V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

58. Ueber die Deutung der Muscarinwirkung am Herzen.

Von

Dr. R. Kobert,

Assistenten des Laboratoriums.

(Hierzu Tafel IV.)

Seitdem im Jahre 1869 Schmiedeberg¹⁾ die Muscarinwirkung auf das Herz kennen gelehrt hat, ist kaum ein Jahr verstrichen, in welchem nicht von Physiologen oder Pharmakologen gegen die Erklärung dieser Wirkung Einspruch erhoben worden wäre. Nach Schmiedeberg's Ansicht handelt es sich bekanntlich bei der Muscarinwirkung um eine Reizung der Hemmungsganglien des Herzens. Wer sich mit der Physiologie des Herzens nur oberflächlich beschäftigt, wird leicht verführt, diese Reizung der Hemmungsganglien als eine überflüssige und zu complicirte Hypothese bei Seite zu schieben und den Muscarinstillstand des Froschherzens durch Lähmung der Muskelsubstanz zu erklären. Von den zahlreichen Autoren, welche diese Ansicht vertreten, seien hier genannt Luchsinger und seine Schüler²⁾, ferner Gaskell³⁾, Klug⁴⁾, Löwit⁵⁾ und Ransom⁶⁾.

1) Schmiedeberg und Koppe, Das Muscarin. Leipzig, F. C. W. Vogel. 1869. S. 28.

2) Petri, Beiträge zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. Inaugural-Dissertation. Bern 1880. — Olga Sokoloff, Physiologische und toxikologische Studien am Herzen. Inaugural-Dissertation. Bern 1881. — Amalie Glaue, Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens. Inaugural-Dissertation. Bern 1884.

3) Journal of Physiology. III. No. 1. 1881; Philosophical Transact. III. 1882. p. 993; Proceed. Royal Soc. XXXIII. p. 199. 1881; Journal of Physiology. IV. p. 43. 1883.

4) Du Bois' Arch. 1881. S. 39.

5) Pflüger's Archiv. XXIII. Bd. S. 313. 1880; XXVIII. Bd. S. 335. 1882.

6) Journ. of Physiol. V. p. 337. 1884.

Ganz genau stimmen die Ansichten dieser Autoren übrigens nicht mit einander überein, sondern hat sich vielmehr jeder derselben seine eigene Theorie zurecht gemacht.

Ich werde nun versuchen, im Folgenden die Thatsachen einzeln zu besprechen, welche einerseits zum Beweis der Schmiedeberg'schen Hemmungstheorie des Muscarins dienen können, und andererseits diejenigen, welche von den Vertretern der Muskellähmungstheorie zur Stütze ihrer Erklärung der Muscarinwirkung angeführt zu werden pflegen.

Die hier in Betracht kommenden Versuche sind durchaus nicht etwa alle von mir erfunden, sondern zum Theil bereits von Harnack¹⁾ angegeben worden, ich habe sie aber sämmtlich von Neuem auf ihre Richtigkeit durchgeprüft.

Es versteht sich von selbst, dass zu Versuchen über die Theorie der Muscarinwirkung ein ganz reines Muscarinpräparat angewandt werden muss. Schmiedeberg²⁾ hat gezeigt, in wie grobe Irrthümer man verfallen kann, wenn man sich auf eins der Handelspräparate verlässt. Neuerdings haben nun Luchsinger und Glaue (l. c.) ihre Zuflucht zu anderen Körpern der Muscaringruppe, z. B. zum Trimethylbenzylammoniumbromid, Tetramethylammoniumchlorid, Neurin, Glyceryltrimethylammonium, Acetaltrimethylammonium, Aldehydtrimethylammonium³⁾, Taurobetaïn⁴⁾ etc. genommen, indem sie voraussetzen, dass diese alle ebensogut als das Muscarin selbst zu Versuchen über die Theorie der Muscarinwirkung benutzt werden können. Diese Ansicht muss jedoch als eine durchaus irrige bezeichnet werden. Der complete Herzstillstand tritt nämlich nach den meisten dieser Substanzen erst bei überaus grossen Dosen ein, wie die genannten Autoren selbst zugeben. Die Mittel haben ferner, wie ich mich durch Versuche leicht überzeugen konnte, in den genannten Dosen viele andere Wirkungen, welche die Reinheit der Versuche sehr stören, namentlich bedingen sie eine beträchtliche Abschwächung der Muskelthätigkeit des Herzens, welche durch kein Gegenmittel rückgängig gemacht werden kann. Es sind daher alle mit solchen Substanzen angestellten Versuche für die Theorie der Muscarinwirkung absolut ohne Beweiskraft.

1) Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 145.

2) Ebendas. XIV. Bd. 1881. S. 376.

3) Siehe darüber bei Berlinerblau. Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft. XVII. Bd. 1884. S. 1139.

4) Vgl. jedoch die Angaben von Brieger, Zeitschrift für physiol. Chemie. 1883. VII. Bd. S. 35.

Aber auch wenn man reines Muscarin zur Verfügung hat, muss man sich sehr hüten, grosse Dosen desselben zur Anwendung zu bringen, denn es kann gar nicht geleugnet werden und ist auch nie bestritten worden, dass grosse Dosen von Muscarin eine deutlich muskellähmende Wirkung besitzen. Die Schmiedeberg'schen Angaben beziehen sich aber auch gar nicht auf ein mit grossen Dosen Muscarin in seiner Muskelthätigkeit geschwächtes Herz, sondern haben es mit Dosen zu thun, welche unter einem Milligramm liegen. So habe denn auch ich zu allen hier anzuführenden Versuchen stets zunächst Dosen von höchstens einem Milligramm Fliegenpilzmuscarin verwandt. Wo diese nicht wirksam waren, war meist auch die 10-, ja 100fache Dose ebenfalls unwirksam. Die Versuche mit Muscarin machen in ihrem Verlaufe meistens später die Anwendung von Atropin nöthig. Auch hier wurden stets nur minimale Mengen verwandt. Fast immer genügt zur Aufhebung des Muscarinstillstandes ein Hundertstel Milligramm Atropin; über ein ganzes Milligramm wurde niemals gestiegen, ausser wo ich es weiter unten noch besonders anführen werde und es sich um die Wiederholung Luchsinger'scher Experimente handelte.

Der Uebersichtlichkeit halber theile ich meine Versuche in folgende Gruppen:

I. Versuche an einzelnen isolirten Abschnitten des nicht herausgeschnittenen Froschherzens, und zwar

1. Versuche an der isolirten Spitze;
2. Versuche am isolirten Ventrikel.

II. Versuche am herausgeschnittenen Froschherzen, und zwar

1. an kleinen Stückchen;
2. am ganzen Herzen.

III. Versuche am ganzen, nicht herausgeschnittenen Herzen des Frosches.

IV. Versuche an Organen warmblütiger Thiere.

1. Durchströmungsversuche.
2. Versuche am Darm, den Drüsen und dem Auge.

V. Versuche an einigen niederen Thieren.

VI. Versuche an Embryonen von

1. Amphibien;
2. Fischen und Neunaugen;
3. Vögeln;
4. Säugethieren.

I. Ich wende mich nun zunächst zu den Versuchen an einzelnen, grösseren oder kleineren isolirten Herzabschnitten.

Die hierher gehörigen Versuche wurden theils an der abgeklemmten Herzspitze, theils an mit der Scheere herausgeschnittenen sehr kleinen Herzstückchen ausgeführt.

1. Klemmt man die Herzspitze eines Frosches für eine kurze Zeit mit Hilfe einer Pincette oder eines Fadens ab¹⁾, so ist dieselbe bekanntlich nach der Angabe der meisten Autoren²⁾ ohne nervöse Verbindung mit den oberhalb gelegenen Herztheilen und verhardt in dauernder Ruhe. Wird jetzt der Frosch mit einer muskelreizenden Substanz, z. B. mit Physostigmin, vergiftet, so fängt die scheinbar todtete Spitze wieder an sich zu contrahiren, und bald sieht man an dem Herzen überhaupt nichts Abnormes mehr. Diese von Harnack und Witkowski³⁾ nicht angestellte oder wenigstens nicht besonders erwähnte Versuchsanordnung bietet uns eine bequeme Handhabe Substanzen auf ihre muskelerregende Wirkung zu prüfen, denn das Wiederschlagen der vorher bewegungslosen Spitze kommt eben nur zu Stande durch Steigerung der Erregbarkeit der Muskelsubstanz derselben durch das Physostigmin. Ist nun die Anschauung richtig, dass das Atropin muskelerregend wirkt, so muss die isolirte Herzspitze durch dasselbe wie durch Physostigmin zum Schlagen gebracht werden, und zwar muss diese Wirkung bei derselben Dosis eintreten, welche genügt, um den Muscarinstillstand aufzuheben. Ich habe mich nun durch viele Versuche überzeugt, dass weder diese, noch eine 10-, ja 100mal grössere Dose jemals auch nur ein vorübergehendes Schlagen der Herzspitze hervorruft. Auch eine Steigerung der Erregbarkeit derselben konnte ich bei Wiederholung der diesbezüglichen Versuche von Harnack und Hafemann⁴⁾ nie constatiren. Ich muss demnach alle Versuche, welche Ringer und Morshead⁵⁾, Langendorff⁶⁾ und Andere angestellt haben, um das Gegentheil zu beweisen, als unrichtig bezeichnen. Dem Atropin kommt also eine erregende oder auch nur erregbarkeitssteigernde Wirkung auf die Muskelsubstanz der Herzspitze nicht zu.

