Magnus, Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 200.

fernt und in das Herzende der Aorta, doch in ausreichendem Abstand von den Semilunarklappen, eine Glaskanüle eingebunden. Dann wird das Herz ausgschnitten und durch Spülen mit warmem Salzwasser unter sanftem Kneten von dem in seinen Höhlungen und Gefässen enthaltenen Blute möglichst befreit. Die Durchströmung ist im Grunde genommen nur ein spezieller Fall der schon S. 171 bis 176 besprochenen Durchströmungen. Das zur Ernährung dienende, vorgewärmte Blut soll unter konstantem Druck in die Aorta eingepresst werden. Da sich unter dem Einfluss des Druckes die Aortenklappen schliessen, bleibt die Kammer leer und das Blut strömt in die Kranzarterien ein. Der Abfluss geschieht entweder direkt aus dem beim Ausschneiden des Herzens breit eröffneten Vorhofe oder durch eine Kanüle, die man in die Vena cava inf. eingebunden hatte, nachdem die obere Hohlvene verschlossen wurde. Diese Kanüle muss weit sein und zur Vermeidung von Abflusswiderständen sehr sorgfältig gelagert werden. Die Anordnung des Apparates zeigt vorstehende, freundlichst von Prof. Langendorff selbst entworfene Zeichnung. Das speisende Blut befindet sich in einer mit Trichterrohr und Hähnen versehenen, dreifach tubulierten Vorratsflasche a, die in einem konstant temperierten Wasserbade b steht und durch den Schlauch c mit irgend einer Druckvorrichtung, einem Wasserstrahlgebläse oder einer mit der Wasserleitung verbundenen grossen Luftvorlage verbunden wird. Ein eingeschaltetes Manometer d zeigt den Druck an. Derselbe soll 100—150 mm Hg betragen und muss sorgfältig auf gleicher Höhe erhalten werden. Zwischen der Blutflasche und dem Herzen ist ein Hahn e und eine Schlauchklemme f angebracht, um den Blutfluss ganz abstellen und passend regulieren zu können.

Die Blutflasche steht mit dem Herzen durch eine Westiensche „Anschlusskanüle“ g, die einen dichten und luftfreien Anschluss gestattet, in Verbindung. Das Herz ist an dieser Kanüle gewissermassen aufgehängt und in eine in das Wasserbad b eingelassene, feucht erhaltene Wärmekammer h eingeschlossen. Das aus deren Öffnung i ausfliessende Blut wird in einer Schale aufgefangen und nach Schütteln mit Luft und Filtration immer wieder von neuem zur Speisung benutzt, wofern es nicht durch Gift verdorben ist.

Zur grösseren Bequemlichkeit, besonders bei länger dauernden Versuchen, vor allem bei toxikologischen Experimenten, kann man anstatt eines einzigen Blutreservoirs ein Doppelflaschensystem wie in Fig. 56 verwenden. Der Hahn e hat dann eine T-Bohrung und erlaubt dadurch abwechselnd den Inhalt der einen, d. h. der Giftblutflasche, oder der anderen, d. h. der Normalblutflasche zu benutzen. Oder man macht Dauervergiftungen, wozu beide Flaschen mit vergiftetem Blute zu füllen sind. So kann man, falls man Blut genug zur Verfügung hat, dann stundenlang die Speisung ohne Untersuchung fortsetzen, indem man die eine Flasche füllt, während die andere sich entleert. Die Wirkung giftiger Lösungen kann drittens auch so untersucht werden, dass man mit der oberen, sonst verstopfsten oder ein Thermometer aufnehmenden Öffnung k der Anschlusskanüle den passenden Ansatz einer mit der Lösung gefüllten Spritze verbindet und während fortdauernder Blutspeisung unter sanfter Druckanwendung den Giftstoff dem Speisungsblute beimengt. Man hat dabei den Vorteil, dass die Giftwirkung schnell vorübergeht, da sie durch das nachströmende Blut schnell wieder beseitigt wird. Für starke Gifte ist diese Art der Applikation entschieden vorzuziehen.

