

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alaun und von Eisensalzen¹⁾ Fische abtöten, während sie auf Frösche überhaupt keine Einwirkung haben. Es giebt immer noch Experimentatoren, welche diese altbekannten Thatsachen von neuem entdecken. Für Saponinsubstanzen²⁾ sind sämtliche Fische ganz ungemein empfindlich. Von Fischen möchte ich zwei wenig bekannte, Helmichthys und Leptocephalus, deshalb hervorheben, weil dieselben vollkommen durchsichtig sind. Der letztgenannte ist noch dadurch pharmakologisch bemerkenswert, dass er, abgesehen vom Amphioxus, der einzige Fisch mit farblosem Blute ist. Der Schlammputzger (*Cobitis fossilis*) und die schon S. 170 erwähnte Schleie (*Tinca vulgaris*) eignen sich der in ihrer Darmmuskulatur reichlich vertretenen quergestreiften Fasern wegen gut zu Versuchen über die Wirkung von Giften auf Darmbewegung. — Die zu berücksichtigenden Symptome bei allen genannten Tierklassen sind recht vielfältige und erfordern daher zu ihrer Besprechung eine ganze Reihe von Kapiteln.

I. Allgemeinerscheinungen.

Hierher gehören namentlich Aeusserungen der Unlust, des Schmerzes, der Unruhe und der Benommenheit. Frösche können vor Schmerz sich höchst auffallend krümmen, sowie sogar einen schreienden Laut von sich geben. Zustände von Hypnose lassen sich nach Injektion mancher Substanzen leichter als an normalen Tieren hervorrufen. Ob das Gefühl des Hungers vermindert ist, kann man an *Rana temporaria* und *esculenta* schlecht wahrnehmen, welche in der Gefangenschaft meist nichts fressen, wohl aber am Laubfrosch, der bekanntlich gern Fliegen frisst. Bei Fischen hat man darauf zu achten, ob das muntere Umherschwimmen und das Schnappen nach hineingeworfener Nahrung aufhört.

II. Erscheinungen von seiten der Sinnesorgane.

Die hierher gehörigen Versuche lassen sich in folgende vier Gruppen zusammenfassen.

1. **Sehorgan.** Ob ein Frosch durch ein Gift die Fähigkeit des Sehens eingebüsst hat, ist leicht festzustellen, solange er behend umherhüpft und aus dem Gefäss zu entschlüpfen sucht. Von seiten der Pupillen treten bei Frosch und Kröte nur sehr selten Veränderungen durch Gifte ein. Am bekanntesten ist noch die Erweiterung durch Kokain. Dass Temperaturveränderungen die Weite selbst der extirpierten Froschiris beeinflussen, haben Luchsinger und seine Schüler³⁾

¹⁾ C. Weigelt, Arch. f. Hyg. Bd. 3, 1885, p. 40; Schm. Jb. Bd. 208, 1885, p. 304.

²⁾ R. Kobert, Ueber Fischgifte und Giftfische. Verhdl. des Rostocker Fischereivereins Jg. 1902; Med. Woche 1902, Nr. 18—21.

³⁾ Franz Kuhe, Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf irritable Gewebe. Inaug.-Diss. Bern 1884. — Gysi, Beiträge zur Physiologie der Iris. Diss. Bern 1879. — Luchsinger, Mitteilungen der Berner Nat.-Forsch.-Ges. 1880, Abdruck.

bewiesen; ob diese Veränderungen durch Gifte beeinflusst werden, ist nicht bekannt. Mässige Erwärmung müsste nach den genannten Autoren Verengerung, stärkeres Erwärmen Erweiterung verursachen.

2. Das Organ des **Geschmackes** lässt sich bei Fröschen durch pharmakologische Agentien sehr leicht beeinflussen. Man braucht nur Spuren einer unangenehm schmeckenden oder irritierenden Substanz auf die Zunge zu bringen und kann dann meist sehr bald sehen, wie das Tier das Maul aufsperrt und mit den Vorderpfoten die Zunge gleichsam abwischt. Auch Würgen ist ein leicht wahrnehmbares Symptom.