2. Zu demselben Resultate kommt man auch bei einer etwas anderen Anordnung des Versuches. Hat man nämlich den ganzen Ventrikel eines freigelegten Froschherzens durch temporäre Abklemmung⁷⁾ an der Atrioventriculargrenze nach der Goltz-Bern-

1) Siehe das Historische über die Abklemmung der Herzspitze bei O. Langendorff. Du Bois Reymond's Archiv, physiologische Abth. 1884. Supplementband, sowie bei S. Ehrmann, Wiener med. Jahrbücher. 1883. S. 141.

2) Vgl. jedoch die Angaben von J. Dogiel, Abhandl. der Krakauer Acad., mathem. naturw. Klasse. VII. Bd. 1880.

3) Dieses Archiv. V. Bd. S. 401.

4) Ebendas. XVII. Bd. S. 145.

5) Journal of Physiology. 1879. III. p. 235.

6) l. c. S. 21.

7) Ich bediente mich bei diesen einigermassen schwierigen Versuchen des

stein'schen Methode zum Stillstand gebracht und träufelt jetzt auf ihn Atropin, so fängt er keineswegs an wieder regelmässig zu schlagen, sondern macht höchstens einige ungeordnete Contractionen, um dann alsbald wieder still zu stehen und zwar im Zustand der stärksten Diastole, indem das Blut sich darin immer mehr und mehr staut. Ganz im Gegensatz dazu lässt sich durch Physostigmin oder Campher der Ventrikel in einen mehr systolischen Zustand und durch etwas grössere Dosen sogar zu regelmässigem recht kräftigem Schlagen von stundenlanger Dauer bringen. Physostigmin und Campher müssen also nicht nur dem Grade, sondern auch der Art nach verschieden vom Atropin auf den Ventrikel einwirken.

Ebenso lässt sich auch untersuchen, ob dem Muscarin muskellähmende Wirkungen zukommen. Applicirt man nämlich auf den in der genannten Weise isolirten und durch Physostigmin zum Schlagen gebrachten Ventrikel eine muskellähmende Substanz, z. B. Apomorphin oder weinsaures Kupferoxydnatron, so lässt die Thätigkeit desselben bald nach, und er steht nach einiger Zeit gerade so still wie vor der Physostigminvergiftung. Bringt man nun auf einen solchen Ventrikel, nachdem man ihn durch Physostigmin zum Schlagen gebracht hat, nicht Kupfersalz oder Apomorphin, sondern Muscarin und zwar in einer Dose, welche genügt, um ein intactes Herz zu schnellem Muscarinstillstand zu bringen, so steht der Ventrikel mitnichten still, sondern schlägt gerade so weiter, als ob nichts von Muscarin darauf gebracht worden wäre. Auch die doppelte, ja 5 fache Dose von Muscarin ändert an diesem Verhalten nichts. Derselbe Versuch gelingt ebenso schön, wie am ganzen Ventrikel, auch an der isolirten Herzspitze. Damit ist bewiesen, dass das Muscarin in der Dose, welche genügt, um ein ganzes Herz schnell zu completem Stillstand zu bringen, keine die Muskelsubstanz des Ventrikels oder der Herzspitze lähmenden Eigenschaften besitzt.

II. Ich komme jetzt zu den Versuchen am herausgeschnittenen Herzen.

1. Vor mehr als 40 Jahren fand Köl liker, dass, wenn man ein Froschherz in ganz kleine Stückchen schneidet, einige derselben lange Zeit fort pulsiren, nämlich die, welche von der Atrioventriculargrenze stammen. Bei Wiederholung dieses Versuches fand Budge¹⁾, dass besonders solche Stückchen weiter pulsiren, welche nervöse

von Goltz empfohlenen Gräfe'schen Ligaturstäbchens und nicht zu dünner Seidenfäden und erhielt damit recht gute Resultate. Die Ligatur muss übrigens kräftig angezogen werden, wenn sie dauernden Erfolg haben soll.

1) Arch. f. physiol. Heilkunde. 1846. V. Bd. S. 319.

Elemente enthalten. Als später Friedländer¹⁾ sich mit demselben Gegenstande beschäftigte, stellte sich heraus, dass beliebige Theile des Sinus, der Vorhöfe und des oberen Drittels des Ventrikels zum Pulsiren durch mässiges Erwärmen gebracht werden können oder auch spontan schlagen, dass dieselben jedoch niemals ohne Ganglienzellen sind. Budge hatte nicht sowohl Ganglienzellen als Nervenfasern in seinen schlagenden Stückchen gefunden. Die Friedländer'schen Ganglienzellen wurden von Prof. v. Recklinghausen²⁾ als solche anerkannt, und daher kann an der Existenz derselben in den schlagenden Stückchen gar kein Zweifel sein. Ich habe nun den Versuch in der Weise wiederholt, dass ich zu den bei 30° C. in etwas Serum liegenden regelmässig schlagenden Stückchen ein minimales Tröpfchen Muscarin setzte. Dabei zeigte sich Folgendes: Die aus dem Sinus geschnittenen Stückchen hörten zu schlagen auf, lagen beliebig lange absolut bewegungslos, konnten aber durch Zusatz noch minimalerer Atropinmengen jederzeit, z. B. nach einer halben Stunde wieder zum Schlagen gebracht werden. In der Intensität und Frequenz des Schlagens war dann gegen vorher absolut kein Unterschied zu constatiren. Bei nicht aus dem Sinus, sondern aus benachbarten oder beliebigen Theilen der Vorhöfe und der Atrio-ventriculargrenze geschnittenen Stückchen liess sich nicht immer, aber doch oft ein regelmässiges Pulsiren constatiren; dasselbe wurde aber durch die genannte Muscarinmenge, ja selbst durch die doppelte niemals zum Schwinden gebracht oder auch nur irgendwie beeinflusst. Standen die Stückchen schliesslich infolge Absterbens still, so konnte durch Atropin kein neues Schlagen hervorgerufen werden.

Dieser Versuch ist mit Hülfe der musculären Hypothese über die Muscarinwirkung nicht zu erklären, denn wenn das Muscarin muskellähmend wirkt, so musste es auf alle Herzstückchen in gleicher Weise einwirken, d. h. alle zum Stillstand bringen, was es in der That nicht thut. Nimmt man jedoch an, dass das Muscarin die Hemmungsganglien reizt, so erklärt sich der Versuch sehr einfach, denn wir wissen, dass der Venensinus diejenige Stelle des Herzens ist, wo die Hemmungsganglien in besonders grosser Menge, ja vielleicht ausschliesslich zu finden sind. Nur die von diesem Theile des Herzens hergenommenen Stückchen reagiren daher auf ein die Hemmungsganglien reizendes Gift prompt; Stückchen aus dem übrigen

1) Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg. Von A. v. Bezold. 1867. I. Bd. S. 165.

2) Nach mündlicher Mittheilung des Letzteren.

Herzen sind der Hemmungswirkung wenig oder gar nicht zugänglich und ist daher das Muscarin auf ihre Schlagfolge ohne Einwirkung. Obigen Versuch könnte man eventuell zur Entscheidung einer viel ventilirten mikroskopisch-physiologischen Streitfrage verwenden. Ranvier¹⁾ und Vignal²⁾ nämlich glauben die von der Theorie Schmiedeberg's geforderten 2 Sorten von Ganglienzellen im Herzen der verschiedensten Thiere gefunden zu haben und mikroskopisch genau unterscheiden zu können. Auch Gerlach³⁾ hält für das Herz des Frosches diese Meinung aufrecht; Dogiel⁴⁾ spricht sich über diesen Punkt zwar nicht in diesem Sinne aus, bildet aber deutlich zwei verschiedene Sorten von Ganglienzellen aus dem Froschherzen ab.⁵⁾ Wenn man nun ein Froschherz sorgfältig zerzupft, so muss es gelingen, Stückchen zu finden, welche beide, und solche, welche nur eine oder die andere Sorte von Ganglienzellen enthalten. Auf Zusatz von Muscarin müssen dann, wenn Ranvier und Vignal Recht haben, die Stückchen, welche motorische und Hemmungsganglien enthalten, aufhören zu schlagen, während die nur motorische Ganglien enthaltenden Stückchen ruhig fortschlagen.

