**Zeitschrift:** Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Bern
**Herausgeber:** Naturforschende Gesellschaft Bern
**Band:** - (1884)
**Heft:** 2 : 1083-1091

**Artikel:** Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens
**Autor:** Glause, Amalie
**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-318986

**Nutzungsbedingungen**
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 11.12.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

**Dr. med. Amalie Glause.**

# Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens.

In der Sitzung vom 15. März 1884 von Prof. Luchsinger vorgelegt.

Seitdem die Gebrüder *Weber* in ihrer berühmten Entdeckung nachgewiesen, dass der N. Vagus das schlagende Herz normaler Weise zum Stillstand in vollständiger Erschlaffung bringt, sind sich zahllose Arbeiten gefolgt, die alle sich bestrebten, das merkwürdige Räthsel zu lösen, warum am Herzen der zuckende Muskel durch nervöse Reizung beruhigt wird, während ja doch sonst an andern quergestreiften Muskeln auf nervöse Reizung immer nur Zuckung folgt. Und in der That würde die letzte Erklärung der Vaguswirkung sicherlich auch eine Erklärung der rhythmischen Entladung des Herzens in sich schliessen.

Seit einer epochemachenden Darstellung der Herzbewegung durch *Volkmann*[1]) wird die nächste Ursache der Herzpulsationen in Ganglien verlegt; denn es sollten die quergestreiften Muskeln des Herzens sich eben nicht anders benehmen, als wie die quergestreiften Skeletmuskeln. Diese contrahiren sich normal stets nur auf

[1]) Vgl. Volkmann. Müller's Archiv 1844, S. 419.

Befehle, die ihnen vom centralen Nervensystem zufliessen. Nicht anders soll auch der Herzmuskel nur dann rhythmisch pulsiren, wenn ihm rhythmische Erregungen von seinen im Herzen selber gelegenen Centren, den von *Remak* entdeckten Herzganglien zukommen.

Bei solcher Sachlage war es denn natürlich genug, dass man die hemmende Wirkung des Vagus auf die Ganglien des Herzens, nicht direkt auf die Muskelfaser bezog. So ging man der schwierigen Auffassung aus dem Wege, dass Muskelnerven auch einmal hemmende Wirkungen entfalten können: es konnte die Vaguswirkung eben einfach die Wirkung der Ganglien für eine gewisse Zeit ausschalten und musste so der Muskel aus Mangel an Reiz in Ruhe verharren.

Diese hemmende Wirkung des N. Vagus lässt sich noch eine Strecke weit bis in's Herz hinein verfolgen, wie ebenfalls schon die Gebrüder *Weber* gefunden. „Lässt man den Strom auf den pulsirenden Theil der Vena Cava einwirken, so steht das ganze Herz nach einem nochmaligen Schlage nicht in contrahirtem, sondern in völlig erschlafftem Zustande still [1]).“

Eine Reihe von weiteren Aufklärungen über die Angriffspunkte des Vagus versprach man sich in der Folge von der Untersuchung der Gifte.

Eine erste wichtige Thatsache verdanken wir *Botkin* [2]), denn er fand, dass bei atropinisirten Thieren der Vagus nicht mehr wirkt. *Botkin* schliesst daraus auf eine Lähmung der nervösen Apparate; diese bringt er in volle Analogie zu den ebenfalls von ihm schon an den moto-

---

[1]) *Eduard Weber*, Art. Muskelbewegung in *Wagner*'s Handwörterbuch der Physiologie III. 2 Abth., S. 36, 1846.

[2]) Botkin. Das schwefelsaure Atropin. Virchow's Archiv Bd. 24, S. 83—92, 1862.

rischen Nervenenden der quergestreiften Muskeln beobachteten curareartigen Wirkungen des Atropins.

Bald darauf hat *Schiff*[1]), wie es scheint, ohne die *Botkin*'sche Arbeit zu kennen, diese Entdeckung *Botkin*'s für Katzen und Kaninchen bestätigt. Sodann haben die in der Literatur gewöhnlich als erste Autoren citirten *v. Bezold* und *Blœbaum* in Versuchen an Säugethieren die Vaguswirkung selbst nach kleinsten Atropingaben schwinden sehen und daraus ebenfalls auf eine Lähmung der Vagusendigungen im Herzen geschlossen. Endlich hat *Schmiedeberg*[2]) diese Thatsache auch am Frosche bestätigt.

Zu dieser Zeit wurden dann auch andere Gifte in den Bereich der Untersuchung gezogen. *Nicotin*, *Curare*, *Muscarin* lieferten zusammen mit dem *Atropin* ein Material von Thatsachen, das tiefe Einblicke in den feineren Bau der nervösen Herzapparate zu einer Zeit schon versprach, wo die Histologie sich noch vollkommen ohnmächtig zeigte.

In weiterer Verfolgung einer zufälligen Beobachtung von *Rosenthal* sah *A. B. Meyer*[3]), dass bei nicotinisirten Fröschen der N. Vagus seine Wirksamkeit zwar verliere, die Sinusreizung dagegen immer noch wirksam bleibt. Ganz so wie Nicotin, soll auch Curare den Vagus, nicht aber den Venensinus lähmen, und übereinstimmend mit diesen Beobachtungen lieferte *Schmiedeberg*[2]) eine volle Bestätigung. Gestützt hierauf zieht denn *Schmiedeberg* den Schluss, dass Nicotin und Curare nicht die letzten

---

[1]) Schiff, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. X, S. 53, 1865.

[2]) Schmiedeberg, Berichte der sächsischen Akademie der Wissenschaften, 1870, S. 130—141.

[3]) A. B. Meyer. Das Hemmungsnervensystem des Herzens. 1869, S. 36.

Endigungen des Vagus im Herzen lähmen; da sie aber die Vagusfasern selber bei der bekannten Resistenz der Nervenfasern gegen Gifte ebenfalls nicht lähmen können, so bliebe wohl keine andere Annahme möglich, als dass zwischen den letzten Endigungen und den Nervenfasern noch ein eigenthümlicher Zwischenapparat existire und dass gerade dieser Zwischenapparat von Nicotin und Curare gelähmt würde. In der That würden sich so die beobachteten Erscheinungen, die Wirksamkeit der Sinusreizung, die Unwirksamkeit der Vagusreizung erklären. Da aber, im Gegensatz zu Nicotin und Curare, das Atropin die Sinusreizung unwirksam mache, so lähme das Atropin jedenfalls die letzten Endigungen der hemmenden Nerven. *Schmiedeberg* ist geneigt, diese letzten Enden als gangliöse Gebilde zu vermuthen; an die Eintrittsstelle der Vagusfasern in diese Ganglien seien die Zwischenapparate zu verlegen.

In gute Uebereinstimmung mit diesen Anschauungen traten dann die Untersuchungen von *Schmiedeberg* [1]) über die Wirkung des von ihm aus dem Fliegenpilze dargestellten *Muscarins.*

Nach der Vergiftung mit kleinen Dosen Muscarin tritt schnell ein Stillstand des Herzens in Diastole ein. Konnte es sich um eine Lähmung des Herzens handeln? *Schmiedeberg* leugnet dasselbe, denn er findet, dass das Herz noch stundenlang schon auf leichte mechanische Reize stets gut mit einzelnen Contractionen antwortet. Er findet dann aber auch einen verschiedenen Gang der Vergiftung des muscarinisirten und des sonstwie gelähmten Herzens, denn während bei einfacher Lähmung der Ventrikel zuerst zu versagen pflegte, findet *Schmiedeberg*

---

[1]) *Schmiedeberg und Koppe,* Das Muscarin. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1869, 1—111.

bei seinen Versuchen gerade umgekehrt die Vorhöfe zuerst stillgestellt. Wenn also nach *Schmiedeberg* der Muscarinstillstand kein Lähmungsstillstand sein soll, so kann er doch nur mit einer Reizung der hemmenden Apparate in Zusammenhang gebracht werden.

Da nach Versuchen von *Bezold* u. A. die Hemmungsapparate gerade in den Vorhöfen stärkere Entwicklung hätten, so wäre damit der von *Schmiedeberg* beobachtete frühere Stillstand der Vorhöfe gut mit der Auffassung einer Reizung der Hemmungsapparate durch das Muscarin verständlich.

Wenn man einen Frosch mit einer passenden Dosis *Nicotin* vergiftet, so tritt ein bald vorübergehender Stillstand auf, folgen aber hernach beschleunigte Pulse. Dieser Stillstand wird auf eine primäre Reizung der Zwischenapparate zurückgeführt und erst später würde sich, wohl in Folge einer Ueberreizung, die oben discutirte Lähmung entwickeln. Und in der That gelingt dieser Nicotinstillstand nicht mehr, wenn die Zwischenapparate vorher durch Curare schon gelähmt sind.

Ganz ähnlich, wie durch Nicotin ein allerdings nur vorübergehender Stillstand durch Reizung der Zwischenapparate erzielt wird, so soll durch *Muscarin* ein viel länger dauernder stundenlanger Stillstand erzielt werden durch Reizung der eigentlichen Hemmungscentren des Herzens. Und in der That bleibt dieser Stillstand aus, wenn vorher diese Centren durch Atropin gelähmt worden sind. Dagegen müsste es für die Wirkung des Muscarins gleichgültig sein, in welchem Zustande sich die Zwischenapparate befinden und soll in der That das Muscarin auf ein nicotinisirtes und curarisirtes Herz ganz gleich wirken, wie auf ein normales.

Gegen diese Auffassung der Verhältnisse erhoben sich in neuerer Zeit mehrfache Einwände.

