

XII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität von
Michigan in Ann Arbor U. S. A.

Ueber die Wirkung des Sparteins.

Von

Arthur R. Cushny und S. A. Matthews.

Obwohl das Spartein, das Alkaloid des Besengginsters, schon seit 40 Jahren bekannt und wiederholt der pharmakologischen Untersuchung unterzogen worden ist, stehen doch in der Literatur so viele widersprechende Angaben darüber, dass es uns wünschenswerth erschien, es nochmals gründlich durchzuarbeiten.

Ausser zwei orientirenden Versuchen von Mitchell und Schroff sind keine mit reinem Spartein ausgeführte Versuche in der Literatur zu finden, bis Fick ¹⁾ seine Arbeit aus dem pharmakologischen Institut zu Strassburg im Jahre 1873 veröffentlichte. Nach ihm soll das Spartein in seiner Wirkung dem Coniin sehr nahe stehen, was später von de Rymon ²⁾ im Allgemeinen bestätigt wurde, obschon dieser in einigen Einzelheiten von der Beschreibung von Fick abweicht. Im Jahre 1886 wurde die Aufmerksamkeit der praktischen Aerzte auf das Spartein gelenkt durch die Veröffentlichungen von Laborde und Legris ³⁾ und besonders die von Sée ⁴⁾, die es als einen Ersatz der Digitalis priesen. Diesen Publicationen folgte eine ganze Reihe von Arbeiten von Garand ⁵⁾, Griffé ⁶⁾, Langgaard ⁷⁾, Masius ⁸⁾,

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. I. S. 397.

2) Thèse. Paris 1880.

3) Archives de Physiologie norm. et path. 1886.

4) Comptes rend. de l'Académie des Sciences 1885.

5) Thèse. Paris 1886.

6) Thèse. Nancy 1886.

7) Therap. Monatsh. 1887.

8) Bull. de l'Académie Roy. de méd. de Belg. 1887.

Gluzinski¹⁾ und Pawłow²⁾, von denen einige die Befunde von Laborde und Legris bestätigen, während andere ganz entgegengesetzte Ansichten aufrecht erhalten. Die Meinungen dieser Autoren über die pharmakologische Wirkung des Sparteins gehen aber nicht mehr aus einander, als die Meinungen der Kliniker über seinen therapeutischen Werth. Im Allgemeinen aber ist das Mittel ziemlich ausser Gebrauch gekommen, obschon man ihm noch hier und da eine digitalinartige Wirkung zuschreibt. Als wir unsere Untersuchungen schon begonnen hatten, erschien noch eine experimentelle Arbeit von Cerna³⁾, der nochmals die digitalinähnlichen Erscheinungen bei Sparteinvergiftung hervorhebt.

Obschon das Hauptinteresse für das Spartein in der angeblichen Wirkung auf den Kreislauf liegt, haben wir es doch für nöthig gehalten, zuerst die allgemeine Wirkung des Mittels in einer Reihe von Versuchen an Fröschen, Kaninchen und Katzen festzustellen. Wir haben in allen Versuchen das auf seine Reinheit geprüfte schwefelsaure Salz angewandt.

Wirkung des Sparteins an Fröschen.

Unsere Versuche wurden an Wasserfröschen und Ochsenfröschen (*R. pipiens*) angestellt. Die Wirkung auf diese zwei Froscharten zeigte keine bemerkenswerthen Unterschiede. — Gleich nach der Injection von 3—5 mg Sparteinsulfat in die Bauchlymphsäcke fängt der Frosch an lebhaft umherzuspringen, was auf eine local reizende Wirkung des Salzes hindeutet. Dieser Aufregung folgt bald ein Stadium, in welchem der Frosch ungewöhnlich still sitzt, obschon er noch bei Kneifen wegspringt. Die Sprünge sind jedoch kurz, und das Thier scheint leicht zu ermüden. Bald hüpfet es nicht mehr, sondern kriecht nur, und jetzt kann man eine deutliche Schwäche besonders in den Hinterbeinen constatiren, indem das Thier dieselben nur langsam und schwierig nachzieht.

Bei jeder Bewegung zeigt sich nun ein starkes Zittern der Muskeln, die das Thier nur unregelmässig und langsam zur vollen Contraction bringen kann. Der Frosch sitzt mit dem Kopfe etwas gesenkt, macht nur selten Bewegungen, solange er nicht gestört wird. Bald hört die Athmung auf, das Thier macht nur schwache Zuckungen, wenn man es auf den Rücken legt, und später hören diese auch

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXIV. 1889.

2) Diss. St. Petersburg 1888. Aus den therap. Monatsh. 1888. S. 517 citirt.

3) American Medico-surgical Bulletin 1894.

auf. Wenn man jetzt das Rückenmark mit dem unterbrochenen Strome reizt, werden die Beine wie beim normalen Frosche ausgestreckt, fallen aber bei fortgesetztem Reize nach 1—2 Secunden schlaff herab, während beim normalen Frosche die tetanische Contraction viele Secunden anhalten kann. Bald sind bei Rückenmarksreizung nur momentane Zuckungen zu erhalten, und die Beine sind dann ganz schlaff und bewegungslos. Bei wiederholtem kurzem Reizen des Rückenmarks werden die Beine drei-, viermal aufgeworfen, dann aber tritt keine Zuckung mehr ein, bis das Thier durch Ruhe sich erholt hat. Bei directer Muskelreizung kann dagegen noch die normale tetanische Contraction erzeugt werden.