Zur graphischen Darstellung der Herzthätigkeit verbindet man die Spitze des Herzens h durch ein Häkchen und Faden mit einem direkten Zeichenhebel oder mit einer Luftkapsel, die durch einen Schlauch mit einer Mareyschen Schreibtrommel in Verbindung steht.

Da eine Katze nur wenig Blut liefert, war es wünschenswert, eine in beliebigen Mengen zu beschaffende künstliche Durchströmungsflüssigkeit ausfindig zu machen. Nach dieser Richtung hin haben Rusch und Locke Versuche angestellt und die Frage gelöst. Locke empfiehlt eine Art modifizierter Ringerscher Flüssigkeit mit 0,9—1,0 % NaCl, 0,02—0,024 % CaCl_2 , 0,02—0,042 % KCl und 0,01—0,03 % NaHCO_3 , der aber noch 0,1 % Traubenzucker zugesetzt und die mit reinem Sauerstoff durch Schütteln oder Durchleiten gesättigt wird. Damit gelang es, das Herz des Kaninchens 12 Stunden schlagend zu erhalten. Versuche, das Vogelherz

zu durchströmen, stammen von A. Kuliabko¹⁾. Er benutzte eine Flüssigkeit, welche von CaCl_2 , KCl und NaHCO_3 je 0,02%, ferner 0,9% NaCl und 0,1% Dextrose enthielt und mit Sauerstoff gesättigt war. Dieselbe wirkte am besten bei 45—47° C. Es gelang damit, das Hühnerherz mehrere Stunden lang schnell und regelmässig schlagend zu erhalten. — Am durchströmten Herzen aller genannten Warm- und Kaltblüter lassen sich nun eine Reihe von Wirkungen der Gifte gelegentlich wahrnehmen, betreffs deren Deutung man mit Vorteil die Angaben von Harnack²⁾ auch jetzt noch zu Rate ziehen kann.

3. **Klassifikation der Erscheinungen**, welche am Herzen eintreten können.

a) Das Herz bleibt auf der Höhe der Vergiftung **dauernd in Diastole** stehen, α) nachdem vorher die Schläge kontinuierlich schwächer und schwächer wurden; β) nachdem vorher sogen. Herzperistaltik bestand; γ) nachdem vorher ein Stadium bestand, in welchem die Vorhöfe (falls sie nicht ausser Zirkulation sind) eine andere Frequenz zeigten als der Ventrikel; oder δ) nachdem vorher lange Zeit hindurch Perioden des Schlagens mit Perioden zeitweisen völligen Herzstillstandes abwechselten; ϵ) nachdem vorher eine Periode der übermässigen Ausdehnung des Kaltblüterherzens während der Diastolen mit Durchtropfen von Blutflüssigkeit zwischen den Muskelbalken (sogen. Bluten des Herzens) bestand.

Der schliesslich eingetretene diastolische Herzstillstand kann ein Reizungs- und ein Lähmungsstillstand sein.

aa) **Diastolischer Reizungsstillstand** kommt bei Herzdurchströmungsversuchen nur nach Vergiftung mit den Stoffen der Muskaringruppe vor und lässt das übermässig gedehnte Herz stets grösser als normal erscheinen. Mechanische oder elektrische Reizung bedingt Auftreten einzelner kräftiger Kontraktionen, denen aber wieder kompletter Stillstand folgt. Applikation milligrammatischer Dosen von Atropin beseitigt den Stillstand dagegen sofort und zwar vollkommen und für immer, selbst wenn das Muskarinblut des Apparates nicht durch normales ersetzt wurde, da dieses Gift die peripheren Hemmungsapparate, welche nach Krehl und Romberg keineswegs nervöser Natur zu sein brauchen oder wenigstens es nicht sein sollen, lähmt; auf der Reizung dieser Apparate aber beruhte der Stillstand. Applikation von Giften, welche die Muskelsubstanz reizen, beseitigt den Stillstand auch, aber in unvollkommener Weise; nachfolgende vorsichtige Applikation eines muskellähmenden Giftes lässt ihn wieder deutlich hervortreten (Harnack); Atropin beseitigt ihn auch in diesem Stadium noch prompt. — Betreffs des vorübergehenden diastolischen Reizungsstillstandes, wie er nach den Giften der Pilokarpingruppe auftritt, verweise ich auf die weiter unten folgenden Versuche am ganzen Frosche, da ich am Herzdurchströmungsapparate dieses Symptom nur unvollkommen habe eintreten sehen.