So schien *Luchsinger* und *Petri*[1]) die Annahme der sog. Zwischenapparate vollständig überflüssig. Denn einmal existirt, entgegen den Angaben von *A. B. Meyer* und *Schmiedeberg*, kein wesentlicher Unterschied zwischen den Wirkungen des Atropins und Nicotins, indem eben beide zuerst den Vagus, dann den Venensinus lähmen; zudem lässt sich die von jenen Autoren beschriebene längere Wirksamkeit des Venensinus auch aus allgemein physiologischen Gesichtspunkten sehr wohl verstehen. Wir sehen ja bei jeder Schädigung eines Systems complizirtere Stücke früher wirkungslos werden, als einfachere[2]): je länger nur eine Nervenbahn ist, um so früher wird der Erfolg ausbleiben. Für die motorischen Nerven ist diese Thatsache als *Ritter-Valli*'sches Gesetz schon längst bekannt. Nicht anders werden sich auch die absterbenden Hemmungsnerven des Herzens verhalten. Wenn aber die Gifte nicht auf den ganzen Nerven, sondern auf bestimmte Endapparate desselben vorzugsweise wirken, so ist wiederum verständlich, dass eine direkte Reizung dieser Elemente im Beginn der Lähmung noch wirksam sein wird, während die indirekte durch Reizung des Nervenstammes bewirkte Erregung schon ausbleibt.

Die von *Luchsinger* damals entwickelten Ansichten wurden zwar von *Löwit* getheilt, fanden aber in spätern Darlegungen von *Schmiedeberg*, *Harnack* u. A. niemals Berücksichtigung.

Auch gegen die von *Schmiedeberg* behauptete Wirkungsweise des Muscarins wurde Widerspruch erhoben.

---

[1]) Vgl. Petri's Dissertation, 1880, Bern.

[2]) Vgl. *Luchsinger*, Zur allgemeinen Physiologie. Bonn, 1879. S. 18, 20.

Schon auf Grund seiner ersten schönen Versuche über die Herzspitze des Frosches schloss *Bowditsch*[1]) auf eine direkte lähmende Muskelwirkung des Muscarins und äusserte sich in solchem Sinne späterhin auch *Gaskell*[2]).

Auch *Klug*[3]) und *Löwit*[4]) suchten die Erscheinungen auf eine Lähmung zurückzuführen, waren aber geneigt, den Ort dieser Lähmung in gangliöse Centren zu verlegen. *Klug* speziell fühlte sich zu solcher Annahme besonders dadurch bewogen, dass nach seiner Meinung das Muscarin auch in derSphäre des animalen Lebens ähnlich wirke, nämlich auch dort vor Allem die Nervencentren lähme.

Aber alle diese Bedenken finden auch in der neuesten Darstellung von *Schmiedeberg*[5]) keine Berücksichtigung. Ebenso tritt *Harnack*[6]) energisch gegen die neue Ansicht der ausschliesslich lähmenden Wirkung des Muscarins auf. *Harnack* betont vor Allem die grosse Unreinheit der Muscarine des Handels und findet, dass nach den kleinsten eben wirksamen Dosen Muscarin noch durchaus keine Lähmungserscheinungen von Seiten der Muskeln zu sehen seien; auch findet er es unverständlich, wie der Muscarinstillstand, wenn er selber eine Lähmungswirkung wäre, dann durch lähmende Einflüsse beeinträchtigt wird. Erst in sehr grossen Dosen wirke das Muscarin zwar auch auf den Muskel, aber dann zuerst erregend und erst später durch

---

[1]) Bowditsch. Ludwig's Arbeiten. 1871.

[2]) Gaskell. Journal of Physiology. Vol. III, N. 1, 1881.

[3]) Klug. (Högies) Archiv für (Anat. und) Physiol., 1881, S. 39 bis 45.

[4]) Löwit. Pflüger's Archiv. Bd. 28, S. 335, 1882.

[5]) Schmiedeberg. Grundriss der Arzneimittellehre, 1883, S. 63—65.

[6]) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1883, S. 687.

Ueberreizung auch lähmend. Endlich sei der Gang der Beruhigung der einzelnen Herzstücke beim Muscarin ein ganz anderer, als bei den üblichen Lähmungsmitteln.

Dies war der Stand der Angelegenheit, als vor etwa Jahresfrist Professor *Luchsinger* durch die Güte des Herrn Professor *Nencki* eine Ammoniumbase — *Trimethylbenzylammoniumbromid* — bekam. Die grosse Analogie dieses Körpers mit der von *Schmiedeberg* und *Harnack* aufgestellten Structur des Muscarins lud sofort zu neuer Untersuchung aller dieser Fragen ein, um so mehr, als damit endlich Aussicht geboten war, sich durch ein chemisch reines Präparat vollkommen unabhängig zu machen von den Tücken des doch meist nur als braunes Extract erhältlichen sog. Muscarins. In der That ergab sich auch als Wirkung dieses Körpers ein Herzstillstand in Diastole, der nach Atropin sehr bald wieder schwand. Aber nicht nur die Herzwirkung dieses Körpers war übereinstimmend mit der des Muscarins, sondern überhaupt das ganze Bild der Vergiftungserscheinungen ein fast vollständig identisches.

Nach einer kurzen Mittheilung, die Prof. *Luchsinger* [1]) über diese Versuche in der *Berner Naturforschenden Gesellschaft* machte, treten bei Hunden und Katzen intensive Speichel- und Schweisssecretion auf und bleiben diese auch nach der Durchschneidung der bezüglichen Secretionsnerven bestehen. Ebenso zeigten sich starke Reizerscheinungen der glatten Muskeln (Pupillenenge, starke Peristaltik, Erbrechen), endlich traten je nach der Art des Thieres, entweder Reiz- oder Lähmungserscheinungen an den Nervenenden der quergestreiften Muskelfasern auf.

Ganz übereinstimmend wirkte eine andere, die einfachste Ammoniumbase — das *Tetramethylammonium* [1]).

---

[1]) Vgl. Luchsinger. Mittheilungen d. Naturforschenden Gesellschaft in Bern. 1883, S. 22.

Es war alle Aussicht vorhanden, hier ein allgemeineres Gesetz aufstellen zu können. Dies sollte der Gegenstand einer neuen Untersuchung sein, zu welcher Prof. *Luchsinger* mich aufforderte. Eine solche Untersuchung musste uns dann auch über die Wirkungsweise des Muscarins nähern Aufschluss geben können. Da Professor *Luchsinger* in jener kurzen Mittheilung selbst nach vollständiger Lähmung des Herzens durch Atropin Wiederbelebung eintreten sah, war hier ein neues Mittel geboten, um die so viel umstrittene Frage des wechselseitigen Antagonismus weiter zu fördern.

Endlich waren einige Einwände möglich gegen die von *Luchsinger* und *Petri* vorgetragenen Zweifel über die Existenz der Zwischenapparate und sollten auch hier neue Versuche weitern Aufschluss bringen.

In der Arbeit von Fräulein *Socoloff*[1]) schien ein allgemeines Gesetz gefunden über die Beziehung von Herz und Vagus zu einer Reihe lähmender Substanzen. In jüngster Zeit hat *Harnack* diese damals behaupteten Beziehungen geleugnet; es war wünschenswerth, auch darüber durch neue Versuche ein Urtheil zu gewinnen.

## I. Die Reihe der muscarinartigen Körper.

Das Muscarin entwickelt eine Reihe charakteristischer Symptome: an allen glatten Muskeln, sowie an allen innervirten Drüsen (Speichel-, Schweiss-, Thränendrüsen) sehen wir starke Reizerscheinungen. Am Herzen tritt ein charakteristischer diastolischer Stillstand auf, der durch Atropin leicht aufgehoben wird. An den Nervenenden der quergestreiften Muskeln beobachtet man curareartige Erscheinungen.

---

[1]) *Olga Socoloff*. Berner Dissertation, 1881.

*Schmiedeberg* und *Harnack*[1]) verdanken wir die Synthese des Muscarins und damit auch die Kenntniss von dessen rationeller Formel: Es stellt sich uns das Muscarin dar als ein Trimethylammonium, in dem eine weitere Valenz gesättigt ist durch eine oxydirte Aethylgruppe

$$N \begin{cases} \equiv CH_3)_3 \\ -CH_2 \\ \quad CH.\,(OH)_2 \\ -OH \end{cases}$$

Es lag nunmehr nahe, auch andere Trimethylammoniumbasen darzustellen und deren Wirkung zu prüfen. So wurden von *Schmiedeberg* und *Harnack Valeryltrimethylammonium*, *Amyltrimethylammonium* und *Hexyltrimethylammonium* untersucht. Während die ersten beiden eine volle Uebereinstimmung mit den Wirkungen des Muscarins zeigten, war das Hexyltrimethylammonium dieser Forscher völlig indifferent und gaben somit diese Resultate *„nicht den gehofften Aufschluss über die Abhängigkeit jener Wirkungen von der Constitution der betreffenden Basen*[2]).“

In der Hoffnung, hier doch eine allgemeine Beziehung zu finden, haben wir die Untersuchungen weiter geführt. Schon *Luchsinger* hatte das *Benzyltrimethylammonium* in seinen Wirkungen als vollständig übereinstimmend mit dem Muscarin gefunden. Es zeigte sich ferner auch selbst das einfachste Glied der Reihe, das *Tetramethylammonium*, ebenfalls von der charakteristischen Wirkung. Als mit diesen Körpern in allen physiologischen Wirkungen vollständig übereinstimmend können wir jetzt noch eine Reihe weiterer chemisch analog zusammengesetzter Ammoniumbasen hin-

---

[1]) Vgl. Schmiedeberg und Harnack. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. VI, S. 101. 1876.

[2]) *Jordan*, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie, VIII, 30. 1877.

zufügen: *Neurin*, *Glyceryltrimethylammonium*, *Acetaltrimethylammonium* und *Aldehytrimethylammonium*.