Der Herzschlag ist schwach und verlangsamt.

Wenn das Thier jetzt vor dem Eintrocknen geschützt wird, so erholt es sich langsam, indem dieselben Erscheinungen in umgekehrter Reihenfolge auftreten. Der durch Bewegungen erzeugte Tremor zeigt sich besonders stark während der Erholung.

Waren 15—20 mg injicirt, so wurden dieselben Erscheinungen beobachtet; in vielen Fällen aber haben wir keine Bewegungen durch Rückenmarksreizung erzeugen können, während die Muskeln bei directem Reize sich noch normal contrahirten.

Versuch I. *Rana esculenta*, mittlerer Grösse.

3 h. 35 m. 5 mg Sparteinsulfat in wässriger Lösung in den Bauchlymphsack eingespritzt. Gleich darauf heftige Aufregung. Der Frosch hüpfet umher und versucht aus dem Glase zu entfliehen.

3 h. 40 m. Das Thier sitzt ruhig. Athmung normal.

3 h. 45 m. Der Kopf ist etwas gegen den Tisch gesenkt. Einige schwache spontane Bewegungen. Kneifen verursacht nur sehr kurze ungeschickte Sprünge, und die Hinterbeine werden nur schwierig angezogen. Häufig kann man dabei einen deutlichen Tremor beobachten. Der Frosch athmet nur gelegentlich.

4 h. Keine Respiration. Das Thier erträgt die Rückenlage ohne Widerstreben. Wenn das Rückenmark gereizt wird, werden die Beine ausgestreckt, erschlaffen aber gleich wieder. Kneifen erzeugt Zuckung der Hinterbeine, die nicht vollständig angezogen werden können.

4 h. 20 m. Kneifen erzeugt noch eine Zuckung, die aber ausbleibt, wenn wiederholt gereizt wird.

4 h. 30 m. Kneifen erzeugt keine Bewegung mehr. Rückenmarksreizung wird von einer Zuckung gefolgt, die nach jeder Reizung schwächer wird und nach der vierten ausbleibt. Die Muskeln reagiren bei directer Reizung mit normalem Tetanus.

4 h. 45 m. Derselbe Zustand.

Am nächsten Morgen 9 h. Der Frosch erträgt nicht mehr die Rückenlage. Beim Kneifen hüpfet er schwach, macht aber keine spontanen Be-

wegungen und scheint durch wiederholte Reizung leicht zu ermüden. Athmung normal.

5 h. Nachmittags. Derselbe Zustand.

Am nächsten Tage normal.

Diese Versuche scheinen eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen anzudeuten. Um dies sicherzustellen, führten wir wiederholt den bekannten Versuch aus, in welchem eine Ligatur um die Arteria iliaca des einen Beines angelegt wird. In diesen Versuchen fanden wir, dass die Muskeln des unterbundenen Beines bei Rückenmarksreizung noch normal reagierten, nachdem an dem nicht unterbundenen Beine schon eine sehr deutliche Wirkung des Giftes eingetreten war. Diese Versuche zeigten auch, dass die Wirkung auf die Nervenendigungen eine directe ist und nicht durch die von der Herzschwäche erzeugte Anämie verursacht wird. Wir fanden nämlich später, dass das Spartein eine starke Herabsetzung der Herzenergie bewirkt. Diese Befunde stimmen nicht mit denjenigen von anderen Forschern überein. Fick giebt zwar an, dass die Irritabilität der peripheren Nerven aufgehoben wird, schreibt aber die Lähmung einer centralen Wirkung zu. Er fand nämlich, dass bei Fröschen, deren eines Bein vor dem Gift geschützt wird, die nach Türck gemessenen Reflexe an den beiden Beinen gleichzeitig verschwanden. Auch soll nach ihm $\frac{1}{2}$ mg Strychnin keinen Tetanus bei sparteinvergifteten Fröschen erzeugen. De Rymon und Griffé leugnen vollständig irgend eine Wirkung auf die peripheren Nerven, während nach Griffé und Gluzinski die Muskeln direct angegriffen werden sollen, indem die Höhe der Contraction herabgesetzt und ihre Dauer verlängert wird. Cerna giebt vermehrte Reflexerregbarkeit und tetanische Convulsionen an; sein Präparat war aber offenbar kein reines, indem er das Sulfat als ein grünliches Salz beschreibt. Wir haben daher die Versuche von Fick mehrmals wiederholt und fanden, dass, während die Reflexe an dem unterbundenen Beine nicht stärker herabgesetzt wurden, als infolge des Ausschlusses der Circulation zu erwarten war, die des nicht unterbundenen Beines schnell an Stärke abnahmen und schliesslich vollständig erloschen.

Versuch II. Ochsenfrosch, mittlerer Grösse.