2. Bringt man ein isolirtes Froschherz an den Williams'schen Apparat⁶⁾, so ist man im Stande, nach der aufgezeichneten Curve seine Leistungsfähigkeit unter Einwirkung verschiedener Agentien genau zu beurtheilen. Es ist selbstverständlich, dass ein die Muskelsubstanz reizendes Gift in passender Dosis die Leistungsfähigkeit desselben erhöhen und ein die Muskelsubstanz schwächendes oder lähmendes die Leistungsfähigkeit herabsetzen muss. Nach der sich auf die Muskelsubstanz beziehenden Ansicht müsste nun Atropin die erste, Muscarin aber die letztere Wirkung entfalten. Dem entspricht der wahre Sachverhalt aber keineswegs, denn es gelang mir

1) *Traité technique d'histologie* par L. Ranvier. Paris 1875—1882. Fasc. I—IV. p. 841; vgl. *Leçons d'anat. génér.* 1880.

2) *Gaz. méd. de Paris.* 1880. No. 45. p. 593 und No. 49. p. 651; *Arch. de Physiol. norm. et pathol.* 1881. p. 694 und 910; *Trav. d. l. lab. d'histol. du coll. de France.* 1881. p. 186.

3) *Virchow's Archiv.* 1876. LXV. Bd. S. 187.

4) *Arch. f. mikrosk. Anat.* 1877. XIV. Bd. S. 470; *Nachrichten d. Ksl. Ges. von Freunden der Naturforschung etc.* XXVII. Bd. 1880; *Krakauer Akademieberichte.* VII. Bd. 1880.

5) Wer sich für das Detail dieser Frage interessiert, den verweise ich ausserdem noch auf die Zusammenstellung von Regnier (*Des nerfs du coeur.* Thèse de Paris. 1880) und die Arbeiten von Joseph Scherhey (*Zur Lehre von den Herzzinnervationen.* Inaug.-Dissert. Berlin 1880) und von Kasem-Beck (*Arch. f. mikrosk. Anat.* XXIV. Bd. S. 11. 1884.)

6) *Dieses Archiv.* XIII. Bd. S. 1.

niemals durch Atropin, gleichgültig in welcher Dose ich es dem zur Durchströmung benutzten Blute zusetzte, eine Steigerung der Leistung, welche an der aufgeschriebenen Curve sichtbar gewesen wäre, hervorzurufen, wie dies auch Harnack und Hafemann¹⁾ ausdrücklich betonen, während umgekehrt Muscarin in minimalen Dosen, wie schon Williams²⁾ richtig angibt, die Leistungsfähigkeit³⁾ des Herzens, wenigstens den unter seiner Einwirkung aufgeschriebenen Curven nach zu urtheilen, wahrnehmbar steigert. Die Ansicht, dass Atropin den Herzmuskel reizt, Muscarin ihn aber schwächt, kann danach also nicht richtig sein.

III. Es mögen jetzt die Versuche am nicht herausgeschnittenen, sondern nur freigelegten ganzen Herzen folgen.

Die meisten Physiologen und Pharmakologen stimmen jetzt darin überein, dass man an einem stark gereizten Organe durch eine entsprechende Dosis eines lähmenden Giftes die Reizung wieder beseitigen kann, nicht aber umgekehrt. Wäre nun der Muscarinstillstand des Herzens eine Lähmungserscheinung, so müsste derselbe auch am atropinisirten Herzen sich ausnahmslos sicher herbeiführen lassen. Nun hat zwar Jordan⁴⁾ bei derartigen Versuchen die Wirkung von 0,01—1,0 mg Atropin durch grosse Dosen Muscarin aufheben können, aber er setzt ausdrücklich hinzu, dass dies nicht immer möglich war. Ich selbst habe bei Fröschen, welche 2—5 mg Atropin bekommen hatten, so gut wie nie completen Muscarinstillstand erzielen können, während ich durch Apomorphin oder Kupfer sehr prompt Muskel-lähmung herbeiführen konnte und zwar durch Dosen, welche nicht grösser waren, als sie nöthig sind, um am normalen Froschherzen diesen Lähmungsstillstand herbeizuführen.

Hat man umgekehrt ein bis dahin normales Froschherz durch Apomorphin oder Kupfer in seiner Thätigkeit so stark abgeschwächt, dass es nur noch schwach oder gar nicht mehr schlägt, und applieirt nun auf dasselbe Atropin, so tritt nach Luchsinger dasselbe ein wie nach der Application von Atropin auf das Muscarinherz, d. h. es soll sofort wieder anfangen dauernd zu schlagen. Bei meinen Versuchen war dies aber niemals der Fall; es änderte sich vielmehr durch die Atropinapplication so gut wie nichts, während bei nach-

1) Ich verweise auf die von den genannten Autoren gegebenen sehr instructiven Curven. 2) l. c. p. 10 und Tafel II, Fig. 14.

3) Ich will gern zugeben, dass über das Zustandekommen der Steigerung der Leistungsfähigkeit (Vergrösserung des Pulsvolumens?) noch nicht alles klar ist; die Steigerung selbst aber ist ein unleugbares Factum.

4) Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 17.

heriger Anwendung eines wirklich muskelreizenden Stoffes, wie Campher oder Physostigmin, sich wohl eine Erholung einstellte. Die Wirkung des Kupfers und des Muscarins sind also ebenso principiell verschieden, als die des Atropins und Physostigmins.

Der Versuch gestattet, wie Harnack¹⁾ mehrmals ausführlich dargethan hat, verschiedene Variationen.

Injicirt man einem Frosche, dessen Herz durch Muscarin zum Stillstand gebracht worden ist, eine nicht zu kleine Menge Physostigmin, so fängt zwar das Herz wieder an zu schlagen, aber dieses Schlagen hat einen anderen Charakter als beim normalen Herzen; man merkt, um mich so auszudrücken, die Muscarinwirkung immer noch durch, selbst wenn man sehr bedeutende Physostigminquantitäten zur Verwendung gebracht hat. Auch der in diesen Dingen Ungeübte erkennt dabei schnell, dass Physostigmin und Muscarin nur scheinbare oder wenigstens nur partielle, aber keine wirklichen Antidota sind. Sobald jetzt eine Spur Atropin angewandt wird, wird der Herzschlag sofort normal, womit bewiesen ist, dass die Einwirkung von Physostigmin und Atropin auf das Froschherz qualitativ verschieden ist.

IV. Dass das Atropin kein specifisch reizendes Gift für die Musculatur ist, lässt sich in mehrfacher Weise durch Versuche an Organen warmblütiger Thiere zeigen.

1. Durchströmt²⁾ man die bei 38° C. gehaltenen Schenkel oder die Niere eines warmblütigen, eben getödteten Thieres mit warmem, defibrinirtem Blute desselben Thieres, so fliesst das Blut aus der Vene des betreffenden Organes mit gleichmässiger Geschwindigkeit aus. Setze ich jetzt dem Blute eine geringe Menge eines muskelreizenden Giftes, wie Physostigmin oder Veratrin, zu, so nimmt die Ausflussgeschwindigkeit sofort sehr ab, und das Organ wird blass, indem die Gefässe sich stark zusammenziehen. Vertausche ich dann das vergiftete Blut mit normalem, so wird die Ausflussgeschwindigkeit langsam, aber stetig wieder grösser und kehrt schliesslich zur Norm zurück. Ist nun das Atropin ein in diese Klasse gehöriges Gift, so muss es, wenn nicht quantitativ, so doch qualitativ dieselbe Wirkung haben.

1) Dieses Archiv. II. Bd. S. 307 und V. Bd. S. 427; ferner E. Harnack, Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Halle 1881.

2) Ueber die Methodik derartiger Versuche habe ich eine besondere Arbeit angefertigt, welche ich demnächst in diesem Archive zur Veröffentlichung bringen werde.