bb) **Diastolischer Lähmungsstillstand** ist bei weitaus den meisten pharmakologischen Agentien das Endergebnis der Vergiftung. Falls man nicht das Giftblut durch normales ersetzt und gründlich ausspült, schwindet er nicht oder nur für sehr kurze Zeit, gleichgültig, ob man Atropin appliziert oder nicht. Vom Muskarinstillstand unterscheidet sich der Lähmungsstillstand meist dadurch, dass das Herz nicht so ausgesprochen diastolisch, sondern unvollkommen ausgedehnt ist, namentlich, falls man mit den Händen einigemal den Ventrikel sanft ausgepresst hat, um zu prüfen, ob nicht etwa Verstopfung der Kanäle (beim Frosch) oder der Coronargefässe (beim Warmblüter) eingetreten ist. Der Lähmungsstillstand kann den alten pharmakologischen Anschauungen zufolge entweder auf Lähmung der sogen. excitomotorischen Ganglien (so bei Jodal) oder auf Lähmung der Muskelsubstanz des Herzens (so bei Kupfer) beruhen. Durch neuere Untersuchungen von W. His, L. Krehl, E. Romberg³⁾, von Gaskell, Engelman

¹⁾ *Physiol. Cbl.* 4. Jan. 1902, Heft 20.

²⁾ Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Antrittsvorlesung. Halle 1881.

³⁾ W. His jun., Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeiten aus

und anderen¹⁾ ist jedoch die Existenz der excitomotorischen Ganglien sehr in Frage gestellt worden, da das embryonale Herz auch ohne Ganglien ganz normal schlägt und da die Ureteren sich zeitlebens ohne Ganglien rhythmisch zusammenziehen (Engelmann 1869). Mir scheint die Unterscheidung der Lähmung des Herzmuskels und der Lähmung seiner Bewegungsganglien jedenfalls nicht so scharf durchführbar zu sein, als manche bisher annahmen. Auf isolierte Muskellähmung glaubte die Pharmakologie schliessen zu können, wenn Applikation einer muskelreizenden Substanz das Schlagen wiederherstellte. Auf isolierte Ganglienlähmung²⁾ glaubte man schliessen zu können, wenn mechanische Reizung einzelne kräftige Schläge auslöste, Atropin aber wirkungslos gewesen war. Nach so zuverlässigen Autoren wie O. Langendorff ist die Annahme, dass das Atropin nur auf die Hemmungsganglien und nicht auf die Muskulatur wirke, jedoch unhaltbar.