Der Nervus ischiadicus wurde auf einer Seite herauspräparirt und das ganze Bein mit Ausnahme dieses Nerven fest unterbunden. Die Reflexe wurden dann nach der Türck'schen Methode untersucht.

	Reflexzeit an dem unterbundenen Beine	Reflexzeit an dem nicht unterbundenen Beine
4 h. 45 m.	$2\frac{1}{5}$ —5 Secunden	$1\frac{3}{5}$ — $3\frac{3}{5}$ Secunden
4 h. 55 m.	3—5 =	$3\frac{3}{5}$ —5 =

4 h. 56 m.	10 mg Sparteini sulf.	in den Bauchlymphsack ein-
5 h. 14 m.	6	6 [gespritzt.
5 h. 18 m.	5 mg Sparteini sulf.	
5 h. 30 m.	6	6

Das nicht unterbundene Bein reagirte um 5 h. 30 m. nur mit einer schwachen Zuckung, das unterbundene ganz normal. Beim Reizen des Rückenmarks antworteten die Muskeln des unterbundenen Beines mit normalem Tetanus, die des nicht unterbundenen mit einer einzigen Zuckung.

In wiederholten Fällen haben wir Gelegenheit gehabt, zu beobachten, wie starke Reizung des nicht unterbundenen Beines Bewegungen des unterbundenen verursachte, während die Muskeln des vergifteten Theiles unbewegt blieben.

Dies zeigt, dass weder die leitenden Nervenapparate, noch das Rückenmark gelähmt werden, sondern dass die Lähmung die Nervenendigungen betrifft. Dass die periphere Sensibilität nicht beeinflusst wird, zeigte auch de R y m o n, der nach subcutaner Injection von 50 mg die Hautsensibilität unverändert fand.

Der von Fick angegebene Strychninversuch ist nicht ganz einwandfrei, indem $\frac{1}{2}$ mg Strychnin schon genügt, die von Poulsson beschriebene Lähmung des Rückenmarks sehr früh zu erzeugen. In einigen Versuchen, in denen wir 0,1 mg Strychnin Fröschen beibrachten, die schon deutliche Sparteinwirkung zeigten, fanden wir die Reflexerregbarkeit erhöht. Allein wegen der partiellen Lähmung der Nervenendigungen konnten wir keinen echten Strychnintetanus erzeugen, sondern nur kurze Zuckungen.

Es liegt daher kein Grund vor, das Centralnervensystem als Sitz der Wirkung anzusehen.

Um näher auf die Frage einzugehen, haben wir die Muskelreaction bei Sparteinvergiftung an Fröschen untersucht, und zwar mittelst der graphischen Methode. Hier fanden wir, dass bei directem Reize keine merkliche Veränderung der Muskelcurve stattfand. Nur in einigen Versuchen wurde die Contraction etwas verlängert. Bei directem tetanischem Reize antwortet der Muskel normaler Weise. Gluzinski und Griffé fanden, dass die Muskelcontraction etwas in die Länge gezogen wurde, schreiben aber dieser Wirkung nicht die allgemeine Lähmung zu. Nach Cerna soll die Muskelirritabilität durch minimale Sparteinmengen etwas vermehrt werden. Als wir nun den Nerven mit einzelnen Inductionsschlägen reizten, fanden wir, dass der Muskel 2—3 mal normale Zuckungen ausführte, dass aber die Zuckungen bald an Stärke abnahmen und später vollständig aufhörten.

Wenn ein tetanischer Reiz an dem Nerven applicirt wurde, so stieg der Hebel normaler Weise, fiel aber gleich wieder, so dass die Curve mehr einer einzigen Zuckung, als einer tetanischen Contraction glich. Diese Erscheinung ist zweifellos der partiellen Lähmung der Nervenendigungen zuzuschreiben und kann durch minimale Mengen Curare erzeugt werden, wie wir uns davon überzeugt haben.

Unsere Befunde beim Frosche haben, kurz zusammengefasst, ergeben, dass die Lähmung von einer partiellen Unerregbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven abhängig ist, und dass eine Wirkung auf das Centralnervensystem nicht constatirt werden konnte. Warum diese Lähmung so selten vollständig wird, sind wir nicht im Stande zu erklären.

Wirkung an Säugethieren.

Die allgemeine Wirkung bei Säugethieren haben wir hauptsächlich an Kaninchen untersucht. Unter 0,1 g per Kilogramm subcutan injicirt haben wir keine Wirkung constatiren können. Bei Dosen von etwa 0,25 fängt das Thier bald an ängstlich zu werden. Es hüpf herum und sucht aus dem Zimmer fortzukommen. Bald wird die Athmung etwas angestrengt, die Nasenflügel sind übernormal bewegt. Das Kaninchen sitzt still, und der Kopf sinkt langsam, bis die Nase auf dem Boden aufliegt, wird aber bei jedem Geräusch wieder gehoben. Häufig sieht man eine merkwürdige Bewegung nach rückwärts, die durch Stossen mit den Vorderbeinen ausgeführt wird, während die Hinterbeine daran unbetheiligt bleiben und anscheinend nicht mehr bewegt werden können. Später athmet das Thier langsamer und stossweise, indem die Inspiration unmittelbar von der Expiration gefolgt wird und dann eine lange Pause vor der nächsten Einathmung eintritt. Bald kann der Kopf nicht mehr vom Boden gehoben werden, das Thier fällt auf die Seite; die Pupillen werden erweitert und reagiren nicht mehr auf Licht. Die Respiration wird noch langsamer, und die accessorischen Athemmuskeln sind in starker Bewegung; nach der Erschlaffung des Zwerchfells folgt eine langsame starke Contraction der Bauchmuskeln, um die Lungen vollständiger zu entleeren. Die Athmung wird immer schwächer und langsamer und steht endlich still, während das Herz noch einige Minuten weiter schlägt. Schwache Convulsionen kommen vor dem Tode vor, sind aber offenbar asphyktisch und nicht direct durch das Gift bedingt. Der Cornealreflex bleibt bis zum Stillstand der Athmung erhalten.