In der That hat nun Bezold angegeben, dass kleine Dosen Atropin den Durchmesser der Gefäße vermindern, und Mosso ¹⁾ constatirte, dass bei Durchströmung der Niere mit Blut, welches 1 : 5000 bis : 10000 Atropin enthält, sich die Strömungsgeschwindigkeit vorübergehend verlangsamt. Ich selbst habe jedoch bei recht zahlreichen Versuchen an den verschiedensten Organen der verschiedensten Thiere stets eine sehr erhebliche Beschleunigung des Blutstromes bekommen, wie denn auch Mosso nach vorübergehender Verlangsamung Beschleunigung des Blutstromes ausnahmslos eintreten sah. Die Wirkung des Atropins ist also der des Physostigmins in dieser Beziehung nicht nur nicht ähnlich, sondern sie ist gerade umgekehrt und lässt sich überhaupt nicht als Muskelreiz auffassen.

2. Auch für das Muscarin lässt sich an Organen warmblütiger Thiere der Beweis führen, dass seine Wirkung keine Muskellähmung sein kann. Der Darm geräth bekanntlich nach Injection von etwas Muscarin ins Blut fast augenblicklich in die lebhafteste Bewegung, welche durch nachfolgende Injection von Atropin sofort zum Stillstand gebracht werden kann. Diese lebhafte Peristaltik kann nach den jetzt bestehenden physiologischen Anschauungen nicht durch eine Lähmung der Musculatur erklärt werden und ebensowenig die Aufhebung dieser Bewegung durch Atropin als eine Reizungserscheinung, namentlich da sich hinterher durch muskelreizende Substanzen, wie Physostigmin, prompt die Bewegungen wieder herstellen lassen.

An den Speicheldrüsen aller Säugethiere, an den Hautdrüsen des Salamander ²⁾ und am Tintenorgan des Tintenfisches ³⁾ sieht man nach Muscarinapplication profuse Secretion eintreten, welche durch Atropin sofort sistirt wird. Diese Secretion kann nicht durch eine Lähmung und ihr Verschwinden noch weniger durch eine Reizung erklärt werden.

Am Auge (z. B. der Katze) nimmt man nach Muscarinapplication eine auffallende Pupillenverengerung wahr, welche durch elektrische Reizung des die Pupillenerweiterung bedingenden Sympathicus momentan aufgehoben oder wenigstens gemindert werden kann. Diese Myose kann demnach nur durch Reizung des die Pupille verengernden Nervus oculomotorius erklärt werden. Würde sie auf Lähmung des erweiternden Muskels oder Nervens beruhen, so wäre es unverständ-

1) Verhdl. d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften zu Leipzig. XXVI. Bd. S. 305. 1874.

2) Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 29.

3) Arch. d. sciences physiques et naturelles. III. période. Tome VII. p. 5. 1882.

lich, dass elektrische Reizung des Sympathicus noch mydriatische Wirkung hervorbringt.

V. Eine recht gute Handhabe, die Richtigkeit der verschiedenen Ansichten über das Muscarin zu prüfen, bieten ferner vergleichende Versuche an niederen Thieren. Das Herz der Weinbergsschnecke (*Helix pomatia*) lässt sich ohne Verletzung des Thieres bequem freilegen und schlägt, wenn das Thier ruhig liegt, recht regelmässig. Die anatomische Untersuchung desselben ergibt, dass es schöne quergestreifte Muskelfasern enthält, und es war daher von vornherein wahrscheinlich, dass die Muskelgifte auf dasselbe gerade so gut wirken würden, wie auf das Froschherz. Hinsichtlich der Ganglienzellen scheint mir für das Schneckenherz trotz vielfacher Untersuchungen ¹⁾ darüber noch nichts ausgemacht zu sein; nur soviel steht entschieden fest, dass höchstens eine Sorte von Ganglien, nicht aber deren zwei darin vorhanden sind.

Von Muskelgiften sind am Schneckenherzen namentlich die Substanzen der Digitalingruppe untersucht worden. Mitte der sechziger Jahre gab Vulpian an, dass die Schnecken gegen die Digitalinwirkung unempfindlich sind. Polaillon und Carville ²⁾ erhielten bei Application von Inée Unregelmässigkeiten der Action und momentane Stillstände. Später wiederholte Vulpian ³⁾ seine Versuche, wobei es ihm gelang, durch dasselbe Gift systolischen Stillstand hervorzurufen. Ich selbst konnte durch die verschiedensten Stoffe aus der Digitalingruppe, besonders leicht aber durch Helleborein, typischen systolischen Herzstillstand herbeiführen. Die Thiere waren beim Eintritt des Stillstandes sonst noch ganz gesund und blieben es auch noch für viele Stunden. Durch Kupfer wurde die Leistungsfähigkeit des normalen Herzens deutlich herabgesetzt und durch Physostigmin wieder gesteigert. Danach scheint es mir erwiesen, dass die Muskelsubstanz des Schneckenherzens der des Froschherzens physiologisch gleichwerthig ist. Nach Luchsinger und Glaue (l. c.) hätte jetzt auch Muscarin muskellähmend wirken müssen. Die Anstellung des Muscarin-Atropinversuches am Schneckenherzen ist nicht ganz so einfach wie am Froschherzen, weil das Herz der Mollusken oft

1) Frank Darwin (*Journ. of Anat. and Physiol.* X. p. 506. 1876); Joh. Dogiel (*Pflüger's Arch.* V. Bd. S. 191; *Arch. f. mikrosk. Anat.* XIV. Bd. S. 59. 1877); M. Foster und A. G. Dew-Smith (*Ibid.* S. 317; *Proceed. Roy. Soc.* 1875. No. 160); W. Biedermann (*Wiener Sitzungsber.* LXXXIX. Bd. Heft 1—2. S. 19. 1884); B. Ransom (*Journ. of Physiology.* V. p. 261. 1884).

2) *Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1872. p. 535.

3) *Compt. rend.* T. 88. No. 25. p. 1293. 1879.

spontan still steht, unter dem Einflusse von äusseren Eingriffen leicht Ermattungsstillstände zeigt und von den Bewegungen der Thiere ausserordentlich abhängig ist. Vulpian (l. c.), der zuerst Muscarin auf das Schneckenherz brachte, sah danach deutlichen diastolischen Stillstand eintreten, welcher durch Atropin aufgehoben wurde. C. Fr. W. Krukenberg¹⁾ glaubt, dass dadurch der Streit, ob das Schneckenherz Ganglien hat oder nicht, definitiv entschieden sei. Ich habe den Versuch von Vulpian sehr oft wiederholt, bei der nöthigen Vorsicht durch die hier in Frage kommenden Dosen von Muscarin aber wie Ransom²⁾ niemals diastolischen Stillstand oder etwas dem Aehnliches erzielen können. Bei Anwendung übergrosser Dosen von Muscarin und namentlich bei directer Application derselben auf das überaus zartwandige Schneckenherz lässt sich allerdings ein Herzstillstand herbeiführen, dieser hat aber mit dem Muscarinstillstand des Froschherzens absolut keine Aehnlichkeit, da er niemals von längerer Dauer ist und die Diastole dabei wenig ausgeprägt ist. Es empfiehlt sich bei derartigen Versuchen das Herz der Schnecke nicht zu entblößen, sondern nur die Kalkschale etwas abzulösen und durch die ziemlich durchsichtige darunterliegende Haut des Herzbeutels hindurch die Beobachtungen anzustellen. Wenn ich durch zu unvorsichtige Dosirung eine Verlangsamung und Abschwächung der Herzschläge durch Muscarin herbeigeführt hatte, war durch Atropin absolut keine Besserung derselben zu erzielen. Ich glaube daher mit Sicherheit behaupten zu können, dass zwischen der Einwirkung der Muskelgifte und des Muscarins auf das Schneckenherz ein principieller Unterschied besteht, welcher sich nur so deuten lässt, dass das Muscarin in kleinen Dosen überhaupt kein Muskelgift ist.

Ferner geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Schnecke keinen solchen Herzvagus besitzt, wie die Wirbelthiere, was durch vergleichend-anatomische Untersuchungen ebenfalls schon längst festgestellt ist. Merkwürdigerweise behauptet Ransom³⁾, nachdem er vorher durch besondere Versuche ausdrücklich constatirt hat, dass das Muscarin auf das Schneckenherz absolut ohne Einwirkung ist, schliesslich doch, dass ein Herzvagus bei *Helix* vorhanden sei. Seine Versuche mit Stillstand durch elektrische Reizung machen auf mich den Eindruck, als habe es sich hier lediglich um Ermattungsstillstände gehandelt. Atropin war auf die Stillstände völlig einflusslos.

1) Vgl. physiol. Studien. Erste Reihe, III. Abtheilung. S. 172. Heidelberg 1881. Siehe ebenda S. 15 eine Zusammenstellung der älteren hierher gehörigen Literatur.

2) l. c. S. 329.

3) l. c. S. 336.