3. Das Organ des **Gleichgewichts** hat namentlich Fr. Goltz¹⁾ bei Fröschen sehr genau studiert. Man prüft es, indem man den Frosch auf eine schiefe Ebene setzt oder auf einem Buchrücken balancieren lässt. Gehirnlähmende Gifte stören es sehr bald. Betreffs des Einflusses der Abtragung der einzelnen Hirnteile muss auf Goltz verwiesen werden.

4. Das Organ der **Sexualität** hat ebenfalls namentlich Goltz²⁾ an männlichen Fröschen zu untersuchen gelehrt. Ein von dem Centrum desselben ausgehender Reiz bedingt bekanntlich zur Zeit der Geschlechtsthätigkeit bei diesen Tieren das Aufsuchen, das Erkennen und das Umfassen des Weibchens, selbst wenn es nur z. B. aus einem Hinterteil besteht; er bedingt ferner einen dauernden Krampf der Vorderbeine, welcher zum Festhocken auf dem Rücken des Weibchens nötig ist. Fortnahme des Grosshirns steigert die Umfassungsbegierde. Das eigentliche Haftorgan ist die nur beim Männchen entwickelte Daumenwarze. Gifte, welche das Gehirn und Rückenmark lähmen, heben auch die geschlechtliche Erregtheit meist bald auf.

III. Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktus.

Zum mindesten beachte man die nachstehenden Punkte.

1. **Mund.** Ausser dem schon erwähnten Würgen und Abstreichen der Zunge gehört hierher namentlich Erbrechen, welches beim Frosch mit Vorstülpung des Oesophagus, ja des Magens in die Mundhöhle und sehr lauten Brechgeräuschen verbunden sein kann. Aus dem Fehlen dieser Symptome darf man jedoch keineswegs schliessen, dass die betreffende Substanz beim Warmblüter ebenfalls kein Erbrechen verursachen werde.

2. **Intestinaltraktus.** Bewegungen irgend erheblicher Art bei eröffneter Bauchhöhle am Magendarmkanal des Frosches zu beobachten, gelingt ohne Kunsthilfe selbst bei manchen Mitteln, welche am Warmblüter stärkste Peristaltik hervorrufen, kaum oder gar nicht. Wohl aber kann man den normalen Magen und Darm des Frosches durch Pfefferextrakt nach W. Spitzer³⁾ sicher zu Bewegungen veranlassen und die Störung derselben durch Gifte (z. B. Opium) studieren. Weiter kann man untersuchen, ob durch ein Gift die perschnurartigen Kontraktionen des Oesophagus, welche nach Ausbohren des Rückenmarks eintreten und zuerst von Goltz beschrieben sind, beeinflusst oder etwa gar ganz aufgehoben werden. Ueber den Einfluss des Curarins auf die Fortbewegung des Darminhaltes beim Frosch sei auf G. Swirski⁴⁾ verwiesen.

3. **Anus.** Am uneröffneten Frosche sieht man nach darmreizenden Mitteln gelegentlich Prolapsus ani, d. h. Vorstülpung der Kloakenschleimhaut bei Lebzeiten eintreten. Diarrhöe kann man meist nicht beobachten.

4. **Sektionsbefund.** Von anatomischen auffallenden Veränderungen, welche am Darmtraktus durch Gifte hervorgerufen werden, sind namentlich Hyperämie und Blutaustritte an der Uebergangsstelle der Rachenschleimhaut zum Oesophagus zu merken, welche im Magen und im Darm z. B. durch Subkutaneinjektion

¹⁾ Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869, p. 52.

²⁾ Ibid. p. 20.

³⁾ Ueber die Darmwirkung des Opiums und Morphiums. Inaug.-Diss. Berlin 1891. — Virch. Arch. Bd. 123, 1891.

⁴⁾ Pflügers Arch. Bd. 85, 1901, p. 226.