Vom *Neurin* sind zwar schon toxische Wirkungen berichtet, jedoch soll es nach den Darstellungen von *Harnack u. A.* in ganz anderer Weise wirken, so dass es nicht zu der pharmacologischen Gruppe des Muscarins gehöre. Vergleicht man aber die erste Arbeit über *Neurin* von *Gæhtgens*[1]) genauer, so findet man eine ganze Fülle von Erscheinungen, die vollkommen mit denen des Muscarins übereinstimmen. Wir verdanken die Einsicht der uns sonst nicht zugänglichen Arbeit der grossen Freundlichkeit des Herrn Prof. *Gæthgens* in Giessen. Von *Gæthgens* selber wurde zwar eine Lähmung des Athmungscentrums und auch der Rückenmarkscentren betont. Wir finden in seinen Protokollen aber auch Angaben über Pupillenenge, reichliche Salivation, bei langsamer Vergiftung sogar curareartige Wirkungen an den Muskelnerven. Endlich ist für den Frosch ein diastolischer Herzstillstand beschrieben, der in einer Lähmung der Ganglienzellen des Herzens beruhen soll. Nach diesen zwar wenig betonten Angaben von *Gæthgens* schien es uns sehr wünschenswerth, uns durch eigene Versuche von dem wirklichen Verhalten des Neurins zu überzeugen.

Bei *Kaninchen* beobachteten wir fast unmittelbar nach der subcutanen Vergiftung beginnende, bis zum Tode dauernde starke Salivation. Wenn in den Versuchen von *Gæthgens* die dort beschriebene Speichelsecretion allenfalls von einer dyspnoischen Reizung der Speichelcentren abzuleiten wäre[2]), so dürfte diese Erklärung

---

[1]) Gæhtgens. Ueber die physiol. Wirkungen des salzsauren Neurins. Dorpater medicin. Zeitschrift I. 161—175. 1871.

[2]) Vgl. Luchsinger. Pflüger's Archiv, Bd. 14, S. 389. 1876.

nicht mehr gelten für unsere Versuche, denn hier waren noch lange nach dem Auftreten der Speichelsecretion Athmung und Kreislauf gut.

Beim *Frosch* beobachteten wir nach Injection von 0,2 Neurin ziemlich bald Herzstillstand in Diastole, ja schliesslich wurde, wie ebenfalls schon *Gæthgens* bemerkte, der Herzmuskel gegen die stärksten electrischen und mechanischen Reize unerregbar. Aber selbst in solchem Zustande noch trat, wie wir als neu hinzufügen können, auf Aufträufeln von *Atropin* eine völlige Wiederbelebung des Herzens ein und schlug das eben erst noch völlig scheintodte Herz jetzt wieder viele Stunden in kräftiger Weise.

Nach diesen allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen haben wir das Neurin auch in seinem physiologischen Verhalten als ächtes Glied der muscarinartigen Körper anzuerkennen [1]).

Der Güte der Herren Prof. *Nencki* und Dr. *Berlinerblau* verdanken wir dann weiter die Herstellung einiger anderer Trimethylammoniumbasen.

Durch Behandeln von *Trimethylamin* mit *Monochlorhydrin* entsteht durch einfache Addition das *Glyceryltrimethylammoniumchlorid.*

$$N{\equiv}(CH_3)_3 + \begin{matrix} CH_2\ Cl \\ CH\ \ OH \\ CH_2\ OH \end{matrix} = N \begin{cases} \equiv (CH_3)_3 \\ -CH_2 \\ \quad CH\ OH \\ \quad CH_2\ OH \\ -Cl \end{cases}$$

und wurde die Zusammensetzung dieses Körpers durch die Elementaranalyse bestätigt.

---

[1]) Nach *Brieger* (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin 1884) soll das Neurin erst nach längerem Stehen an der Luft giftige Wirkungen bekommen. Zur Beurtheilung dieser Verhältnisse müssen wir jedoch vorerst die ausführliche Mittheilung *Brieger's* abwarten.

In Versuchen am *Frosch* zeigte sich wieder völlige Uebereinstimmung mit dem Muscarin, diastolischer Herzstillstand, der schliesslich in völliger Unerregbarkeit des Herzmuskels endigte. Aber selbst jetzt noch bewirkte Aufträufeln von Atropin eine gute Erholung. In Versuchen am *Kaninchen* zeigte sich starke Salivation, erhebliche Peristaltik, beim Einträufeln in die Conjunctina Verengerung der Pupille und trat der Tod ein unter curareartiger Lähmung der Skeletmuskeln.

Die Darstellung und Untersuchung des *Glyceryltrimethylammoniums* schien uns schon desshalb von ganz besonderem Interesse, weil dieser Körper in seiner Zusammensetzung dem Muscarin äusserst nahe kommt und sich von demselben nur durch $CH_2$ unterscheidet. Aus demselben Grunde musste das Studium einiger synthetisch dargestellter Aetherarten des Muscarins weitere Aufschlüsse versprechen.

Nach den von Herrn Dr. *Berlinerblau* im Laboratorium von Herrn Prof. *Nencki* ausgeführten Untersuchungen bildet sich aus *Monochloracetal* durch Addition von $N(CH_3)_3$ ein *Trimethylacetalammoniumchlorid*, das unter der Voraussetzung der Richtigkeit der *Schmiedeberg*'schen Formel des *Muscarins* einen doppelten Aethyläther des Muscarins darstellt.

$$\begin{matrix} CH_2\,Cl \\ C\,H\,(OC_2H_5)_2 \end{matrix} + N(CH_3)_3 = N \begin{cases} \equiv CH_3)_3 \\ -CH_2 \\ \quad C\,H\,(OC_2H_5)_2 \\ -Cl \end{cases}$$

Die Versuche, die wir bisher mit einer kleinen Menge uns überlassener Substanz anstellen konnten, ergaben auch hier wieder volle Uebereinstimmung mit den anderen Körpern der Gruppe.

In einem ersten Versuche injicirten wir einem grossen *Frosch* 0,1 gr. dieser Substanz; es trat nach kurzer Zeit der charakteristische diastolische Stillstand ein und nach circa 20 Minuten blieb das prall gefüllte Herz selbst gegen die stärksten elektrischen Reize vollkommen unempfindlich. Wir träufelten nun Atropin auf und sahen nach kurzer Zeit die Wiederkehr einer langen Reihe normaler Pulse des ganzen Herzens.

In einem anderen Versuche träufelten wir die Substanz in 1 % Lösung auf das entblutete Herz; es trat nach kurzer Zeit Stillstand ein, war derselbe aber wiederum durch Atropin rasch aufzuheben.

In einem dritten Versuche spritzten wir einem Frosch 0,05 gr. von der Substanz subcutan ein. Hier trat der Stillstand zwar verhältnissmässig spät ein, aber endlich zeigte sich nach vielen Stunden eine völlige Unerregbarkeit von Vorhof und Kammer; es kehrten aber auch jetzt die Pulsationen durch Aufträufeln von Atropin wieder. — Leider waren die bisher zur Verfügung gestellten Mengen der Substanz zu gering, um auch die Wirkungen auf andere Organe zu studiren. Immerhin genügen unsere Versuche, um auf eine qualitativ vollständig mit dem Muscarin übereinstimmende Wirkung schliessen zu lassen, quantitativ scheint die Wirkung der des eigentlichen Muscarins nachzustehen.

Wenn man aus dieser Substanz die beiden *Aethylgruppen* durch *H* ersetzen könnte, so würde ein Körper resultiren, der nach *Schmiedeberg*'s Auffassung das eigentliche Muscarin wäre.

Untersuchungen in dieser Richtung würden schon desshalb eine besondere Bedeutung gewinnen, weil man dann endlich in den Stand gesetzt wäre, auf eine möglichst einfache Methode das Muscarin selber synthetisch darzustellen.

Herrn Dr. *Berlinerblau* gelang es nun durch Behandlung des *Acetaltrimethylammoniums* mit *Silberoxydhydrat* einen Körper darzustellen, dessen Zusammensetzung nach der Elementaranalyse [1]) dem *Aldehydtrimethylammonium* entspricht. Dieser Körper kommt also der Muscarinformel *Schmiedeberg's* möglichst nahe; er unterscheidet sich von der letzteren nur durch ein Minus von *1 Mol.* $H_2 O$, verhält sich also zu diesem etwa wie Chloral zu Chloralhydrat.

Die Wirkungen dieser Substanz sind nun wiederum genau die bekannten der Trimethylammoniumbasen, aber die Intensität dieser Wirkungen ist im Vergleich zu den bisher von uns untersuchten eine ganz besonders grosse.

Nach Dosen von 5—10 mgr. tritt nach kurzer Zeit ein anhaltender Herzstillstand auf, geht derselbe bald in völlige Lähmung über und kehren auch jetzt durch Atropin die Pulse wieder.

Am Meerschweinchen zeigt sich (0,01 gr.) sehr starke Thränensecretion, Speichelsecretion, Peristaltik und endlich Tod unter starken fibrillären Zuckungen, diese haben ihren Grund in einer Reizung der peripheren Nervenenden. [2])

Von zwei weiteren Körpern dieser Gruppe wurde bisher eine völlige Ungiftigkeit behauptet. Das *Betaïn* wurde

---

[1]) Hier, wie in andern Fällen wurde stets das Platindoppelsalz zur Elementaranalyse verwendet.

[2]) Für den Kaltblüter zwar sind für mehrere unserer Stoffe schon rein curareartige Wirkungen an den Nervenenden der Skeletmuskeln beschrieben, und haben auch wir solches einfach bestätigt. Zu unserer anfänglichen Ueberraschung dagegen finden wir bei Warmblütern für eine Reihe dieser Stoffe im Gegentheil gerade starke Reizerscheinungen der peripheren Nervenenden.

von *Schultzen*[1]) untersucht. Von *Brieger*[2]) wurde dann das analog zusammengesetzte *Taurobetaïn* synthetisch dargestellt und in einer kurzen Notiz als ungiftig hingestellt. Nach einer brieflichen Mittheilung beziehen sich jene Versuche auf Kaninchen. Wir verdanken der Freundlichkeit von Herrn Prof. *Brieger* die Ueberlassung einer ansehnlichen Menge der Substanz. Der besseren Löslichkeit halber verwandelten wir das jodwasserstoffsaure Salz in das salpetersaure und beschränkten unsere Versuche auf die Untersuchung des Froschherzens.