Für das Herz des Flusskrebsses (*Astacus fluviatilis*) haben zwar C. Eckhard¹⁾ und F. Plateau²⁾ die Anwesenheit eines Vagus angegeben und durch elektrische Reizung desselben Pulsverlangsamung, ja langdauernden Herzstillstand erzielt; Schmiedeberg³⁾, Jordan (l. c.) und Krukenberg⁴⁾ fanden jedoch das Muscarin wie auch das Helleborein ohne Einwirkung auf dasselbe, was ich nach meinen eigenen Versuchen, die auch auf andere Krebsarten (*Daphnia* und *Gammarus*) sich erstreckten, durchaus bestätigen muss. Auch bei elektrischer Reizung des Krebsherzens konnte ich eine eigentliche hemmende Vaguswirkung nicht wahrnehmen, und ich meine daher, dass das Herz des Krebses physiologisch mit den Herzen der oben genannten Thiere keine Aehnlichkeit hat und zur Entscheidung der uns hier interessirenden Frage ganz unberücksichtigt bleiben muss. Dasselbe gilt von den Herzen der Blutegel (*Clepsine*), der Würmer, von denen ich *Tubifex* und *Naïs proboscidea* untersuchte, und der Insekten (Larve von *Melolontha*, *Ephemera* und *Libellula*), auf die ich ebenfalls sowohl Muscarin als Helleborein ohne Einwirkung fand.

VI. Eine letzte Methode endlich die Muscarinfrage ins Klare zu bringen ist die, die Herzen von Embryonen auf ihr Verhalten gegen Gifte zu untersuchen.

Da nämlich die Musculatur des Herzens sich nach der Angabe aller Anatomen früher entwickelt als die Ganglien desselben, so durfte ich hoffen, dass sich Stadien der Entwicklung des Wirbelthierherzens finden würden, in welchen dasselbe dem Schneckenherzen ähnlich ist, d. h. für Muskelgifte empfindlich, für Nervengifte aber unempfindlich oder wenigstens weniger empfindlich ist.

Meine Versuche über das Verhalten des embryonalen Herzens gegen Muscarin wurden an Amphibien, Fischen, Vögeln und Säugethieren angestellt. Da alle 4 Thierklassen sich verschieden verhalten, so muss ich die Versuche an jeder derselben einzeln besprechen.

1. Was die Amphibien anlangt, so sind in der Literatur nur bei Jordan (l. c.) derartige Versuche erwähnt, der an Salamanderembryonen experimentirte und fand, dass dieselben sehr grosser Dosen Muscarin bedürfen, um deutliche Wirkungen dieser Substanz zu zeigen.

Ich selbst hatte zu meinen Versuchen nur Larven von Fröschen

1) Beiträge zur Anatomie und Physiologie. 1869. IV. Bd. S. 33; vgl. auch Milne-Edwards, Leçons sur la physiologie. 1858. III. S. 183.

2) Arch. de biologie. 1881. I. p. 595.

3) Festschrift zum 25jährigen Jubiläum Ludwig's. S. 225.

4) Vergleichende physiol. Studien. Erste Reihe, III. Abth. 1881. S. 167.

und Kröten (*Alytes obstetricans*) zur Verfügung, welche 14 Tage bis über 1 Jahr alt waren. Mit diesen habe ich mich aber sehr eingehend beschäftigt. Da von anatomischen Angaben nur von Kasem-Beck ¹⁾ eine kurze Notiz vorliegt, dass im Kaulquappenherzen Ganglienzellen vorkommen, so untersuchte ich unter Mitwirkung meines Freundes Ernst Ziegler zunächst diesen Punkt genauer. Siehe hierüber die am Ende der Arbeit befindliche Tafel IV nebst erklärendem Text.

Es gelang zu zeigen, dass im Herzen von 50—60 mm langen Larven bereits reichliche Mengen von deutlichen Ganglienzellen vorhanden sind, welche im Venensinus nach dem Vorhofs zu liegen und in mehrere Gruppen eingetheilt sind. Ob man die Ganglien in zwei anatomisch verschiedene Kategorien, nämlich in solche mit und solche ohne Spiralfaser, einteilen kann, darüber dürften nur sehr eingehende anatomische Untersuchungen Auskunft geben können und enthalte ich mich jeglicher diesbezüglichen Angabe.

Da man bei den Kaulquappen das Herz meistens durch die Haut durch deutlich pulsiren sieht, so wurden die Versuche zunächst an intacten Thieren angestellt, denen ein Tropfen des Giftes ins Maul oder auf die äussere Haut gebracht wurde. Dabei stellte sich jedoch bald heraus, dass dieses Verfahren nur für Stoffe zulässig ist, gegen welche die Thiere sehr empfindlich sind, wie Helleborein, während für Muscarin dabei nur höchst zweifelhafte Ergebnisse gewonnen wurden. Es musste daher zur Freilegung des Herzens geschritten werden. Natürlich muss diese sehr schonend gemacht werden und ist überhaupt nur bei sehr geschickter Assistenz möglich. Nach einiger Uebung gelang es jedoch, die Operation so auszuführen, dass die Larven weder dabei Blut verloren, noch dass es zum Prolaps der Eingeweide kam, und dass das Leben der Thiere dabei nicht gefährdet wurde. Während bei den intacten Larven selbst 1proc. Muscarinlösung nicht regelmässig Pulsverlangsamung machte, bewirkte ein minimales Tröpfchen der halbprocentigen Lösung bei directer Application aufs Herz stets bereits Verlangsamung und ein zweites Tröpfchen Stillstand des Herzens. Diese Dosen sind in Vergleich zu den bei fertigen Fröschen nöthigen sehr gross, denn bei jenen gelang es mir, meist durch 1—2 Tropfen der 0,1 proc. Lösung, die noch dazu nicht einmal direct auf das Herz applicirt wurden, vollständigen Muscarinstillstand zu erzielen. Da ich nun zu allen meinen Versuchen dasselbe Muscarinpräparat verwendet habe, so kann die schwache

1) Arch. f. mikrosk. Anatomie. XXIV. Bd. Heft 1. S. 11. 1884.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

H. E. Ziegler del.

Wirksamkeit bei Kaulquappen nicht am Präparat gelegen haben und müssen wir vielmehr aus den Versuchen schliessen, dass die Froschlarven und Krötenlarven wenigstens 10-, wahrscheinlich aber 100 mal unempfindlicher gegen Muscarin sind als die fertigen Frösche und Kröten, während das Helleborein auf beide gleich intensiv einwirkt. Grosse Dosen Muscarin brauchte übrigens ganz in Uebereinstimmung damit auch Jordan, um an Salamanderembryonen Wirkung zu erzielen. Es leuchtet ein, dass dies zu der Hypothese der musculären Muscarinwirkung absolut nicht passt, während die Schmiedeberg'sche zur Erklärung dieses Verhaltens völlig genügt. Die Larven haben eben ein in musculärer Hinsicht schon völlig entwickeltes, in Bezug auf hemmende Ganglien aber noch wenig entwickeltes Herz.

Doch kehren wir zu den Versuchen an den Larven mit freigelegtem Herzen zurück. Die Thiere fühlten sich unter der Einwirkung des Muscarins sehr unbehaglich, machten die heftigsten Bewegungen mit dem Schwanze, schwammen sehr unruhig umher, entleerten reichliche Kothmengen, schnappen verzweifelt mit dem Maule und liessen ihre Kiemen angestrengt arbeiten. Wurde jetzt ein Tröpfchen der halbprocentigen Atropin- oder Hyoseyaminlösung auf das Herz geträufelt, so legte sich die Unruhe sofort, das Herz schlug schon nach einer Minute wieder ganz normal und die Thiere waren unvergifteten durchaus ähnlich. Ein zweiter Muscarinversuch gleich hinterher gelang niemals, vielmehr schien das Gift jetzt absolut wirkungslos zu sein, während durch Helleborein binnen 10 Minuten sich systolischer Herzstillstand ausnahmslos erzielen liess. Die Thiere schwammen dann mit dem zu einem minimalen weissen Klümpchen zusammengezogenen Herzen ebenfalls unruhig umher, waren aber schon nach 30—60 Minuten matt und starben bald. — Zum weiteren Beweise, dass der Muscarinstillstand des Larvenherzens wirklich durch Reizung der hemmenden Ganglien zu Stande kommt, wurde in zweierlei Weise verfahren.

Zunächst wurde bei zwei recht kräftigen, 58 und 61 mm langen Larven vorsichtig das verlängerte Mark freigelegt und unter Controle des Herzens mit Inductionsströmen gereizt. Dabei trat stets ein deutlicher und nach dem Aussetzen der Reizung noch 10—20 Secunden anhaltender diastolischer Herzstillstand ein. War das Thier jedoch vorher mit Atropin vergiftet worden, so hatte die Reizung auf das Herz gar keine Einwirkung. Denselben Erfolg hatte elektrische Reizung in der Gegend des Venensinus: am unvergifteten Thiere erzeugte sie langdauernden Herzstillstand, am atroponisirten aber nichts.