b) Periodisches Schlagen, Herzperistaltik, verschiedene Frequenz der Vorhöfe und des Ventrikels, sowie Bluten des Herzens können sowohl dem Reizungs- als dem Lähmungsstillstand vorausgehen. Wie das namentlich bei einigen Opiumalkaloiden beobachtete **periodische Schlagen** (Lucianische Gruppenbildung) zu erklären ist, ist unbekannt. Ich glaube nicht, dass es sich in allen Fällen um Artefakte handelt. — Bei der **Herzperistaltik** laufen typische peristaltische Wellen über den Ventrikel hin, deren Entstehung manchmal unklar ist, manchmal mit Aenderungen der Elastizitätsverhältnisse im Zusammenhang steht. Wir werden diesem Symptom des Froschherzens weiter unten gleich noch einmal begegnen. Häufig ist es mit verschiedener Frequenz der Vorhofs- und Kammerpulsationen verbunden. Beim Säugerherz tritt statt Peristaltik oft **Flimmern oder Wogen** ein. — **Bluten des Froschherzens** beruht — abgesehen von der Durchspülung mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung — auf zu starker Dehnung der die Herzwandungen bildenden zwei Muskelfasersysteme, welche Pohl-Pincus entdeckt hat, so dass zwischen den einzelnen Faserbündeln Löcher entstehen. Bekanntlich hat ja das Froschherz keine Vasa vasorum, sondern wird durch vom Ventrikel zwischen die Muskelbalken eindringendes Blut ernährt. Selbst wenn das Bluten, z. B. bei Pyrogallolvergiftung, so hochgradig wird, dass das Pulsvolumen auf Null sinkt, ist eine Restitutio ad integrum, d. h. Wiederkehr völliger Schlussfähigkeit möglich, sobald man das Giftblut durch normales ersetzt. — Das Bluten infolge zu starken Druckes der Spülflüssigkeit hört auf, sobald man den Druck erniedrigt. — Das Bluten infolge zu geringer Viskosität der Nährlösung hört auf, wenn man sie mit Gummi arabicum versetzt.

c) Das Kaltblüterherz bleibt auf der Höhe der Vergiftung **dauernd in Systole** stehen, nachdem vorher die ausgesprochenste Herzperistaltik bestanden hat. Die Systole ist so stark, wie sie unter normalen Verhältnissen nie vorkommt, so dass der Ventrikel des Froschherzens zu einem winzigen weisslichen Klümpchen zusammenschrumpft. Gifte, welche diesen Stillstand, der beim Froschherzen von allen Substanzen der Digitalingruppe bedingt wird, aufheben, kennen wir bis jetzt nicht mit Sicherheit. Wohl aber lässt er sich sofort, wenigstens für einige Zeit, beseitigen, wenn man das Druckreservoir bedeutend höher stellt und dadurch den Binnendruck im Herzen wesentlich steigert. Es erfolgt dann für einige Zeit ein sehr kräftiges Schlagen, bis das Herz von neuem in Systole stehen bleibt, falls man nicht das Giftblut entfernt hat. War die Dosis gross genug, so geht der Zustand des Zusammengezogeneins, d. h. der vermehrten Elastizität in einen Zustand echter Totenstarre über und die mikroskopische Untersuchung des Ventrikels zeigt deutliche Veränderungen der Fasern (Schwund der Querstreifung, Trübung etc.).

d) Am Williamsschen Apparate lassen sich, was für die Untersuchung von Giftwirkungen von Interesse ist, sehr bequem **Abbindungen** bzw. **Abklemmungen der Herzspitze**, resp. grösserer Teile des Ventrikels des Froschherzens vornehmen.

d. med. Klinik zu Leipzig, Leipzig 1893. — W. His u. E. Romberg, Beiträge zur Herzinnervation. Verh. des neunten Kongresses f. innere Med. 1890; Fortschr. d. Med. Bd. 8, 1890, Nr. 10. — L. Krehl u. E. Romberg, Ueber die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herzthätigkeit des Säugtiers. Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 49. Vergl. auch D. m. W. Ver. Beil. zu Nr. 21, 1898 u. 1902, p. 34.

¹⁾ Das Weitere darüber und die Citate sind in dem oben S. 178 erwähnten erschöpfenden Artikel von Langendorff nachzulesen.

²⁾ Kronecker, Die Koordinationscentra für den Herzkammerschlag. D. m. W. 1884, p. 364.