Die Wirkung dieses Körpers ist eine verhältnissmässig schwache, immerhin fanden wir nach Injection von 0,2 gr. einen diastolischen Herzstillstand und schliesslich eine Lähmung, die durch Atropin wieder aufzuheben war.

Ueber das *Betaïn* fehlen uns eigene Versuche.

*Fassen wir nunmehr diese Resultate zusammen, so ergibt sich, dass eine ganze Reihe von Körpern existirt, die muscarinartig wirken. Ihre allgemeine Formel würde sein:* $N \begin{cases} \equiv (CH_3)_3 \\ -X \\ -OH \end{cases}$

Bisher war X ersetzt durch

$CH_3$; $C_5 H_{11}$; $C_5 H_9$; $C_6 H_5 . CH_2$;

$CH_2 . CH_2 OH$ (Neurin); $CH_2 . CH OH . CH_2 OH$;

$CH_2 . CH (OH)_2$ (Muscarin); $CH_2 . CH (O. C_2 H_5)_2$; $CH_2 . COH$;

$C_2 H_4 . SO_2 . O$ (Taurobetain).

Aus der vollständigen Uebereinstimmung dieser zehn bisher untersuchten Trimethylammoniumbasen dürfte nunmehr ein Schluss auf die Wirkung aller Trimethylammoniumbasen erlaubt sein.

---

[1]) *Schultzen.* Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft III. 160. 1870.

[2]) *Brieger.* Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie VII 35—40, 1883.

Einer solchen Verallgemeinerung trat zwar schon *Schmiedeberg* in dem *Hexyltrimethylammonium* eine Ausnahme hindernd in den Weg. Selbstverständlich waren wir bestrebt, auch selber diesen dem allgemeinen Gesetz sich nicht fügenden Körper zu untersuchen, dabei hat sich aber gezeigt, dass solche Ausnahme nur eine scheinbare ist.

Wenn man *Hexyljodid* mit *Trimethylamin* im zugeschmolzenen Rohre erwärmt, so bilden sich zwar sehr schön ausgebildete Krystalle, aber die Elementaranalyse erweist diese Krystalle als einfaches *jodwasserstoffsaures Trimethylamin.*

Wir verdanken auch diese chemische Untersuchung wiederum Herrn Dr. *Berlinerblau.* Nach einem, wie es scheint, allgemeinen chemischen Gesetze[1]) geben überhaupt nur die Haloide der primären Alcohole mit N. $(CH_3)_3$ Ammoniumbasen, während die Jodüre der secundären Alcohole in Jodwasserstoff und Kohlenwasserstoffe von der Formel Cn H2n zersetzt werden.

Schmiedeberg hat also, verleitet durch die Analogie der Synthesen anderer Ammoniumbasen, auf die Elementaranalyse dieses Körpers offenbar verzichtet und anstatt des vermeintlichen *Hexyltrimethylammoniums* nur einfaches *Trimethylamin* vor sich gehabt. Da dieses aber in ganz anderer Weise wirkt als die Trimethylammoniumbasen, so dürfte sich jene scheinbare Ausnahme von dem allgemeinen Gesetze in einfachster Weise erklären.

## II. Ueber die Herzwirkung der Muscarine.

Die Kenntniss einer solchen Reihe muscarinartig wirkender, chemisch reiner Substanzen ermöglichte endlich

[1]) Vgl. Hofmann. Berl. chem. Berichte. Bd. 7. S. 513. Reymann, ebenda S. 1290, Beilstein, Lehrbuch d. org. Chemie,

eine von *Luchsinger* aus mehreren Gründen schon längst gewünschte nähere Untersuchung über die Wirkungsweise des eigentlichen Muscarins, eines Körpers, der selbst nach der Aussage seines Entdeckers auch jetzt immer noch äusserst selten in reinem Zustande erhältlich ist.

Die im Folgenden beschriebenen Versuche sind im Wesentlichen mit allen bisher untersuchten Muscarinen in gleicher Weise gelungen. Als Hauptrepräsentanten unserer Versuche aber wählten wir aus rein äusseren Gründen, wegen verhältnissmässig günstiger Lieferung durch den Handel, — das *Tetramethylammoniumchlorid.* In wenigen Versuchen war das *Jodid* angewendet, doch verliessen wir dasselbe bald wegen seiner relativ schweren Löslichkeit im Wasser. Auch mit dem von Hrn. Dr. *Gruni* ebenfalls in Herrn Prof. *Nencki's* Laboratorium dargestellten Amyltrimethylammonium wurden, zu Beginn wenigstens, eine grosse Reihe von Versuchen angestellt. Die meisten Versuche sind an der Rana temporaria ausgeführt, doch fehlen uns auch nicht Versuche an Rana esculenta und Emys europæa.

Spritzt man einer Rana temporaria circa 0,3 gr. *Tetramethylammoniumchlorid* in die Bauchhöhle, so sieht man nach kurzer Zeit (nach einigen Minuten spätestens) das blossgelegte Herz in diastolischen Stillstand gerathen. Zuerst pflegt bei solcher Dosis der Ventrikel zur Ruhe zu kommen und schlagen die Vorhöfe für mehr oder weniger lange Zeit noch weiter. Dadurch staut sich eine grosse Menge Blut in dem Herzen an. Aber noch lange, nachdem dann schliesslich das ganze Herz stillgestellt ist, kann dasselbe einzelne Reize immer noch mit einer verschieden lange dauernden Serie von Pulsen beantworten. Wird endlich in solchem Zustande etwas Atropin applicirt, so beginnt das Herz bald kräftig und spontan stundenlang weiterzuschlagen.

Soweit ist offenbar das Bild der Vergiftung mit Tetramethylammonium in den wesentlichsten Punkten vollständig übereinstimmend mit dem so oft beschriebenen Bilde einer Muscarinvergiftung. Nur *eine* Differenz musste uns auffallen: Im Gegensatz zum Muscarin bringt das *Tetramethylammonium* den Ventrikel früher als die Vorhöfe zum Stillstande.

Verfolgen wir die Vergiftung länger, so sehen wir nach mehreren Stunden schliesslich völlige Lähmung des Herzens eintreten. Wir können dasselbe weder durch mechanische Eingriffe, noch durch die stärksten electrischen Reize in Erregung versetzen; es bleibt vollständig ruhig. Aber das Herz ist auch jetzt keineswegs todt' denn es kann auch jetzt immer noch durch Atropin in kurzer Zeit zu stundenlangen guten Pulsationen erweckt werden.

Ein viele Stunden dauernder Stillstand des Ventrikels wäre zwar durch die Erfahrungen von *A. B. Meyer* erklärlich durch eine stundenlang andauernde Reizung der Hemmungsapparate, aber selbst während der stärksten Erregung der Hemmungsapparate müsste doch immer noch jeder äussere Reiz einzelne Pulse hervorrufen. Wenn in unseren Versuchen selbst die stärksten electrischen Reize wirkungslos sind, so können wir eben nicht mehr an eine Reizwirkung der Hemmungsapparate glauben, sondern haben eine einfache directe Lähmung des Herzmuskels anzunehmen.

Diese nun einmal constatirte muskellähmende Wirkung des Muscarins dürfte aber auch genügen zur Erklärung aller beobachteten Erscheinungen und können wir also jene andere Deutung, die Annahme einer besonderen Reizwirkung der Hemmungsapparate entbehren. Für diese Auffassung einer ausschliesslichen Lähmungswirkung wür-

den in erster Linie sprechen die Erscheinungen, die die quergestreiften Skeletmuskeln zeigen, denn schon nach den Angaben von *Crum Brown* und *Th. Fraser*[1]) entwickelt *Tetramethylammonium* curareartige Wirkungen an den Nervenenden der quergestreiften Muskeln und solche Angabe können wir am Frosch wenigstens für die ganze Reihe dieser Körper bestätigen.

Liegt es nun nicht nahe, ähnlich wie für die Nervenenden der übrigen quergestreiften Muskeln, auch für die nervösen Einrichtungen an dem Herzmuskel principiell gleiche Angriffspunkte zu vermuthen?

In grösseren Dosen wird die Erregbarkeit der Skeletmuskeln erheblich herabgesetzt; dasselbe wird eben auch Geltung finden für den Herzmuskel.

Die von *Schmiedeberg* u. A. beobachteten Erscheinungen am Herzen lassen sich aber alle auch mit dieser Auffassung vereinen. Wenn das Herz für sich stillsteht und nur auf äussere Reize pulsirt, so braucht man daraus keineswegs mit *Schmiedeberg* auf eine ungestörte Erregbarkeit des Herzmuskels zu schliessen, vielmehr ist dies auch mit einer Schwächung der Erregbarkeit des Muskels selber sehr wohl zu verstehen. Nur für den relativ schwachen normalen Reiz wird der Herzmuskel unerregbar werden, während er wieder rhythmische Erregung entwickelt, sobald nur zu den an sich nunmehr ungenügenden vitalen Reizen äussere Reize irgend welcher Art sich summiren.

Ein ähnliches Verhalten finden wir übrigens bei einer ganzen Reihe thatsächlich lähmender Gifte, nur scheint bei den meisten derselben dieses Stadium vor der endgültigen Lähmung ein verhältnissmässig kurzes zu sein.