Bei Katzen sind die Erscheinungen denjenigen beim Kaninchen sehr ähnlich. Das Anfangsstadium von Unruhe und Aengstlichkeit

ist bei der Katze etwas mehr ausgeprägt, und gelegentlich haben wir Brechbewegungen beobachtet. Eigentliches Erbrechen fand bei unseren Versuchen nicht statt.

Versuch III. Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht.

3 h. 35 m. 0,2 g schwefelsaures Spartein subcutan eingespritzt.

3 h. 45 m. Keine merklichen Vergiftungserscheinungen.

3 h. 50 m. Das Thier scheint etwas ängstlich; die Vorderbeine fangen an den Tisch entlang zu gleiten, werden aber immer wieder zurückgezogen. Gelegentlich macht das Thier Rückwärtsbewegungen. Der Kopf senkt sich immer mehr, wird aber bei jedem Geräusch wieder gehoben. 80 Athemzüge in der Minute.

4 h. — m. Der Kopf ist auf den Tisch gestützt, wird beim Kneifen gehoben, fällt aber gleich wieder herab. 62 Athemzüge in der Minute.

4 h. 5 m. 62 Athemzüge in der Minute. Die In- und Expirationen sind sehr kurz, und dann folgt eine lange Pause, während welcher die Bauchmuskeln sich stark contrahiren. Beim Kneifen sträubt sich das Thier dagegen, scheint aber gleich zu ermüden und kann dann in die Rückenlage gebracht werden.

4 h. 10 m. Der Kopf wird nicht mehr beim Kneifen vom Tische gehoben. Die Athmung ist sehr schwach, 60 in der Minute. Grosse Dyspnoe, das Maul wird offengehalten, und die Nasenflügel sind in starker Bewegung.

4 h. 15. Das Thier liegt auf der Seite. Dyspnoe noch grösser. Die Athmungen sind kurze Zuckungen, denen eine Zusammenziehung der Bauchmuskeln folgt.

4 h. 19. Respiration 36 in der Minute. Die Bewegungen des Zwerchfells scheinen aufgehört zu haben, nur die Bauchmuskeln contrahiren sich noch rhythmisch.

4 h. 20 m. Die Respiration hat vollständig aufgehört.

4 h. 25 m. Das Herz schlägt noch ziemlich stark.

Unsere Erfahrungen über die allgemeine Wirkung bei Säugethieren bestätigen in allen Einzelheiten diejenigen der meisten Autoren. Fick schreibt dem Gifte eine schwache narkotische Wirkung zu, worin einige andere Beobachter ihm beistimmen; Griffé z. B. beschreibt bei einem Selbstversuche, wobei er 0,4 g Spartein zu sich nahm, etwas Eingenommenheit und Schwere des Kopfes. Diese Narkose ist aber sehr leicht, was sich darin zeigt, dass Kaninchen noch in dem letzten Stadium beim Reizen reagiren. Die Convulsionen, die gelegentlich im letzten Stadium auftreten, sind nach unserer Ansicht ausschliesslich der Asphyxie zuzuschreiben, indem sie vollständig in Versuchen ausblieben, in denen rechtzeitig künstliche Athmung eingeleitet wurde. Wir haben die Athmung und den Kreislauf bei Sparteinvergiftung besonders untersucht. Nach einigen Forschern wird die Athmung im Anfange etwas beschleunigt. Dies können

wir nicht bestätigen. Im Gegentheil wird die Athmung, sobald das Gift überhaupt eine Wirkung ausübt, etwas verlangsamt. Gleichzeitig wird die Einathmung und besonders die Ausathmung kürzer, und es tritt eine Pause zwischen Aus- und Einathmung ein. Die Geschwindigkeit der Expirationsbewegungen wird immer grösser, die gesammten Bewegungen aber erscheinen verkleinert, bis die Zwerchfellathmung vollständig aufhört, während die Brustathmung noch ein paar Minuten andauert oder eine eigenthümliche umgekehrte Athmungsart erscheint. Bei der letzteren wird die Luft in die Lungen nicht mehr durch Muskelcontraction eingesaugt und durch die Elasticität der Organe und der Thoraxwände ausgetrieben, sondern die Ausathmung wird durch eine active Contraction der Bauchmuskeln bewirkt, während die Einathmung durch die Schwere und Elasticität der Bauchorgane zu Stande gebracht wird. Diese Athmungsart wird ganz rhythmisch ausgeführt: gewöhnlich wird sie durch normale Athemzüge complicirt, kann aber gelegentlich allein das Leben für kurze Zeit erhalten. Der Wechsel des Athmungstypus ist ein gradueller, indem zwischen den normalen Athemzügen ein umgekehrter erscheint, oder nach mehreren umgekehrten ein normaler in der Pause eingesetzt wird.