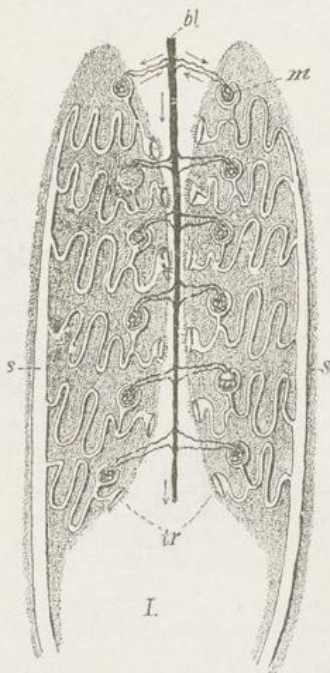
entzündungserregender Stoffe hervorgerufen werden können. Mikroskopisch zeigen die Mund- und Rachenschleimhaut, die Magen- und Darmschleimhaut, das Herz, die Muskeln, die Leber und die Nieren gelegentlich degenerative Veränderungen. Falls Eisen, Quecksilber-, Blei- oder Wismutsalze subkutan eingespritzt waren, hängt man den gesamten, im Zusammenhange herausgenommenen und geöffneten Magendarmkanal in verdünntes Schwefelammon und sieht dann die der Ausscheidung dienenden Stellen schwarz werden. Der normale Darm zeigt dabei nur am Pylorus einen schwarzen Ring (Schwefeleisenbildung).

IV. Erscheinungen von seiten der Harnorgane.

Man hat sowohl den Harn als die Harnorgane zu beachten.

1. Harn. Es gelingt nicht selten, Frösche dadurch zur Entleerung ihres Harnes (im Strahl) zu veranlassen, dass man sie in die Hand nimmt und das Abdomen komprimiert. Dadurch ist man in den Stand gesetzt, Versuche über

Fig. 61.



Schematische Darstellung der Niere des Frosches und Haifisches.

2. Harnorgane. Man härtet und schneidet die Nieren der am Gift gestorbenen Frösche und Fische. Man findet ganz entsprechend den Verhältnissen an

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 16, 1878, p. 139; Bd. 17, 1878, p. 582; Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 27, 1886, mit 4 Tafeln.

²⁾ Wiener med. W. 1893, Nr. 47—48.

Warmblütern auch hier z. B. bei Cyclamin, chromsauren Salzen, Pyrogallol etc. schwere Veränderungen der gewundenen Kanälchen, aber nur selten solche der Glomeruli. Die Lumina der gewundenen Kanälchen sind dann oft von Cylindern erfüllt. — Veränderungen der Harnblase durch Gifte habe ich niemals mit Sicherheit nachweisen können. Wo solche vorhanden waren, waren sie meist durch Parasiten bedingt.

V. Erscheinungen von seiten der Haut.

Die Haut der Amphibien ist ein sehr wichtiges Organ, bei dem man mehrere Funktionen unterscheiden muss.

1. Die **Chromatophorenthätigkeit**. 1893 hat Dutartre auf der französischen Naturforscherversammlung zu Besançon Beobachtungen über die Einwirkung physikalischer Agentien auf die unter der Froshhaut liegenden und deren wechselnde Färbung bedingenden mit schwarzem Farbstoff gefüllten Säcke, die Chromatophoren berichtet. Weisses Licht bringt sie zur Kontraktion und macht dadurch die Haut blass. Ebenso wirkt Elektrizität, Dunkelheit wirkt umgekehrt. Das Centralnervensystem wird bei Belichtung durch den Opticus erregt und wirkt nun als Reflexcentrum für die Chromatophoren. Blendung hebt diesen Reflex, wie Pouchet schon längst für Fische nachgewiesen hat, auf. Die nervöse Bahn vom Centralnervensystem geht durch den Sympathicus, dessen Ganglien als sekundäre Centren dienen. Endlich sind — und damit kommen wir zu einem dritten Centrum — diejenigen Chromatophoren, welche in Verbindung mit den Hautgeweben die wechselnden grauen, bräunlichen, grünen und grünblauen Färbungen der Frösche bedingen, auch direkt durch Licht und Wärmestrahlen erregbar. Die Zusammenziehung und Erweiterung der Chromatophoren erfolgt im letzteren Falle jedoch weniger schnell, wie Dutartre an Fröschen beobachtete, welche er geblendet und ihres Centralnervensystems beraubt hatte. Es giebt aber auch bei Wirbellosen analoge Apparate. Phisalix hat z. B. die Chromatophoren der Cephalopoden genauer studiert. Er konnte zeigen, dass die Bewegung oder Ausbreitung ihrer Farbenflecke von der Thätigkeit strahlenförmiger glatter Muskelfasern abhängt, welche dem Aequator der Farbsäckchen eingefügt sind. Noch bei den vor längerer Zeit getödeten Tieren, deren Nervensystem völlig ausser Thätigkeit war, und selbst an herausgeschnittenen Hautstückchen liess sich bis zur beginnenden Fäulnis die direkte Erregbarkeit der Chromatophoren verfolgen. Curare war ohne Wirkung darauf. Man prüft am Chromatophorenapparat zunächst der Frösche, dann auch anderer Tiere, ob das zu prüfende pharmakologische Agens darauf überhaupt von Einfluss ist oder nicht. Ist ein solcher Einfluss vorhanden, so ist der Angriffspunkt des Agens genauer festzustellen. Von Fröschen eignet sich der Laubfrosch, von Fischen der Schlammplatzger zu Chromatophorenversuchen am besten. Ob die von v. Graber¹⁾ gefundene Thatsache, dass geblendete Molche noch das Licht fliehen, mit den Chromatophoren zusammenhängt, ist mir nicht bekannt.