---

[1]) Vgl. Proceedings of the Royal society of Edinburgh, Bd. 6, S. 556—561, 1869.

So haben wir ganz analoge Erscheinungen beobachtet, als wir durch ein Froschherz Blut leiteten, das mit äusserst geringen Mengen von *Kali acet.* ($^1/_2$ pro mille) versetzt war. Das Herz gerieth nach kurzer Zeit in einen lang dauernden Stillstand; auf äussere Reize aber reagirte namentlich der Kammermuskel noch längere Zeit kräftig. Von den *Kalisalzen* ist nun noch niemals eine Reizwirkung der Hemmungsapparate behauptet worden, die muskellähmende Wirkung dagegen wohl allgemein anerkannt.

*Schmiedeberg* hat zu Gunsten der bisherigen Auffassung ganz besonders den Unterschied betont, der zwischen Muscarin und den eigentlichen lähmenden Substanzen in der Reihenfolge des Stillstandes von Ventrikel und Vorhöfen bestehe. Die Vorhöfe sollen durch Muscarin viel früher stillgestellt werden, als der Ventrikel, während umgekehrt bei lähmenden Agentien stets ein früherer Stillstand des Ventrikels angegeben wird.

*Schmiedeberg* erklärt diesen früheren Stillstand der Vorhöfe durch Muscarin aus einer stärkeren Entwicklung der Hemmungsapparate in den Vorhöfen.

Wir selber konnten bei der Vergiftung mit *Tetramethylammonium* nur die gewöhnliche Reihenfolge, wie sie nach lähmenden Substanzen auftritt, wahrnehmen. Wir konnten aber nur desshalb auf Grund dieses einzigen Unterschiedes uns nicht entschliessen, die Herzwirkung des Muscarins und des Tetramethylammoniums als wesentlich verschieden zu betrachten: Die Analogie der chemischen Structur, sowie die sonst vollkommene Uebereinstimmung aller übrigen physiologischen Wirkungen waren hier gewiss überzeugend genug.

Der Unterschied zwischen der beschriebenen Muscarinwirkung und der von uns beobachteten Tetramethyl-

ammoniumwirkung konnte also kaum ein qualitativer sein, und lag es nahe, hier bloss an bestimmte Differenzen im Gang der Vergiftung zu denken.

Wenn der Stillstand des Herzens durch eine recht grosse Dosis eines lähmenden Giftes möglichst bald erfolgt, so wird der Tonus des Gefässsystems zu solcher Zeit noch ein sehr guter sein und wird dem entsprechend das Herz mit umsomehr Blut angefüllt werden. Nach einer Versuchsreihe von *Luchsinger* und *Ludwig*[1]) vermag aber der dünnwandige Vorhof unter einem bestimmten Drucke nicht mehr zu pulsiren, während der dickmuskelige Ventrikel solchen sehr wohl noch überwindet. Das wäre eine Möglichkeit der Erklärung.

Eine andere wäre die, dass bei rasch eintretender stärkerer Vergiftung die Vorhöfe eben viel früher mit der schädigenden Substanz in Berührung kommen, als der Ventrikel.

Aus diesen beiden Gründen sollte also auch durch lähmende Gifte diese für Muscarin als typisch beschriebene Reihenfolge des Stillstandes zu erzwingen sein. Wir haben desshalb Tetramethylammonium in einigen anderen Versuchen in bedeutend grösserer Dosis gegeben. Der Erfolg war der vorausgesetzte: Der Ventrikel schlug noch zu einer Zeit, wo die Vorhöfe stillgestellt waren.

Nicht anders wirkten Gifte von anerkannt lähmender Wirkung, so die *Kalisalze* und das *Chloral.*

Eine Spritze einer gesättigten Chlorallösung in die Bauchhöhle injicirt, bringt die Vorhöfe sehr bald zum Stillstand, die Kammer schlägt noch längere Zeit.

Injectionen reichlicher Mengen von *Kali acet.* in die Bauchhöhle zeigten uns zu verschiedenen Malen

---

[1]) Pflüger's Archiv Bd. 25, S. 237. 1881.

einen Stillstand der Vorhöfe zu einer Zeit, wo die Kammer noch schlug. In jenem oben erwähnten Durchleitungsversuch war der Druck äusserst niedrig. Gleichwohl füllten sich mit Abnahme der Herzkraft die Vorhöfe prall und hörten auf zu schlagen, während der Ventrikel ab und zu sogar noch kräftig pulsirte.

Somit würde also auch von dieser Seite kein Hinderniss für die Auffassung des Muscarins als eines lähmenden Giftes vorliegen. Wir hätten eben dann nur anzunehmen, dass die Intensität seiner Wirkungen eine sehr kräftige sei, eine Annahme, die im Hinblick auf die sonstigen intensiven physiologischen Reactionen auf Drüsen und glatte Muskeln sicherlich keine Schwierigkeiten bietet.

Eine grosse Bedeutung für die Entscheidung dieser Frage muss endlich der Untersuchung solcher Herzen zukommen, die nach den Angaben der Autoren vollständig ganglienfrei sind.

Nach *Foster* soll das Herz der *Helix pomatia* aller Ganglien ermangeln, hat dagegen *Dogiel* die Existenz solcher Ganglien später behauptet. *Vulpian* hat nun Muscarin auch am Schneckenherzen geprüft und hier sehr bald einen Stillstand wahrgenommen, der durch Atropin wieder gehoben wurde.

Wir haben diese Versuche mit *Benzyltrimethylammonium* sowohl wie mit *Tetramethylammonium* wiederholt. Es trat durch beide ein diastolischer Herzstillstand, ja völlige Unerregbarkeit des Herzens ein; dieselbe liess sich durch Injection von *Tetræthylammoniumjodid* aufheben.

Hätte *Foster* Recht, so würden diese Thatsachen eine Bestätigung sein für unsere Auffassung des Muscarins als eines muskellähmenden Giftes. Würden aber im

Sinne *Dogiel's* endlich mit Sicherheit auch hier Ganglien nachgewiesen, so bliebe die Frage im schlimmsten Falle unentschieden. *Krukenberg*[1]) meint zwar, durch jene Versuche von *Vulpian* sei der Streit zwischen *Foster* und *Dogiel* endlich — offenbar im Sinne der Ganglientheorie — geschlichtet. So lange aber die Wirkungsweise irgend eines Giftes nicht vollkommen eindeutig ist, scheint es uns verfrüht, auf Grund einiger keineswegs zwingender Vergiftungsversuche in histologischen Streitfragen mitsprechen zu wollen.

Ergänzend müssen endlich hier noch hinzutreten Versuche an embryonalen Herzen. Wie sicherlich wohl das Herz vieler niederer Thiere zeitlebens, so ist auch das Herz der höheren Thiere in den ersten Stadien seiner Entwicklung ganglienfrei. Wir haben daher unsere Versuche auch auf die ersten Stadien der Herzentwicklung beim Hühnchen ausgedehnt. Da diese Versuche aber aus Mangel an genügender Zeit noch keinen Abschluss gefunden, so sollen sie später erst mitgetheilt werden.

## III. Ueber den wechselseitigen Antagonismus zwischen Atropin und einigen anderen Muskelgiften zu Muscarin.

Unsere Versuche der vorigen Abschnitte geben uns weiterhin noch ein äusserst günstiges Material zur Beurtheilung der Frage des wechselseitigen Antagonismus.

Während man früher, in den ersten Anfängen empirischer Beobachtung noch willig der Lehre von der gegenseitigen Beeinflussung von Gegengiften huldigte, schien mit immer schärferer Formulirung der Frage, mit strengerer Beurtheilung der Versuche die Anerkennung dieser Lehre immer mehr zu schwinden.

---

[1]) Krukenberg. Vergleichend-physiologische Studien zu Tunis, Mentone und Palermo. 3 Abth., S. 172. 1880.

Ein Haupterforderniss des Beweises ist offenbar der Nachweis, dass die beiden geprüften Gegengifte auch wirklich auf einunddasselbe Organ einwirken.

*Heidenhain*[1]) glaubte an den Speicheldrüsen solche beweisenden Versuche anzustellen, indem er nach der Lähmung der Drüse mit *Atropin* durch *Physostigmin* wieder Secretion hervorrufen konnte. Ganz ähnliche Versuche hat dann *Luchsinger*[2]) an den Schweissdrüsen mit *Atropin* und *Pilocarpin* ausgeführt. Auch er sah, dass an Pfoten, deren Schweissnerven durch Atropin völlig unerregbar geworden, durch grössere Mengen von Pilocarpin wieder reichliche Schweisssecretion hervorzurufen war.

Aber *Rossbach*[3]) leugnete die Beweiskraft solcher Versuche, indem er meinte, dass *Atropin* und *Pilocarpin* in solchen Fällen nicht dasselbe Organ angreifen. Durch Atropin würden zuerst die Nervenenden gelähmt, während durch Pilocarpin später die Drüsen selber gereizt würden.

Um zu ganz sicherer Entscheidung zu kommen, war es also wohl im höchsten Grade wünschenswerth, ein anderes Object für die Beobachtung zu suchen, an dem man schon durch blossen Augenschein die definitive Lähmung der peripheren Apparate wahrnehmen konnte.

In unseren Versuchen war schliesslich das Herz durch die Reihe der Muscarine in völlige Lähmung versetzt, und ver-

---

[1]) Heidenhain. Pflüger's Archiv für d. ges. Physiol. Bd. V, Seite 309; Bd. IX, S. 335.

[2]) Luchsinger. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XV, S. 482—483.