Wenn die künstliche Respiration früh eingeleitet und lange genug unterhalten wird, so erscheint wieder die spontane Athmung, kann aber nach ein paar Athemzügen wieder aufhören, um dann nach künstlicher Athmung wiederzukehren.

Wir haben mehrere Versuche ausgeführt, worin die Zwerchfellbewegungen durch einen Kronecker'schen Zwerchfellhebel registrirt wurden. Der Nervus phrenicus wurde blossgelegt und durch den secundären Strom gereizt. Im Anfange contrahirte sich das Zwerchfell bei Phrenicusreizung in einem normalen Tetanus, der so lange dauert, wie der Strom durchgeleitet wird. Später aber hört die Zusammenziehung des Zwerchfells schon während der Reizung auf, und noch später reagirt das Zwerchfell bei tetanischer Reizung mit einer Contraction, die kaum länger dauert als eine Muskelzuckung. Um diese Zeit wurden die spontanen Athemzüge sehr kurz. Wenn der Phrenicus zwei mal kurz nach einander gereizt wird, so reagirt das Zwerchfell das erste Mal, bleibt aber das zweite Mal häufig bewegungslos. Später kann ein Vergiftungsgrad erreicht werden, bei welchem das Zwerchfell sich gar nicht mehr bei Phrenicusreizung zusammenzieht. Häufig reagiren die Muskeln der Beine noch mit einer Zuckung, wenn das Zwerchfell nicht mehr auf Phrenicusreizung antwortet. Wenn man aber den Hüftnerven wiederholt reizt, so bleiben die Zuckungen der Beinmuskulatur schliesslich aus.

Die Lähmung der Respiration ist nach unserer Ansicht der Wirkung des Sparteins auf die peripheren Nervenendigungen zuzuschreiben. Die Endigungen des Phrenicus hören früher auf, den vom Athmungscentrum ausgehenden Reiz zu leiten, als die Endigungen der anderen Nerven, weil bei ihnen zu der Wirkung des Giftes die Ermüdung hinzukommt. Die Brust- und Bauchmuskeln können sich noch einige Male contrahiren, wenn das Zwerchfell nicht mehr vom Phrenicus in Bewegung gesetzt wird. So erscheinen auch gelegentlich schwache, stossweise erfolgende Bewegungen der Beine während der Asphyxie, weil die Nervenendigungen in einen Zustand versetzt sind, in welchem sie wohl einen einmaligen Impuls durchlassen, aber durch schnell folgende Impulse gleich ermüdet werden.

Als Ursache der Athemlähmung möchten wir daher eine eigenartige Wirkung auf die Nervenendigungen ansehen, wobei diese so geschwächt werden, dass sie Impulse von der für einen Tetanus nöthigen Geschwindigkeit nicht mehr durchlassen. Alle früheren Autoren schreiben den Tod der Lähmung des Respirationscentrums im verlängerten Marke zu, ohne dass sie Versuche mit Phrenicusreizung ausgeführt zu haben scheinen.

Wirkung des Sparteins auf den Kreislauf.

Am blossgelegten Froschherzen fanden wir, dass das Spartein sofort die Schläge verlangsamt. Während der Diastole scheint das Herz mehr Blut zu enthalten, als im normalen Zustande, und während der Systole schien es sich nicht vollständig zu entleeren. Das Herz scheint daher an Stärke, Rhythmus und Tonus eingebüsst zu haben. Beschleunigung der Pulsationen des Froschherzens haben wir selbst bei minimalen Gaben nie wahrnehmen können.

Versuch IV. *Rana esculenta.* Herz blossgelegt.

3 h. 20 m. bis 3 h. 40 m. 45—46 Schläge in der Minute.

3 h. 40 m. 2 mg schwefelsaures Spartein in den Rückenlymphsack injicirt. Das Herz schlägt 46 mal in der Minute.

3 h. 44 m. 32 Herzschläge in der Minute.

3 h. 50 m. Herz schlägt 26 mal in der Minute. Der Ventrikel scheint während der Diastole sich mehr auszudehnen, als im normalen Zustande, und entleert sich nicht mehr vollständig während der Systole, wie an der dunklen Färbung desselben zu erkennen ist.

4 h. 2 m. 24 Herzschläge in der Minute.

4 h. 12 m. 22 Herzschläge in der Minute.

4 h. 22 m. 22 Herzschläge in der Minute.

4 h. 23 m. 0,1 mg Atropin auf das Herz aufgeträufelt.

4 h. 25 m. 22 Herzschläge in der Minute.

4 h. 30 m. 22 Herzschläge in der Minute.