Es ist selbstverständlich, dass dieser äusserst schwierige Versuch nur an den grössten Exemplaren der Larven ausgeführt werden kann, und die daraus zu ziehende Schlussfolgerung, dass die Kaulquappen bereits einen vom Centralnervensystem nach dem Herzen führenden, erregbaren Vagus besitzen, gilt daher gleichfalls nur für solche grosse überwinterte Exemplare. Den Muscarinstillstand hingegen konnte ich auch an erst 20 mm langen und nicht über 14 Tage alten Larven prompt herbeiführen.

Weiter wurde zur genaueren Analyse der Muscarinwirkung das Herz recht grosser Kaulquappen in toto herausgeschnitten und unter der Lupe vorsichtig in der Weise des Stannius'schen Versuches zerschnitten. Dabei ergab sich ausnahmslos das Resultat, dass nach der Durchtrennung des gut pulsirenden Herzens an der Atrioventriculargrenze bei gewöhnlicher Temperatur mit recht scharfen Instrumenten der Ventrikel sofort still stand und für immer bewegungslos blieb, während der aus Sinus und Vorhof bestehende obere Abschnitt unverändert weiter pulsirte. Wurde derselbe jetzt an der Grenze zwischen Vorhof und Sinus¹⁾ nochmals durchtrennt, so stand der Vorhof sofort und für immer still, während der Sinus weiter pulsirte. Wurde jetzt zu dem pulsirenden Sinus ein Tröpfchen Muscarin gesetzt, so hörte er zu schlagen auf und fing auch beim Erwärmen auf dem geheizten Objecttisch nicht wieder an, wohl aber sofort nach Zusatz einer Spur von Atropin. Es ist danach also nicht mehr zu bestreiten, dass das Muscarin auf das Kaulquappenherz, und zwar auf den Theil, an welchem Ganglienzellen nachweisbar sind, in nicht zu kleinen Dosen specifisch einwirkt.

Der abgeschnittene, stillstehende Ventrikel, welcher die Hauptmuskelmasse des Larvenherzens ausmacht, lässt sich, wie ich weiter fand, durch vorsichtiges Erwärmen auf dem geheizten Objecttisch auf 30—35 ° C. zu kräftigem und meist auch ziemlich regelmässigen Schlägen veranlassen, welches stundenlang anhalten kann. Ist die Luchsinger'sche Anschauung richtig, so müsste ein derartiger, schlagender Ventrikel durch Muscarin zum Stillstand und durch Atropin zum Weiterschlagen gebracht werden können. Dies gelang mir aber niemals, vielmehr waren kleine Dosen Muscarin ganz ohne Einwirkung und nach bedeutend grösseren kam er zwar schliesslich zum

1) Diese Durchschneidung ist insofern von besonderem Werthe, als am Herzen des fertigen Frosches die Grenze zwischen Vorhof und Sinus nicht mehr existirt und daher die Durchschneidung nach Gutdünken gemacht werden muss, während bei der Larve eine ganz scharfe Grenze existirt.

Stillstand, dieser war aber dann ein definitiver, der sich durch Atropin nicht wieder aufheben liess.

Alle Vorgänge am Kaulquappenherzen lassen sich folglich mit Hilfe der Schmiedeberg'schen Muscarintheorie sehr leicht, mit Hilfe der Muskeltheorie aber gar nicht erklären.

2. Das Verhalten junger Fische gegen Muscarin ist dem der Kaulquappen ähnlich. An kaum 20 mm langen Exemplaren von *Rhodeus amarus* konnte ich durch Einsetzen derselben in ein Uhr-glas, welches 2 Tröpfchen der halbprocentigen Muscarinlösung enthielt, schnell vollständiges Aufhören der Circulation sogar am intacten Thiere wahrnehmen, während nach Aufträufelung von Atropin der Schlag des Herzens und die gesammte Circulation rasch wieder in den Gang kam und nun durch eine neue gleiche Muscarindosis nicht mehr beeinflusst wurde.

Das Verhalten erwachsener Fische gegen Muscarin und Atropin ist schon oft untersucht worden und immer dem der Frösche gleich gefunden worden. Neuerdings haben Kasem-Beck und J. Dogiel¹⁾ dasselbe zum Gegenstand einer eingehenden Studie gemacht und für das Hechtherz alles bestätigen können, was für das Aalherz bereits bekannt war. Sie fanden kurz gesagt, dass Muscarin und Atropin auf das Hechtherz gerade so wirken wie auf das Froschherz.

Ein besonderes Interesse in der Thierreihe erheischt das früher zu den Fischen gerechnete Neunauge sowie seine Larve, der Ammonoetes. Diese Thierart weicht von den übrigen Wirbelthieren so sehr ab, dass es wünschenswerth erschien, daran besondere Versuche anzustellen. Dr. Ziegler hatte die Güte, aus Freiburg sowohl Ammonoetes branchialis als Petromyzon Planeri zu besorgen. Die Ammonoetes waren 84—98 mm lang. Beim Einsetzen derselben in muscarinhaltiges Wasser änderte sich im Herzschlag gar nichts. Es wurde daher das Herz durch ein in die sehr derbe und daher vielleicht schwer durchgängige Haut geschnittenes Fenster freigelegt und 1 proc. Muscarinlösung direct auf dasselbe applicirt. Aber auch hierbei war der Einfluss auf die Pulsfrequenz gleich Null. Dasselbe Resultat ergab sich am ausgebildeten Petromyzon, so dass hier also eine merkwürdige Ausnahme zu constatiren ist von der Regel, dass alle Wirbelthiere auf Muscarinapplication mit Pulsverlangsamung oder mit Herzstillstand reagiren. Dies auffällige Factum wird indessen dadurch einigermaassen begreiflich, dass die Familien der Leptocardier und der Cyclostomen,

1) Siebold und Kölliker, Ztschr. f. wissenschaftl. Zoologie. XXXVII. Bd. S. 259. 1883.

zu welch letzteren die Petromyzonten gehören, in überaus vielen Beziehungen von den Fischen abweichen und so weit unter ihnen stehen, dass sie gewiss nach allen Autoren eine, resp. zwei besondere Klassen des Thierreichs bilden würden, wenn die Anzahl der dazugehörigen Thiere nicht so minimal wäre. Ueber diesen Gegenstand sei z. B. das Urtheil von C. Claus¹⁾ angeführt. Er sagt: „Unter den Fischen ergeben sich so bedeutende Unterschiede in der Differenzirung der Organe, dass man dieselben in mehrere Klassen aufzulösen berechtigt ist. Man würde die Leptocardier nicht nur allen Fischen, sondern allen Wirbelthieren gegenüberstellen; man würde ferner die Cyclostomen, Selachier und Dipnoer als Klassen sondern können.“ Gegenbauer, O. Schmidt, E. Haeckel und R. Wiedersheim dagegen rechnen die Cyclostomen entschieden in eine besondere Klasse. Es sei hier noch erwähnt, dass die physiologische Differenz der Petromyzonten²⁾ und Leptocardier gegenüber den Fischen sich auch darin documentirt, dass sie allein von allen Wirbelthieren nach den Untersuchungen von Eddinger³⁾ keine Salzsäure im Magen absondern.

3. Ueber das Verhalten der Herznerven bei Vogelembryonen sind schon frühzeitig Versuche angestellt worden. C. Eckhard⁴⁾ kam bei einer darauf bezüglichen Studie zu dem Schlusse, dass im sich bewegenden embryonalen Vogelherzen keine Ganglien, ja überhaupt keine zelligen Elemente vorkommen, was jedoch von W. His⁵⁾ später bestritten wurde. Legte Eckhard an dem Herzen zwölf-tägiger Hühnerembryonen eine Stannius'sche Atrioventricularligatur an, so schlugen bei gewöhnlicher Temperatur nur die Vorhöfe weiter und zwar stundenlang. Der abgebundene, resp. abgebunden gewesene Ventrikel war zwar reizbar, schlug aber nicht spontan und nicht rhythmisch. Wurde derselbe jedoch auf 37—40° erwärmt, so fing er rhythmisch zu schlagen an, hörte beim Abkühlen auf und fing bei neuem Erwärmen von Neuem zu schlagen an. Aehnlich wie das Abbinden wirkte das Abschneiden. Ich habe diesen Eckhard'schen Versuch, welcher übrigens recht schwierig ist, an einem Hühnchen vom 12. und einem vom 14. Bebrütungstage wiederholt und kann

1) Lehrbuch der Zoologie. III. Aufl. S. 611. 1885.