[3]) Rossbach. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXI, S. 1—28.

blieb selbst auf die stärksten electrischen und mechanischen Reize in völliger Ruhe. So mussten doch wohl die letzten, überhaupt reizbaren Elemente des Herzens, die Muskelfasern selber, gelähmt sein. *Stets aber haben wir solche Herzen durch Aufträufeln einer genügenden Atropinmenge wieder zu gutem, stundenlang andauerndem Schlage bringen können.*

Die Herzen waren lange Zeit stillgestellt, das Blut hatte sich gesenkt und man sah die Blutkörperchen am Boden des Herzens: sie sahen dunkel, asphyctisch aus. Man konnte hier wohl daran denken, dass auch die Erstickung des Gewebes einen Beitrag zur definitiven Lähmung gegeben hätte. Es war also wichtig, dass wir bei der Wiederbelebung in keiner Weise die Respirationsbedingungen des Herzens änderten. Wir haben daher das Herz namentlich in vollkommen gleicher Lage gelassen, wie zuvor. Um möglichst wenig daran zu ändern, haben wir schliesslich vorgezogen, Atropin in Substanz auf irgend eine Stelle der Vorhöfe zu appliciren. Gleichwohl trat hier immer sehr bald (5—10 M.) eine sehr gute Wiederbelebung des Herzens ein.

Sollte man etwa daran denken, dass durch die *Erstickung* die Muskeln nur enorm geschwächt worden seien und erst unter dem Einflusse der immer noch gereizten Hemmungsnerven deren Erregbarkeit gegen äussere Reize gänzlich sistirt worden sei?

Ein solcher Einwand wäre allerdings gezwungen genug, er wird aber vollends unmöglich, wenn wir uns der Versuche von *Harnack*[1]) erinnern, der erst vor Kurzem noch nachgewiesen, dass Vagus- und Sinusreizung an erstickenden Herzen schon lange vor der motorischen Lähmung versagen.

---

[1]) Harnack u. Hafemann. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XVII. 145—189. 1883.

Ferner haben wir in Versuchen mit einfacher Durchleitung des Herzens mit Muscarinblut ebenfalls eine Lähmung des Herzmuskels bekommen, unter Bedingungen, wo an eine Erstickung doch wohl nicht zu denken ist.[1])

Fassen wir dies Alles kurz zusammen, so gelangen wir zu dem Resultat, dass der Herzmuskel selber durch die Gruppe der Muscarine unerregbar wird, durch Atropin aber die Erregbarkeit desselben wiederkehrt.

Damit stellen wir uns gegen die herrschende Meinung, aber in vollkommene Uebereinstimmung zu *Gaskell.*[2])

Diese hiemit ganz sicher gestellten Beziehungen des Atropins zum Herzmuskel konnten wir übrigens noch in anderen, vielleicht noch einfacheren Versuchen zeigen.

Wir haben Fröschen das Herz blossgelegt und ihnen muskellähmende Gifte in die Bauchhöhle gespritzt (Kali acet., Chloral, u. A.). Es trat nach kurzer Zeit die characteristische Peristaltik der Kammer auf, die *Luchsinger*[3]) von einer geringeren Erregbarkeit des Herzmuskels ableitet.

Spritzt man nun solchem Frosche etwas Atropin in die Bauchhöhle, so verschwindet diese Peristaltik bald und stellt sich der einheitliche Schlag der Kammer wieder ein.

Nach solchen Erfolgen lag es nahe, auch die antagonistischen Wirkungen anderer Stoffe zu prüfen.

Durch unablässige Forschungen ist *Ladenburg* die Erkenntniss der Structur des *Atropins* gelungen. Nach

---

[1]) Vgl. die später folgenden Coffeinversuche.

[2]) Vgl. Gaskell, Journal of physiol., IV. 111—116. 1883.

[3]) Vgl. Willy Neumann. Dissertation 1883, Bern.

*Eckhard* besitzt der eine Constituent des Atropins, das *Tropin* noch schwache atropinartige Wirkungen. Aus dem *Tropin* konnte *Ladenburg* durch Wasserentziehung das *Tropidin* darstellen.

Durch die Güte des Herrn Prof. *Ladenburg* in Kiel wurde uns eine kleine Menge reinen *Tropidins* zur Verfügung gestellt. Da das Tropidin wohl den wesentlichsten Kern des Atropinmoleküls darstellt, so mussten physiologische Versuche entscheiden, ob dieser Gruppe auch die wesentlichen Wirkungen des Atropins zukämen.

Einige Versuche, die wir in dieser Weise anstellten, gaben in der That auch für das Tropidin ähnliche Ergebnisse.

Wir hatten die Froschherzen mit Muscarin zur völligen Lähmung gebracht und dann circa $^1/_2$ Tropfen *Tropidin* mit Salzwasser in die Bauchhöhle gespritzt. Es zeigte sich in allen Versuchen ziemlich bald eine Wiederbelebung des Herzens.

Das Tropidin stellt nun aber ein substituirtes *Pyridin* vor; es mussten also auch Versuche mit diesem Körper angestellt werden. Die wenigen Experimente, die wir damit machten, ergaben aber ein völlig negatives Resultat.

Neben solchen chemischen Gesichtspunkten mussten uns in der Auswahl der wiederbelebenden Stoffe zweifellos auch physiologische Rücksichten leiten.

Wir mussten namentlich an solche Stoffe denken, die nach anderweitigen Untersuchungen schon als den Stoffwechsel der Muskelsubstanz erhöhende Gifte bekannt sind.

In dem *Coffein* kennen wir ein mächtiges, den Stoffwechsel beschleunigendes Muskelgift.

Schon die Untersuchungen von *Voit* haben Beziehungen des Coffeins zur Muskelsubstanz dargethan; diese wurden durch *Schmiedeberg* bestätigt, und haben wir selbst vor Kurzem erst die entsprechenden Erscheinungen an den Skeletmuskeln bei Anlass einer anderen in *Luchsinger*'s [1]) Laboratorium ausgeführten Untersuchung beständig vor Augen gehabt.

Neben den hiebei beobachteten starremachenden Wirkungen grosser Dosen hat erst vor Kurzem *Kobert* in *Schmiedeberg*'s Laboratorium auch eine die Erregbarkeit steigernde Wirkung kleinerer Dosen dargethan.

Diese mehrfachen Beziehungen des Coffeins zu der Muskelsubstanz mussten zu neuen Versuchen über den Antagonismus zwischen Muscarin und Coffein einladen.

In einer ersten Versuchsreihe suchten wir durch irgend ein muskellähmendes Gift (Kalisalze, Chloral) die bekannte Peristaltik der Kammer einzuleiten und injicirten dann 0,01 Coffein in die Bauchhöhle. Nach kurzer Zeit verschwindet die Peristaltik und tritt ein einheitlicher Herzschlag wieder auf.

Die Peristaltik war offenbar bedingt durch ein Mattwerden der einzelnen Muskelzellen, die ihre Erregung einander zu langsam zuleiteten.

Wenn also die Peristaltik durch Coffein wieder schwindet, so muss durch dasselbe auch die Erregbarkeit des Herzmuskels wieder gesteigert worden sein.

In einer zweiten Versuchsreihe leiteten wir durch Injection von *Tetramethylammonium* einen Stillstand des Herzens ein; dasselbe pulsirte aber noch auf äussere Reize. Nun injicirten wir 0,01 Coffein: Es traten nach kürzester Zeit wieder kräftige Pulse auf.

---

[1]) Vgl. Willy Neumann's Dissertation. 1883.

In einer dritten Versuchsreihe haben wir durch irgend eines der Muscarine das Herz in völlige Unerregbarkeit gebracht. Zeigten weder Vorhöfe, noch Kammer selbst auf stärkste electrische Ströme eine Zuckung, so liessen wir dann erst das Coffein wirken.

Wir injicirten zuerst das Coffein in wässeriger 1 % Lösung in die Bauchhöhle, fanden aber später ein anscheinend gröberes Verfahren zweckmässiger: Wir legten einfach Coffein in Krystallen auf die Vorhöfe auf. Dies Verfahren hat den Vortheil, die respiratorischen Bedingungen in keiner Weise zu ändern (vgl. oben S. 28.)

Sehr bald beginnen Bewegungen in den Vorhöfen; zuerst ganz partiell nur da, wo die Coffeinkrystalle liegen; nach mehr weniger langer Dauer (circa 15—20 M.) beginnt in der grossen Mehrzahl der Fälle auch der Ventrikel zuerst peristaltisch, dann einheitlich und kräftig zu pulsiren.

Dies dauert ungefähr eine Stunde, bis endlich das Herz im Zustande stärkster Schrumpfung des Ventrikels nach Art der gewöhnlichen Coffeinvergiftung stirbt.

Die angegebenen Versuche gelingen am Besten mit dem leider erst zuletzt erhaltenen *Aldehydtrimethylammonium*, aber auch mit dem von *Kahlbaum* bezogenen *Tetramethylammonium* erhielten wir oft genug ganz günstige Resultate.

Endlich haben wir einer letzten Versuchsreihe zu erwähnen. Diese bietet wohl noch den wesentlichsten Vortheil, die nebenhergehende Erstickung möglichst zu vermeiden.

Wir leiteten entweder durch das ganze Herz oder durch den sogenannten Herzstumpf, oder selbst nur durch die ganglienfreie Herzspitze das mit 2—3 % *Tetramethylammo-*

*nium* versetzte Blut durch, bis eine völlige Unerregbarkeit eintrat, dann liessen wir gleiches Blut mit gleichviel lähmender Substanz, aber mit einer kleinen Zugabe von Coffein (2 ‰) nachfliessen.[1]) In mehrfachen solcher Versuche haben wir auch hier eine gute Wiederbelebung gesehen; doch scheiterten viele dieser Versuche an dem eigenthümlichen Umstande, dass der Ventrikel kurz vor der definitiven Lähmung durch geringfügige Reize (leiser Druck an den zuführenden Schläuchen[2]) in einen Zustand stärkster systolischer Schrumpfung trat, womit natürlich der weitere Versuch abgebrochen war.