Um genauer die Wirkung am Froschherzen prüfen zu können, haben wir einige Versuche mit dem bekannten Williams'schen Apparate ausgeführt, wobei wir die gleichen Erscheinungen beobachteten. Die Herzschläge wurden an Zahl und Stärke herabgesetzt, und das Herz erweiterte sich während der Diastole übernormal. Durch Atropin werden die Erscheinungen in keiner Weise geändert, so dass die Wirkung direct das Herz betrifft und nicht durch die von den extracardialen Nerven abhängigen Vorrichtungen vermittelt wird.

Unsere Versuche stimmen mit denjenigen von Fick, de Rymon, Garand und Griffé überein, während Gluzinski im Anfange der Wirkung kleiner Mengen die Herzschläge etwas verstärkt fand, und Langgaard „ausgiebigere und energischere Contractionen“ angiebt. Laborde und Legris behaupteten, dass die Contractionen im Anfange schneller und stärker seien. Nach Cerna soll das Froschherz erst etwas beschleunigt, später verlangsamt und verstärkt werden.

Eine allgemein anerkannte Wirkung des Sparteins ist die Lähmung der hemmenden Fasern des Vagus. Nach Fick soll diese lähmende Wirkung derjenigen des Atropin näher stehen, als derjenigen der Nicotingrouppe. Die Lähmung der hemmenden Vagusfasern haben wir constatiren können. Weiter konnten wir wegen Mangels an einem reinen Muscarinpräparate die Sache nicht untersuchen.

Diese Vaguslähmung könnte gelegentlich eine Beschleunigung und eine Zunahme der Stärke und des Tonus des Herzens bewirken, was die Befunde von Gluzinski u. A. erklären würde. Indessen besitzt der Vagus beim Frosche in der Regel keinen Tonus, und seine Lähmung verursacht darum keine vermehrte Activität des Herzens.

Was die Wirkung des Sparteins auf den Kreislauf der Säugethiere betrifft, so gehen darüber die Ansichten der Autoren sehr weit aus einander. Nach Fick soll der Vagus auch bei ihnen gelähmt werden, worin die meisten späteren Autoren ihm beistimmen, während Laborde und Legris diese Wirkung leugnen. De Rymon fand das Herz im Anfange beschleunigt, später etwas verlangsamt. Laborde und Legris beobachteten eine Herabsetzung der Pulszahl, eine Zunahme der Stärke und eine „Regulirung“ des Herzens durch directe Wirkung auf dasselbe. Der Blutdruck blieb unverändert. Nach Garand sollen die Pulszahl und der Blutdruck erhöht werden, während die Pulsgrösse vermindert wird. Nach kleinen Dosen fand Gluzinski den Blutdruck erhöht, die Herzpulse verlangsamt und

verstärkt. Grössere Dosen bewirken eine Beschleunigung und Abschwächung der Pulse, während dieselben bei sehr grossen Dosen wieder langsamer werden und der Blutdruck sinkt. Masius fand bei Hunden eine Beschleunigung der Pulsfrequenz, während die einzelnen Herzschläge immer kleiner wurden. In der Agonie aber sind sie sehr verlangsamt und vergrössert. Der Blutdruck bleibt unverändert. Der Vagus wird gelähmt.

Nach Griffé soll die Pulsfrequenz durch kleine Dosen beschleunigt, durch grössere erst beschleunigt und dann verlangsamt werden, während der Blutdruck sinkt und der Vagus gelähmt wird.

Pawlow giebt an, dass die Herzschläge durch eine Wirkung auf den Herzmuskel regelmässiger, stärker und langsamer werden. Der Blutdruck soll durch Erregung der Gefässnervencentren und der Gefässwände eine Steigerung erfahren.

Nach Cerna sollen kleine Mengen eine kurzdauernde Erhöhung des Blutdrucks und eine vermehrte Activität des Herzens bewirken, grössere Mengen eine Blutdruckverminderung verursachen, während die Pulse sehr langsam und enorm vergrössert sind. Die Wirkungen auf Blutdruck und Pulszahlen sollen aber nicht regelmässig auftreten und seien zum Theil einer directen Wirkung auf das Herz und auf seine hemmenden Centren, zum Theil der Erregung der herzhemmenden und gefässverengenden Centren des verlängerten Markes zuzuschreiben. Unsere Versuche wurden an Kaninchen, die mit Urethan narkosirt waren, angestellt. In den ersten Versuchen haben wir eine Lösung des schwefelsauren Sparteins in die Jugularvene eingespritzt.

Bei Kaninchen fanden wir eine deutliche Veränderung des Blutdrucks schon bei der Injection von 5 mg in die Vene, nach 5 bis 50 mg traten die gleichen Veränderungen im Kreislauf ein, wie zahlreiche Blutdruckversuche ergaben. Diese Veränderungen bestanden in einem schnellen Ansteigen des Blutdrucks und einer Abnahme der Pulsfrequenz. Sie dauern aber nur 1—2 Minuten lang. Eine zweite Einspritzung bewirkt dieselben Erscheinungen. Nachdem etwa 0,05 bis 0,1 g eingespritzt sind, wird jede neue Giftmenge von einem langsamen Sinken des Blutdrucks gefolgt, während die Herzschläge ausserordentlich langsam, aber häufig sehr gross sind. Dieser Zustand wechselt dann öfters ganz plötzlich, und die Herzschläge nehmen fast die normale Geschwindigkeit an, während der Blutdruck bis zur Norm oder noch etwas darüber hinaus ansteigt. Nicht selten sinkt der Blutdruck bis auf die Abscisse herab, die Schläge werden unregelmässig und hören endlich ganz auf.