2) Vgl. auch B. Solger, Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie. XLI. Bd. 1885. S. 613.

3) Bericht über die Senkenbergische naturforschende Gesellschaft. S. 74. 1884.

4) Ztschr. f. rationelle Med. Dritte Reihe. XXIX. Bd. S. 57. 1867.

5) Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes. Leipzig 1868. S. 100, 101 und 151.

ihn durchaus bestätigen. Er erinnert, wie man sieht, sehr an den entsprechenden Versuch am isolirten Kaulquappenherzen. Nichtsdestoweniger sind die beiden Herzarten keineswegs physiologisch gleichwerthig, denn Muscarinzusatz, welches den oberen Herzabschnitt der Kaulquappe so prompt zum Stillstand bringt, war auf den oberen Herzabschnitt wie auf das ganze Herz des Hühnchens am 12. Bebrütungstage ohne wahrnehmbare Einwirkung.

Soviel über den Eckhard'schen Versuch und seine Verwendung im Sinne unserer Untersuchung.

Die ersten elektrischen Reizungsversuche am Vogelherzen scheint Wernicke¹⁾ ausgeführt zu haben. Schwache Inductionsströme machen nach diesem Autor nichts, bei mittelstarken tritt keine Verlangsamung, sondern eine Beschleunigung der Herzaaction auf, welche unter bedeutendem Abnehmen der Dauer der Diastole sich bei starken Strömen schliesslich in einen während der ganzen Dauer der Reizung anhaltenden systolischen Stillstand verwandelt. Dieser Stillstand tritt nicht gleich beim Beginn der Reizung auf und hört erst einige Zeit nach dem Aufhören der Reizung auf. Nach meinen Erfahrungen am Kaulquappenherzen war ich geneigt zu glauben, es möchte sich hier um einen nur von Wernicke falsch gedeuteten diastolischen Herzstillstand gehandelt haben, und ich habe daher den Versuch mehrmals an Embryonen vom 12. bis zum 16. Bebrütungstage wiederholt und mich überzeugt, dass auch beim Aufsetzen der Elektroden am Sinus niemals ein wirklich diastolischer Stillstand zu Stande kommt, dass die ganze Erscheinung vielmehr, wie Wernicke richtig sagt, etwas Tetanusartiges hat. Dass wir es hierbei nicht mit dem gewöhnlichen Stillstand durch Vagusreizung zu thun haben, wurde mir besonders noch dadurch klar, dass vorheriges Aufträufeln von Atropin an der Erscheinung nichts ändert. Die Verhältnisse sind also von denen bei der Froschlarve principiell verschieden. Preyer²⁾ zieht aus Wernicke's Versuchen folgerichtig den Schluss, dass das embryonale Herz der Vögel in dem genannten Stadium der Bebrütung noch keine Hemmungsganglien enthalten kann. Damit stimmt überein, dass Krukenberg³⁾ selbst in späten Stadien der Bebrütung Muscarin ohne Einwirkung auf das Herz des Vogelembrryo fand. Der principiellen Wichtigkeit dieses Versuches wegen habe ich das Herz des bebrüt-

1) Zur Physiologie des embryonalen Herzens. Jena 1876. Fünftes Heft der ersten Reihe von W. Preyer's Sammlung physiologischer Abhandlungen.

2) Specielle Physiologie des Embryo. Leipzig 1883—1884. S. 519.

3) Vgl. physiol. Studien. Erste Reihe, III. Abtheil. S. 153, und: Die Bedeutung der vergleichenden Methode für die Biologie. S. 17. Heidelberg 1882.

teten Hühnerembryo von seiner ersten Anlage an bis zum Ausschlüpfen des Thieres aus dem Eie unter Beobachtung aller Cautelen auf sein Verhalten gegen Helleborein einerseits und Muscarin andererseits untersucht und gefunden, dass man durch Helleborein bereits am vierten Tage charakteristischen systolischen Stillstand bewirken kann, während Muscarin noch zwei Tage vor dem Ausschlüpfen selbst in grossen Dosen fast ganz wirkungslos war. Einen wirklichen Muscarinstillstand des Herzens habe ich am Hühnerembryo überhaupt nie und deutliche, durch Atropin aufhebbare Pulsverlangsamung nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung nach Application grosser Dosen direct auf das Herz gesehen. Nach dem Ausschlüpfen nimmt aber die Hemmungsvorrichtung rasch an Erregbarkeit zu und ist beim Hühnchen schon am siebenten Tage von der beim ausgewachsenen Thiere kaum noch zu unterscheiden. Beim Sperling war noch in der zweiten Woche nach dem Ausschlüpfen die Muscarinwirkung eine nicht ganz vollkommene und nur durch grosse Dosen zu erzielen.

Muskellähmende Gifte, wie Kupferdoppelsalz oder Chloral, erwiesen sich beim Hühnchen in allen Stadien der Bebrütung als höchst wirksam, indem schon nach recht kleinen Dosen derselben der Herzschlag schwach und langsam wurde, um nach einiger Zeit für immer aufzuhören. Atropin vermochte ihn niemals wieder hervorzurufen. Wäre nun das Muscarin ein muskellähmendes Gift, so hätte es gleichfalls in allen Stadien der Bebrütung wirksam sein müssen. Da dies aber absolut nicht der Fall war, so folgt auch aus diesen Versuchen am Vogelembryo, dass die musculäre Theorie der Muscarinwirkung unrichtig ist. Nach der Schmiedeberg'schen Theorie finden alle beobachteten Erscheinungen darin ihre Erklärung, dass das Herz des Vogelembryo fast bis zuletzt noch keine functionsfähigen Hemmungsganglien besitzt. Dass der Vogelembryo noch kein Herzhemmungssystem besitzt, während dasselbe bei der Larve des Frosches und der Kröte bereits vorhanden ist und, wenn auch unvollkommen, functionirt, kann uns nicht wundern, denn der in der Schale äusseren Gefährlichkeiten nicht ausgesetzte Vogelembryo bedarf desselben nicht, während die frei umherschwimmenden Kaulquappen desselben wie fertige Thiere nicht gut entbehren können.

4. Wir kommen jetzt zu den Versuchen an Säugethierföten. Lautenbach ¹⁾, Soltmann ²⁾ und Ewald ³⁾ fanden den Herzvagus

1) Citirt von Schiff in Pflüger's Archiv. XVIII. Bd. S. 172. 1878.

2) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. XI. Bd. S. 101. 1877; Sitzungsber. d. Schles. vaterl. Ges., med. Sect., vom 19. Novbr. 1876.

3) Du Bois Reymond's Arch. d. Physiol. S. 538. 1878.

der Föten von Kaninchen, Hunden und Katzen nicht oder nur sehr wenig erregbar durch elektrische Ströme, eine Ansicht, welcher auch Krukenberg¹⁾ und Preyer²⁾ beipflichten, während Langendorff³⁾ für die Embryonen von Katzen, Kaninchen und Meer-schweinchen nachwies, dass sich sowohl durch elektrische Reizung des Vagusstammes, als durch Muscarin Pulsverlangsamung, ja Herzstillstand erzielen lässt. Ich selbst constatirte an Kaninchen und Katzen, dass die völlig ausgetragenen Jungen bei Application einiger Tropfen der einprocentigen Muscarinlösung auf das freigelegte Herz typischen diastolischen Stillstand bekommen, der durch Atropin sofort beseitigt werden kann. Zwei Wochen nach der Geburt genügen kleinere Dosen, um dieselben Wirkungen hervorzurufen. Einige Tage vor dem normalen Ende der Schwangerschaft kommt es durch Muscarin überhaupt nicht zu ordentlichem Herzstillstand, sondern nur zu Verlangsamung des Herzschlages. Die Empfindlichkeit des Herzens gegen Muskelgifte, wie Kupfer und Digitalis, erwies sich dagegen immer bei Föten um so grösser, je jünger sie waren, und ging namentlich nach der Geburt entschieden zurück. Damit ist bewiesen, dass auch an Säugethierföten die Luchsinger'sche Erklärung der Muscarinwirkung nicht genügt, während die Schmiedeberg'sche alle beobachteten Erscheinungen in befriedigender Weise deutet. Das Hemmungssystem ist eben beim Säugethier wie bei allen anderen Thierklassen, welche es überhaupt besitzen, nach der Geburt entwickelter und die Empfindlichkeit gegen Muscarin daher grösser als vor der Geburt.