Da diese letzteren Ereignisse sich gerade am Schlusse des Wintersemesters ereigneten, so dürfte dies mit dem zu solcher Jahreszeit notorisch schlechteren Ernährungszustand der Frösche zusammenhängen.

Nach allen diesen Ergebnissen werden wir also auch das *Coffein* ganz so, wie das *Atropin*, als einen wahren Antagonisten des *Muscarins* zu betrachten haben, denn es gelingt eben auch durch *Coffein* eine gute Wiederbelebung des durch *Muscarin* vollständig gelähmten Herzens.

Noch war die Frage zu stellen, ob das Muscarin an coffeinisirten Herzen überhaupt noch wirksam sei.

---

[1]) Das Blut, das wir in diesen und späteren Versuchen brauchten, entnahmen wir Kaninchen. Um möglichst reichliche Mengen zu erhalten, leiteten wir vor und während der Verblutung durch die Carotis Salzwasser in die Jugularis ein. So wird das Blut fast völlig ausgespühlt und fliesst schliesslich kaum gefärbtes Wasser aus der Carotis ab, während das Thier noch einige Athemzüge macht und das Herz noch schlägt. Wir gewannen auf diese Weise ca. 200 ccm verdünnten Blutes, dem wir noch etwa 300 ccm Salzwasser zufügten.

[2]) Vgl. hierüber die seither von *Biedermann* (Wiener acad. Sitzungsberichte LXXXIX 1884) am Schneckenherzen gefundenen analogen Verhältnisse.

Wir haben zwei gleich grosse Frösche gefenstert; dem einen 0,01 Coffein gegeben, beiden hernach eine genügende Dosis Tetramethylammonium (0,3 gr.). Stets tritt in beiden Fällen Stillstand ein, bei dem Coffeinherzen allerdings erheblich viel später, als bei dem normalen.

Es wird also eine gewisse Menge des belebenden Giftes noch von dem lähmenden Gifte besiegt.

Auch für das Atropin ist Aehnliches bekannt. Es wird Sache weiterer Versuche sein, festzustellen, ob auch bei vorher coffeinisirten Muscarinherzen grössere Dosen von Coffein Wiederbelebung einleiten können.

Ein weiteres in charakteristischer Weise wirksames Muskelgift ist das *Veratrin.*

Die enorme Steigerung der Muskelerregbarkeit, sowie des Muskelstoffwechsels durch dasselbe ist allgemein bekannt. Man vergleiche die Untersuchungen von *Bezold* und *Fick.*

In einigen, leider nur wenigen Versuchen haben wir auch dieses Mittel geprüft.

Es wurde mit Tetramethylammonium versetztes Blut durch das ganze Herz geleitet, bis die Lähmung eintrat, dann dasselbe Blut mit gleicher Schädlichkeit, aber noch mit Zugabe einer Spur Veratrin nachgeschickt. Es zeigte sich eine ganze Reihe kräftiger Pulse und schliesslich Veratrintod in ausgesprochen systolischer Schrumpfung.

Eine weitere Untersuchung dieser Verhältnisse, eine Berücksichtigung einiger anderer charakteristischer Muskelgifte, wie *Helleborin*, *Physostigmin*, *Teträthylammonium*, *Guanidin* wird Sache weiterer Versuche sein. [1])

---

[1]) Diese Versuche werden jetzt im Laboratorium von Prof. Luchsinger weitergeführt.

Die Deutung all' dieser Erscheinungen hat schon *Luchsinger* [1]) bei seinen damaligen Versuchen an den Schweissdrüsen wohl in ausreichender Weise gegeben. Wir können uns denken, dass das lebendige Protoplasma mit irgend einem lähmenden Gifte eine chemische Verbindung eingeht, welche den unerregbaren Zustand vorstellt; dass dann andere Gifte, die stärkere Affinität zum Protoplasma haben, im Stande sind, dieses lähmende Gift aus der unerregbaren Verbindung auszutreiben und so einen erregbaren Zustand wieder herzustellen — eine Anschauung, der — wie es scheint — ohne *Luchsinger*'s Darstellung zu kennen, in jüngster Zeit noch *Löwit* [2]) und *Ringer* [3]) beigetreten sind.

## IV. Die Lehre von den Zwischenapparaten.

Unsere durch die bisherigen Versuche gewonnene Auffassung der Wirkungsweise des Muscarins schafft denn auch eine Schwierigkeit, die sich *Luchsinger*'s Auffassung der Zwischenapparate entgegenstellte, glücklich aus dem Wege.

*Schmiedeberg* hatte das Muscarin auch bei nicotinisirten Fröschen wirksam gesehen. Das Nicotin lähmt aber die hemmenden Fasern des Vagus. Wenn also das Muscarin, nach *Schmiedeberg*, den Hemmungsapparat reizt, so muss eben vorher das Nicotin nicht den ganzen Hemmungsapparat gelähmt haben, sondern nur jenen Abschnitt, der die Vagusfasern einmünden lässt, die sog. Zwischenapparate.

---

[1]) *Luchsinger*, Pflüger's Archiv XV. 491, 1877.
[2]) *Löwit*, ebenda XXVIII. 340, 1882.
[3]) *Ringer & Morshead*, Journal of Physiol. II. 251, 1880

Ueber diese Angelegenheit gaben die Versuche von *Petri* noch keineswegs befriedigenden Aufschluss, können wir dagegen jetzt, gestützt auf Versuche, die wir an nicotinisirten Fröschen mit *Tetramethylammonium* machten, uns den Angaben von *Schmiedeberg* anschliessen.

Die Deutung, die wir der Muscarinwirkung geben, umgeht jedoch gleichwohl jede Annahme von Zwischenapparaten. Es wird dann eben einfach durch das Nicotin der Hemmungsapparat gelähmt, durch das Muscarin der Herzmuskel.

*A. B. Meyer*, sowie *Schmiedeberg* hatten selbst nach starker Vergiftung mit Nicotin, wenn der Vagus schon längst gelähmt war, den Venensinus noch wirksam gesehen.

Diese Angabe bildet jetzt die einzige Stütze für die Lehre von den Zwischenapparaten.

Schon *Petri* hatte hier widersprochen, aber es war der Einwand denkbar, dass schliesslich der Venensinus aus anderen Gründen (durch Erstickung[1]) z. B.) seine Wirksamkeit verloren hätte.

Es waren hier neue Versuche nöthig. Diese sollten vor Allem jede Dyspnoe des Gewebes ausschliessen.

Wir banden in die Vena Cava von Fröschen ein Glasrohr ein, das durch einen T-Hahn mit zwei Glaskugeln communicirte. Das eine Gefäss enthielt normales verdünntes Kaninchenblut, das andere Gefäss war mit 1 Tropfen Nicotin zu 100 cm. versetzt.

Der Druck, unter dem die Flüssigkeit das Herz durchströmte, blieb natürlich stets gleich, gewöhnlich etwa 2—4 cm.

---

[1]) *Harnack* und *Hafemann*. Archiv für exp. Pathologie u. Pharmacologie. Bd. XVII, S. 145—189. 1883.

Zu Beginn wurden die Nn. Vagi und der Venensinus geprüft, dann fliesst normales Blut; die Reizbarkeit von Vagus und Sinus bleibt erhalten. Nun wird durch Drehen des Hahnes das Nicotinblut zugeleitet. Zuerst versagt die Wirkung des Vagus, aber sehr bald vermag auch die Reizung des Venensinus das Herz nicht mehr in Stillstand zu bringen; ja geräth im Gegentheil das Herz unter dem Einflusse des electrischen Stromes jetzt in äusserst frequent sich folgende Pulsationen.

Erst zu Ende der Reizung kann dann ein mehr oder weniger lange dauernder Stillstand eintreten. Leiten wir endlich wieder normales Blut zu, so kehrt unter Umständen, offenbar wenn die Vergiftung nicht zu lange eingewirkt hat, die Hemmungswirkung wieder.

Also hat *Schmiedeberg* offenbar nur das erste Stadium der Nicotinwirkung gesehen, denn unsere Versuche zeigen wohl klar genug, dass nicht nur der Vagus, sondern in gleicher Weise auch der Venensinus durch Nicotin ihre hemmende Kraft verlieren. Es wirkt also wohl auch das Nicotin auf die letzten Enden der hemmenden Fasern. Diese Enden aber denken wir uns als einen einheitlichen Apparat. Dass die Vaguswirkung früher schwindet, als die Sinuswirkung, kann nicht überraschen, da directe Reizung eines in Lähmung verfallenden Apparates immer später, als indirecte, versagt. Zudem haben schon *Tschirjew* und *Petri* auch für das Atropin ein genau gleiches Verfahren dargethan.

## V. Von den Beziehungen der bewegenden und hemmenden Apparate des Herzens zu einigen lähmenden Giften.

*Ludwig* und *Luchsinger*[1]) hatten die Wirksamkeit des Nn. Vagus unter verschiedenen Temperaturen geprüft. Sie fanden, dass in der Nähe der Wärmelähmung der Vagus bedeutend wirksamer sei, als normal.

Es war von Interesse, in dieser Richtung auch die Wirkungen anderer lähmender Agentien zu untersuchen.

So wurden von *Petri* die *Kalisalze*, von *Socoloff* eine Reihe anderer Gifte untersucht. In Vorversuchen waren subcutane Injectionen angewendet; in mehrfachen späteren Versuchen aber auch Durchleitungen.

Da *Ludwig* und *Luchsinger*, entgegen den Behauptungen von *Schiff*, den Vagus auch nach langdauernder Durchspülung des Herzens mit Salzwasser noch gut wirksam fanden, so empfahl Prof. *Luchsinger* auch für die folgenden Versuche von *Petri* und *Socoloff* die Anwendung von Salzwasser. Dasselbe wurde unter möglichst niedrigem Drucke durchgeleitet. Zuerst wurde die Wirksamkeit des Vagus bei normalem Salzwasser geprüft, dann die gleiche Reizung nach dem Einflusse des vergifteten Salzwassers wiederholt.