Versuch V. Kaninchen mittlerer Grösse, 3 g Urethan in den Magen eingespritzt. Die rechte Carotis mit dem Manometer verbunden und künstliche Athmung eingeleitet.

Zeit	Blutdruck in mm Hg ausge- drückt	Pulszahl in 10 Se- kunden	Bemerkungen
11 h 35 m	36	55	
11 h 42 m	36	55	11 h. 42 $\frac{1}{2}$ m. bis 11 h. 43 m. 5,0 mg schwefel- saurer Spartein in die Vene eingespritzt.
11 h 42 $\frac{1}{2}$ m	30	55	
11 h 43 m	50	50	
11 h 43 $\frac{1}{2}$ m	28	42	
11 h 44 m	36	50	
11 h 47 m	32	51	
11 h 50 m	32	54	
11 h 50 $\frac{1}{2}$ m	30	54	11 h. 50 $\frac{1}{2}$ m. bis 11 h. 51 m. 25 mg.
11 h 51 m	36	48	
11 h 51 $\frac{1}{2}$ m	10	18	Sehr grosse Herzschläge.
11 h 52 $\frac{1}{2}$ m	10	14	Grosse unregelmässige Herzschläge.
11 h 53 m	—	—	Keine Pulse sichtbar.
11 h 53 $\frac{1}{2}$ m	—	—	Schnelle Blutdrucksteigerung bis 74.
11 h 54 m	36	46	
12 h 15 m	30	47	12 h. 15 m. bis 12 h. 15 $\frac{1}{2}$ m. 50 mg.
12 h 15 $\frac{1}{2}$ m	26	45	
12 h 16 m	16	22	
12 h 16 $\frac{1}{2}$ m	10	19	Grosse langsame Herzschläge.
12 h 18 m	—	—	Keine Herzbewegung wahrnehmbar.
12 h 20 m	—	—	Versuch abgebrochen.

Versuch VI. Kaninchen. Dieselbe Vorbereitung.

Zeit	Blutdruck	Pulszahl	Bemerkungen
2 h 50 m	56	54	
2 h 56 m	62	52	2 h. 56 m. bis 2 h. 58 m. 50 mg Spartein einge- spritzt.
2 h 56 $\frac{1}{2}$ m	74	49	
2 h 58 m	56	47	
3 h 2 m bis	80—54	48	
3 h 38 m			
3 h 38 m	70	48	5 mg.
3 h 41 m	70	47	
3 h 48 m	66	46	50 mg.
3 h 48 $\frac{1}{2}$ m	80	33	
3 h 49 m	60	27	
3 h 49 $\frac{1}{2}$ m	30	8	Grosse, unregelmässige Pulse.
3 h 51 m	90	20	
3 h 53 m	48	34	
Bis 4 h 12 m	46	36	Versuch abgebrochen.

Bei Katzen, die durch Morphin und Curare vergiftet waren, gestalteten sich die Erscheinungen seitens des Kreislaufs denjenigen

beim Kaninchen sehr ähnlich, nur traten sie nicht so regelmässig auf. So fanden wir hier auch eine kurzdauernde Blutdruckerhöhung, häufig auch die ausserordentliche Verlangsamung der Schlagfolge.

Bei Thieren, deren Rückenmark in der Halsgegend durchschnitten worden war, beobachteten wir die gleiche Wirkung auf den Blutdruck und die Herzschläge, wie bei atropinisirten Thieren.

An mehreren Katzen und Kaninchen, die wir darauf untersuchten, wurde der Vagus gelähmt gefunden.

Der Einfluss auf den Kreislauf scheint danach vom Vagus und dem gefässverengenden Centrum unabhängig zu sein und ist einer directen Wirkung auf das Herz und die Gefässe zuzuschreiben.