Betreffs der Physiologie der Herzspitze und der Methodik der Versuche verweise ich auf Langendorff¹⁾, Kobert²⁾ und Lucowicz³⁾. Während die nach Bernstein abgeklemmte Spitze bei vorsichtiger Durchströmung an sich nicht pulsiert, thut sie dies unter der Einwirkung muskelreizender Agentien. Aber es pulsiert auch die abgeklemmte unvergiftete Spitze, falls sie nur bei höherem Drucke durchströmt wird; muskelschwächende Gifte heben die Pulsation in beiden Fällen auf.

e) Endlich empfiehlt es sich, am abgenommenen Herzen des Williamsschen Apparates nach eingetretener Vergiftung die **Zerstückelung des Herzens** vorzunehmen und zu prüfen, ob etwa nur die nervenzellenhaltigen Stückchen weiter schlagen. Nach Dogiel hat man dabei folgende Ganglienzellen und -plexus zu unterscheiden; an der Grenze von Sinus und Vorhof den Remakschen Knoten, auf den Vorhöfen und dem Septum der Vorhöfe den K. Ludwigschen Knoten, an der Atrioventrikulargrenze namentlich an den Klappen den Bidderschen Knoten, zwischen den Klappen und zwischen den Muskelbündeln den Dogielschen Knoten. Muskarinartig wirkende Gifte sollen alle schlagenden Herzstücke zum Stillstand bringen und atropinartig wirkende bei allen den Stillstand sofort beseitigen. — Am Warmblüterherz ist zwar eine eigentliche Zerstückelung nicht möglich, wohl aber kann man den **Krehl-Rombergischen Versuch** machen, d. h. die Ganglien exstirpieren⁴⁾ und sehen, ob dies irgend welchen Einfluss auf die Giftwirkung hat. Das unvergiftete Herz soll auch nach Exstirpation aller Ganglien nach Angabe der genannten Autoren normal weiterschlagen.

FF. Versuche an ganzen, eventuell in bestimmter Weise präparierten kaltblütigen Wirbeltieren.

Die im nachstehenden zu besprechenden **Frosch-Versuche**, bei denen man sich mit Vorteil der „Anatomie des Frosches“ von Ecker-Gaupp-Wiedersheim⁵⁾ bedient, kann man anstellen an *Rana esculenta* (Wasserfrosch), *Rana temporaria* (Feldfrosch), *Rana hungarica* (eine grosse Varietät von *R. esc.*), an *Hyla viridis* (Laubfrosch), *Rana mugiens* (Ochsenfrosch) etc. Die Applikation des Giftes geschieht bei Fröschen am besten in den dorsalen Lymphsack. Die Menge der Substanz soll bei ihnen 1 cem nicht überschreiten. Es muss ausdrücklich bemerkt werden, dass Feldfrosch und Wasserfrosch sich gegen manche Gifte verschieden verhalten. Von **Kröten** sind *Bufo* und *Alytes* gut brauchbar. Weiter kommen **Tritonen**, **Salamander** und **Schildkröten** in Betracht. Versuche an **Fischen** sind prinzipiell von denen an Fröschen verschieden. Setzt man nämlich beide Tierarten in Brunnenwasser, welchem etwas Gift zugesetzt ist, so muss es bei den Fröschen erst durch die dicke Haut hindurch, um zu wirken, während es bei den Fischen an die ausserordentlich zarte und lebenswichtige Schleimhaut der Kiemen direkt herankommt. So erklärt es sich, dass einzelne Substanzen wie z. B. sehr dünne Lösungen von

¹⁾ O. Langendorff, Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1884, Suppl. Mit Kurven. Vergl. auch Inn. Cbl. 1891, Nr. 22, p. 402.

²⁾ R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. 20, 1885, p. 92. Mit Tafel.

³⁾ C. v. Lucowicz, Unters. physiol. Inst. zu Halle, Heft 2, 1890.

⁴⁾ Vergl. dazu die anat. Angaben von Schwartz in Moskau, der die Ganglien mittels Thioninfärbung sichtbar machte. D. m. W. 28. Juli 1898.

⁵⁾ Erster Teil von A. Ecker, Braunschweig 1864. Zweiter Teil von R. Wiedersheim 1881. Dritter Teil von R. Wiedersheim 1882. Neubearbeitung aller Teile von E. Gaupp 1896—1902.