Es hatte sich dabei gezeigt, dass die Vagi durch eine Reihe von Giften an Wirksamkeit erheblich einbüssen.

Vor Kurzem hat *Harnack* energischen Widerspruch erhoben. Er ersetzte das Salzwasser durch Blut und untersuchte speziell den Einfluss des Kupfers. Er fand hierbei aber die Vagi unter Kupfereinfluss mindestens noch so gut wirksam, wie zuvor.

---

[1]) *Ludwig* u. *Luchsinger*, Pflüger's Archiv XXV. 217, 1881.

Eine Wiederholung der Versuche mit einigen anderen Giften schien angezeigt.

Wir haben so *Kali aceticum*, *oxalsaures Natron* und *Chloral* geprüft. Es wurde die Reizbarkeit der Nn. Vagi bei normalem Blute geprüft und der Rollenabstand aufgesucht, bei dem überhaupt noch Wirkungen auftraten. Dann wurde nach einer längeren Reizpause das Giftblut zugeleitet und, sowie eine deutliche Schwächung des Herzens zu beobachten war, die nochmalige Reizung des Vagus vorgenommen. Es trat ein guter Stillstand ein und derselbe war nicht etwa durch einfache Lähmung bedingt, denn stets kamen nach mehr weniger langer Ruhe die Pulse wieder.

So sind denn die früher von *Petri* und *Socoloff* nur mit Salzwasserdurchspülung unternommenen Versuche durch unsere neuen Versuche mit Blutdurchspülung zu berichtigen und stehen wir nunmehr auch nicht an, die Kupferversuche von *Harnack*, die wir selber nicht wiederholten, gleichwohl anzuerkennen.

Was für ein Umstand aber diesen Unterschied zwischen der Blut- und Salzdiät bewirkte, vermögen wir nicht zu sagen.

*Harnack* macht den Vorwurf, es seien in jenen Versuchen die Herzen einfach erstickt worden. Dies wäre wohl begründet für jene Versuche, in denen ausschliesslich subcutane Injectionen angewandt waren; es fällt dieser Einwand aber wohl dahin bei den Durchleitungsversuchen. Immerhin werden in Fällen, wo Salz- und Blutdurchleitungen verschiedene Resultate geben, die letzteren das grössere physiologische Interesse verdienen und sind wir desshalb auf weitere Einzelheiten für jetzt nicht eingetreten.

---

Durch eine Menge von Einflüssen finden wir die Nn. Vagi unwirksam. Stets zu betonen sind zwei Möglichkeiten: entweder sind wirklich die letzten Enden der Hemmungsnerven gelähmt, oder es sind die motorischen Elemente des Herzens in derartig mächtiger Erregung, dass selbst die kräftigsten Reize der Hemmungsnerven keine Ruhe mehr gebieten können.

Als physiologische Momente der letzteren Möglichkeit hat *Luchsinger*[1]) auf hohen intracardialen Druck, sowie auf mässige Erwärmung aufmerksam gemacht.

Unter den toxischen Agentien hat *Harnack*[2]) eine ganze Reihe von Substanzen ähnlicher Wirkung kennen gelernt und *Physostigmin* als Typus hingestellt. *Harnack* hatte unter dem Einflusse des Physostigmins den Vagus unwirksam gesehen. Er applicirte dann *weinsaures Kupferoxydnatron* und fand den Vagus wieder wirksam.

Es waren also durch das *Physostigmin* die Vagusenden nicht gelähmt, es war vielmehr der Herzmuskel kräftig erregt. So war es verständlich, dass unter dem Einflusse einer muskellähmenden Substanz diese kräftige Erregung wieder nachliess und so auch der Vagus seine Herrschaft über den ruhiger gewordenen Muskel wieder gewann.

Wir haben in früher erörterten Versuchen in dem *Coffein* eine Substanz kennen gelernt, welche den Stoffwechsel der Muskeln erheblich beschleunigt und speziell die Erregbarkeit des Herzmuskels ausserordentlich steigert. In gelegentlichen Versuchen sahen wir auch bald, dass bei coffeinisirten Fröschen jede Vagus- und Sinusreizung un-

---

[1]) *Luchsinger* und *Ludwig*, Pflügers Archiv XXV. 235, 1881.

[2]) *Harnack* und *Witkowski*. Pharmacol. Untersuchungen über Physostigmin und Calabarin. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol., Bd. V, S. 421. 1876.

wirksam wird und hegten sofort die Vermuthung, dass auch das Coffein nur durch eine Reizung des Herzmuskels diese Wirkung ausübt.

Nachdem wir uns in mehrfachen Versuchen überzeugt hatten, dass der Vagus unter dem Einflusse der *Kalisalze* seine Wirksamkeit keineswegs einbüsst, ja im Gegentheil eher noch wirksamer wird, dachten wir durch eine Combination *Coffein-Kali* die Sache zu entscheiden, indem dann wohl durch das Kali die Coffeinerregung des Herzmuskels zu mildern wäre.

Um den Versuch auf möglichst einfache Bedingungen zu reduciren, benutzten wir die Durchleitung.

Versuch: Rana temporaria. Central-Nervensystem zerstört. Vagi präparirt. In die Vena Cava eine Canüle eingebunden; dieselbe communicirt durch einen T-Hahn mit zwei Blutflaschen. In der einen ist verdünntes Kaninchenblut mit 2 ‰ *Coffein*, in der anderen dasselbe Blut mit gleichviel *Coffein*, aber einer weiteren Zugabe von *2* ‰ *Kali acet.* Der Druck in beiden Flaschen ist gleich. Das Niveau circa 3—4 cm. über dem Herzen. Vor Beginn der Durchleitung werden die Vagi geprüft: sie sind gut wirksam. Nun wird Coffeinblut durchgeleitet. Die Herzbewegungen werden nach wenigen Minuten energischer und kräftiger. Es werden die Vagi gereizt; mit den stärksten Strömen tritt kaum eine geringe Verlangsamung ein. Nach einer genügenden Reizpause (circa 4—5 Minuten) wird nun *Kali-Coffein-Blut* zugeleitet. Nach Kurzem wird der Herzschlag langsamer und weniger energisch, das Herz füllt sich besser. Es werden die Vagi wieder gereizt: jetzt tritt auf starke Ströme stets wieder ein Stillstand ein. Dieser ist nicht etwa ein Lähmungsstillstand, denn bald nach dem Aufhören der Vagusreizung beginnen die Pulsationen wieder.

Durch solches Versuchsverfahren ist also deutlich nachgewiesen, dass das *Coffein* die Vagusenden selber nicht lähmt, denn dann würden sie doch nicht besser werden durch die spätere Zugabe von Kalisalzen. Wenn das Coffein also die Vagusreizung unwirksam macht, so kann es eben nur daran liegen, dass das Coffein den Herzmuskel energisch reizt, wird dann aber die Wiederkehr der Vaguswirkung unter dem Einflusse der muskellähmenden Kalisalze erklärlich.

Wie mit dem Kali, versuchten wir auch mit oxalsaurem Natron und Chloral gleiche Versuche anzustellen. War aber durch Coffein-Blut die Vaguswirkung verschwunden, so kam sie unter dem Einflusse dieser Agentien nicht wieder. Es setzen wohl diese Stoffe ebenfalls die Erregbarkeit des Herzmuskels herab; weil aber die Wirksamkeit des Vagus unter ihrem Einflusse nicht wiederkommt, so scheinen sie im Gegensatz zum Kali nicht nur die Muskeln, sondern auch noch nervöse Vorrichtungen zu lähmen.

Doch verzichten wir auf weitere Schlüsse und wird es Sache weiterer Versuche sein, erst reicheres Material herbeizuschaffen.

* * *

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Luchsinger*, meinen wärmsten Dank auszusprechen für die Bereitwilligkeit, mit der er den Plan dieser Arbeit entwarf, sowie für die anregende, stets bereitwillige Theilnahme in der Ausführung derselben.

## Nachschrift.

Unmittelbar vor Beginn, sowie während des Druckes dieser Arbeit erschienen rasch hintereinander in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft zwei Mittheilungen von *Brieger* über das *Neurin.*

*Brieger* findet, dass die giftigen Wirkungen des Neurins bei längerem Stehen immer mehr zunehmen, gleichzeitig findet er in solchen älteren Lösungen eine neue Trimethylammoniumbase — das Vinyltrimethylammoniumoxydhydrat.

$$N \begin{cases} \equiv CH_3)_3 \\ -C_2H_3 \\ -OH \end{cases}$$

Die Wirkungen dieses Körpers aber sind vollkommen identisch mit jenen des Muscarins. Während in dieser ersten *Mittheilung Brieger* das ächte Neurin — noch übereinstimmend mit den Angaben von *Schmiedeberg* und *Harnack* über das damit identische *Amanitin* — für vollkommen ungiftig erklärte, bringt er in seiner zweiten Arbeit die Nachricht, dass auch ganz reines *Neurin* $N \begin{cases} \equiv CH_3)_3 \\ -C_2H_4 \\ -OH \end{cases} OH$ ebenfalls giftig wirke. Qualitativ herrsche in der That auch hier völlige Uebereinstimmung mit Muscarin, nur die Intensität der Wirkung sei erheblich schwächer.

Mit grosser Freude können wir so eine weitere Vermehrung der Zahl der muscarinartig wirkenden Trimethylammoniumbasen konstatiren, es gewinnt das von *Luchsinger* proclamirte, durch unsere Arbeit noch mehr gestützte allgemeine Gesetz einer gleichartigen Wirkung aller Trimethylammoniumbasen nur noch grösseres Gewicht.