Wenn wir uns zum Schluss die Frage vorlegen, wodurch man wohl darauf gekommen ist, die Wirkung des Muscarins und Atropins musculär zu deuten, so dürfte Folgendes angeführt werden können. Da die meisten Autoren bis zum vorigen Jahre sich zu ihren Muscarinversuchen des käuflichen Muscarins bedienten, welches, wie Schmiedeberg (l. c.) gezeigt hat, meist eine geringe Menge einer atropinartig wirkenden Base beigemischt enthält, so mussten sie unverhältnissmässig grosse Dosen anwenden, wenn sie überhaupt Wirkungen erzielen wollten. Solche grosse Dosen aber wirken, wie Schmiedeberg gar nicht bestreitet, allerdings auf die Muskelsubstanz ein. Diese Einwirkung hängt aber mit der intensiven Reizung der Hemmungsvorrichtungen zusammen, wie schon dadurch sich

1) Die Bedeutung der vgl. Methode für die Biologie. S. 17.

2) Spec. Physiologie des Embryo. S. 519.

3) Breslauer ärztl. Ztschr. 27. Decbr. 1879. S. 247.

beweisen lässt, dass sie auch bei starker elektrischer Vagus- oder Sinusreizung zu Stande kommt. So gibt z. B. auch Mc William¹⁾ für das Herz von Triton cristatus ausdrücklich an: In the newt the sinus, auricles and ventricle are all inexcitable to direct stimulation during strong inhibition (by electric currents). Weiter muss zugegeben werden, dass ein durch das reinste Muscarin in viel kleinerer Dose in Stillstand versetztes Herz nach längerer Zeit, z. B. nach einer Stunde, allerdings an seiner mechanischen und elektrischen Erregbarkeit bedeutend einbüsst, ja dass dieselbe fast völlig schwinden kann. Unsere theoretischen Erörterungen beziehen sich aber nicht auf das stundenlang stillstehende Herz, sondern auf ein ganz normales, höchstens für einige Minuten zum Stillstand gebrachtes und dabei vor Austrocknung sorgfältig geschütztes. Für ein solches muss ich mit Schmiedeberg die musculäre Schwächung durch Muscarin durchaus in Abrede stellen.

Dass Luchsinger dem Atropin muskelreizende Eigenschaften zuschreibt, hat ausser in den Muscarinversuchen auch noch darin seinen Grund, dass ein aus beliebigen Gründen absterbendes Herz an Erregbarkeit seiner hemmenden Ganglien in einem gewissen Stadium stets zunimmt. Luchsinger hat dies eigenthümliche Verhalten in einer seiner Arbeiten²⁾ selbst angeführt. Bringt man nun auf ein solches Herz eine Spur Atropin, so fängt es sofort für einige Zeit wieder zu schlagen an. Dies gilt namentlich für die grosse Klasse der durch Lähmung der motorischen Ganglien des Herzens tödtenden Substanzen, aber auch für reine Muskelgifte. Natürlich ist die in solchen Fällen durch Atropin erzielte Erholung nur eine ganz vorübergehende. Man kann dadurch aber doch sehr getäuscht werden und zu der Meinung kommen, dass das Atropin wirklich einen Reiz auf die Muskelsubstanz ausübe.

Meinem Freunde E. Ziegler, Assistenten des zoologischen Instituts zu Strassburg, welcher mich bei der Anfertigung obiger Arbeit wesentlich unterstützte und die folgenden Untersuchungen in meinem Interesse anstellte, sage ich hiermit meinen besten Dank.

Ich lasse jetzt die Resultate folgen, welche Dr. Ziegler bei der Untersuchung des Froschlarvenherzens feststellte und mir mittheilte.

„Zur Untersuchung dienten 50—60 mm lange Larven von Alytes

1) Proceed. of the physiol. soc. No. 2. p. 16. 1885.

2) Pflüger's Archiv. XXV. Bd. S. 211. 1881.

obstetricans Wagl., deren Hinterextremitäten noch sehr klein waren.¹⁾ Das Herz wurde aus dem Körper herausgeschnitten, unter der Lupe von den anhängenden, nicht zugehörigen Gewebstheilen befreit, mit 1proc. Osmiumsäure übergossen, einige Minuten später in 70proc. Alkohol gebracht und nach Entwässerung in absol. Alkohol und der möglichst bald zu beendenden Aufhellung durch Nelkenöl in Canadabalsam eingeschlossen. Uebergiesst man das Herz in situ mit Osmiumsäure, so ist zu befürchten, dass zu viel Blut in demselben zurückbleibt und die Beobachtung stört. In Hinsicht auf den Zweck der vorliegenden Untersuchung, nämlich für die Entscheidung der Frage, ob das Larvenherz schon Ganglienzellen enthält, war die oben angeführte Methode genügend; bei der geringen Menge des Materials musste ich von Versuchen, die Methode zu verbessern oder eine andere auszuprobieren, absehen; sowohl Goldchlorid als Pikrocarmin färbten die anderen Gewebelemente stärker als die Ganglienzellen und schienen daher wenig tauglich.

Die Ganglienzellen sind bei guter Beleuchtung deutlich zu sehen²⁾ (Fig. 3, Taf. IV); der Durchmesser der Zellen schwankte gewöhnlich zwischen 0,03 und 0,04 mm, derjenige der Kerne zwischen 0,01 und 0,014 mm; doch kommen auch kleinere Ganglienzellen vor. Die Kernkörperchen sind stark lichtbrechend, meistens einzeln, häufig auch zu zweien in einem Kern zu sehen. Die Nervenfasern sind nicht so leicht zu erkennen, weil die Markscheide fehlt oder wenigstens bei dem obigen Verfahren von der Osmiumsäure nicht geschwärzt wird.

Man findet die nervösen Elemente in der gleichen Weise gelagert (Fig. 2, Taf. IV), wie am Herzen eines erwachsenen Batrachiers. Zwei Haufen von Ganglienzellen liegen an der Grenze von Ventrikel und Atrium. Zahlreiche Ganglienzellen liegen in Gruppen den beiden Nerven an, welche durch das Atrium gehen, dann auf dem Sinus venosus durch eine reichlich von Ganglienzellen umgebene Commissur sich verbinden und dann nach rechts und links auf die Venenstämmе übertreten.

An der Grenze zwischen Sinus venosus und Atrium und auf

1) Ueber solche Larven siehe die Angaben von Wiedersheim (Zoolog. Anzeiger. 1878. S. 104) und von Brunck (Zoologischer Anzeiger. 1882. S. 92), ferner J. Kollmann, Das Ueberwintern von europäischen Frosch- und Tritonlarven etc. (Verhandlg. der naturforschenden Gesellschaft in Basel. VII. Theil. 2. Heft. 1883).

2) Ganglienzellen aus dem Kaulquappenherzen wurden, wie schon oben erwähnt, auch von Kasem-Beck beschrieben. Archiv für mikroskopische Anatomie. XXIV. Bd. S. 11.

dem Sinus venosus findet man einige Ganglienzellen, welche nicht an den Nervenstämmen ansitzen, sondern vereinzelt liegend einen Plexus bilden. Im unteren Theile des Atrium zweigt sich von dem einen Nervenstamme ein kleiner, mit Ganglienzellen besetzter Ast ab und geht zu dem anderen. Die Nervenstämmen liegen in dem Septum des Vorhofs. Ob dieses letztere sich schon zur definitiven Form entwickelt hat, konnte ich nicht entscheiden, weil der Vorhof in den Präparaten immer collabirt oder comprimirt war.“

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel IV.)

Die Figuren beziehen sich auf das Herz 50—60 mm langer Larven von *Alytes obstetricans*.

Fig. 1. Herz in situ freigelegt.

Fig. 2. Das Herz ist herausgeschnitten und der Ventrikel nach vorn gelegt. Die Lage der Ganglienzellen ist im Vorhof und im Sinus venosus eingezeichnet. Die Vergrößerung ist eine 13fache. Die beiden Pfeile bezeichnen die Richtungen, in welchen das Herz bei der Trennung seiner einzelnen Abtheilungen durchschnitten wurde.

Fig. 3. Ein Stückchen eines Nervenstammes mit anliegenden Ganglienzellen aus dem Atrium.

In allen Figuren haben die Buchstaben folgende Bedeutung.

V. Ventrikel.

A. Atrium.

S. v. Sinus venosus.

B. a. Bulbus arteriosus.

a. Arterienstamm.

p. Pigment des Peritoneums.

K. Grenze des Pericardiums gegen die Kiemenhöhle.

n. Die beiden Nervenstämmen auf dem Septum des Atriums mit den anliegenden Ganglienzellen.

c. Commissur der beiden Nervenstämmen im Sinus venosus.

g. Ganglienzelle.

nk. Kern in der bindegewebigen Hülle einer Ganglienzelle.