Fassen wir die Resultate unserer Blutdruckmessungen kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes. Wir fanden eine kurzdauernde Erhöhung des Blutdruckes, der darauf wieder zur Norm zurückkehrte, eine andauernde Herabsetzung der Pulszahl, die aber hernach nicht vollständig verschwand. Diese beiden Veränderungen der Blutdruckcurve treten gleichzeitig auf. Nach grösseren Mengen Sparteins dagegen wurden die Pulszahlen ganz enorm vermindert, und der Blutdruck sank sehr tief ab. Dabei waren die Pulsschläge sehr gross. Dieser Zustand kann ebenfalls vorübergehen, führt aber häufig zum Tode. Verschiedene Autoren scheinen diese Erscheinung von einer Erhöhung der Stärke der Herzcontractionen abzuleiten. Wir glauben indessen, dass das Herz dabei in seiner Leistungsfähigkeit sehr beeinträchtigt ist, und dass die vergrösserten Pulsbewegungen durch die Verlangsamung des Herzens zu erklären sind, wobei die Arterien Zeit haben, sich vollkommener in die Venen zu entleeren. Dass das Herz sehr angegriffen ist, zeigt die häufige Unregelmässigkeit der Pulse. Dass dieser Zustand nicht, wie Masius anzunehmen geneigt ist, durch Asphyxie, sondern durch eine directe Wirkung auf das Herz zu Stande kommt, wurde durch Versuche mit künstlicher Athmung festgestellt. Die kurze Dauer dieser Erscheinungen schien uns auf eine local reizende Wirkung auf das Herz und die Gefässe hinzuweisen. Wir haben daher drei Blutdruckversuche angestellt, in welchen das schwefelsaure Spartein nicht in eine Vene, sondern in den Magen eingeführt wurde. Hier sank der Blutdruck nach der Injection von 0,25 Spartein während anderthalb Stunden langsam ab. Die Herzschläge wurden verlangsamt, aber die ausserordentliche Verlangsamung und die grossen Pulse blieben aus. Der Vagus wurde gelähmt. Wenn jetzt 25 mg in die Vene eingespritzt wurden, stieg der Blutdruck etwas, und dann folgten die grossen, langsamen Pulse, genau wie in anderen Versuchen.

Versuch VII. Kaninchen mit Urethan narkotisirt. Künstliche Athmung. Curare.

Zeit	Pulszahl in 10 Sec.	Blutdruck in mm Quecksilber	Bemerkungen
2 h 46 m	52	38	
2 h 55 m	52	37	
2 h 56 m	—	—	50 mg schwefelsaures Spartein in den Magen injicirt.
3 h 1 m	52	34	
3 h 11 m	50	28	
3 h 20 m	47	24	
3 h 24 m	—	—	0,2 g in den Magen injicirt.
3 h 25 m	47	24	
3 h 30 m	43	20	
3 h 40 m	43	18	
3 h 50 m	40	14	
4 h — m	38	14	Vagus unwirksam.
4 h 15 m	37	14	
4 h 16 m	—	—	1 mg Atropin in die Jugularvene injicirt.
4 h 25 m	36	14	
4 h 26 m	—	—	2,5 mg in die Jugularvene injicirt.
4 h 27 m	30	24	
4 h 27½ m	16	22	Sehr grosse Pulsschläge.
4 h 30 m	14	16	Sehr grosse Pulsschläge.
4 h 31 m	23	20	
4 h 35 m	30	20	Versuch abgebrochen.

Nach diesen Versuchen scheinen die Blutdruckerhöhung und die merkwürdige Verlangsamung und Vergrösserung der Herzschläge nicht spezifische Wirkungen des Sparteins zu sein, sondern lediglich durch die locale Reizung hervorgerufen zu werden. Die allmählich fortschreitende Herabsetzung der Pulszahl ist im Gegentheil eine spezifische Wirkung, sowie die Vaguslähmung. Diese Pulsverlangsamung ist wie die Wirkung am Froschherzen von dem Hemmungsapparat ganz unabhängig, wie durch Atropininjection festgestellt wurde, und lässt sich allein durch eine schädigende Wirkung auf das Herz erklären.

Eine Zunahme der Herzschläge, wie von mehreren Autoren angegeben, haben wir bei Katzen und Kaninchen nicht constatiren können. Indessen ist es wohl möglich, dass dieselbe bei Hunden infolge Vaguslähmung vorkommen kann. Die Regulirung des Pulses an Hunden ist auch, wie Masius behauptet, der Lähmung der Vagusendigungen zuzuschreiben.

Die Wirkung des Sparteins scheint sich derjenigen des Coniins vollkommen anzuschliessen. Das Centralnervensystem erscheint wenig beeinflusst, dagegen werden die Nervenendigungen in den Muskeln

gelähmt. Durch grössere Dosen wird das Herz geschwächt und verlangsamt. Der Vagus wird schon bei kleineren Mengen gelähmt.

Am Schluss möchten wir betonen, dass das Spartein absolut keine digitalinartige Wirkung besitzt. Das Herz wird zwar durch die beiden Gifte verlangsamt, doch geschieht dies nach Digitalin durch Verlängerung der Systolen, nach Spartein durch Verlängerung der Diastolen. Das Charakteristische bei der Digitalinwirkung ist die Abnahme der Ausdehnbarkeit des Herzens, während durch das Spartein das Herz übernormal erweitert wird.

Unsere Versuche ergeben keine Indication für die therapeutische Anwendung des Sparteins, die nicht ebenso gut von anderen Mitteln erfüllt wird. In der neuesten Zeit ist von Langlois und Maurange¹⁾ vorgeschlagen worden, das Spartein statt des Atropins bei Chloroformirung anzuwenden, um den Vagus zu lähmen. Angesichts der schädlichen Wirkung des Sparteins auf das Herz dürfte indessen das Atropin vorzuziehen sein.

Guinard und Geley²⁾ behaupten, dass das Spartein local anästhesirend wirkt, und schlagen dasselbe statt des Cocains bei Augenoperationen vor. Diese Wirkung ist aber so schwach und tritt so langsam ein, dass das Mittel für diesen Zweck kaum in Gebrauch kommen wird.

1) Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1894.

2) Ebenda.