2. **Schleimsekretion**. Man kann direkt mit dem unbewaffneten Auge beobachten, ob diese Absonderung durch das zu prüfende Agens beeinflusst wird, und zwar kann man das Agens dazu entweder subkutan einspritzen oder lokal aufpinseln. Betreffs des feineren Mechanismus der Schleimsekretion sei auf Ranvier²⁾ und in Bezug auf die lokale Beeinflussung auf E. Schütz³⁾ verwiesen. Dass an Hautgebilden selbst noch nach Aufhebung des Kreislaufes eine Sekretion möglich ist, zeigen die Versuche von O. Drasch⁴⁾ an der Nickhaut der

¹⁾ Fundamentalversuche über Helligkeits- und Farbenempfindung ungebundener und geblendeter Regenwürmer und Tritonen. Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. 87, 1883, erste Abt., p. 201.

²⁾ Union médicale 1894 Nr. 17, Jan. Cbl. 1894, p. 524.

³⁾ Ueber örtlich sekretionshemmende und sekretionsbefördernde Wirkung. Arch. exp. P. Bd. 27, 1890, p. 202. (Unter F. Hofmeister.)

⁴⁾ Beobachtungen an lebenden Drüsen. Arch. Anat. u. Phys. 1889, p. 103. Mit zahlreichen Abbildungen.

Frösche. Draschs Ergebnisse wurden 1892 von Levy für die Schweissdrüsen bestätigt. Der abgesonderte Hautschleim der Frösche neigt nach Vergiftung mit einigen sekretionsvermehrenden Agentien in hohem Grade zur Schaumbildung, so dass man nach einiger Zeit die Frösche in einem Schaumberge versteckt antrifft.

3. **Giftsekretion** ist nur bei Tieren wie Kröten, Tritonen, Salamandern und Neunaugen zu studieren möglich. Die Giftsekretion ersetzt keineswegs gänzlich die Schleimsekretion, sondern ist neben ihr vorhanden und gehorcht anderen Gesetzen. Bei den Versuchen beachte man die Angaben von N. Jordan¹⁾, Kobert²⁾ und O. Seek³⁾. Einige der mikroskopischen Bilder des letzteren werden uns im speziellen Teile dieses Buches noch begeben.

4. **Ausscheidung des eingespritzten Agens durch die Haut** ist bei Amphibien nichts seltenes, ist aber noch wenig studiert. Die Ausscheidung kann in gelöster Form geschehen und dürfte dann wohl durch die Schleimdrüsen zu stande kommen. Sie kann aber auch in ungelöster Form, vielleicht durch Wanderzellen zu stande kommen. Man findet dann das ausgeschiedene Agens, wenn man die grossen Epithelfetzen, welche die Froschhaut normalerweise kontinuierlich abstösst, untersucht. Namentlich ein Teil der Schwermetalle scheint auf diesem Wege den Amphibienkörper zu verlassen.

5. **Resorption des Agens von der Haut aus.** Bepinselt man bei Kaninchen, Hunden oder Menschen die Haut einige Minuten lang z. B. mit Strychninlösung, so findet keine Giftaufnahme statt. Macht man das gleiche Experiment beim Frosch, so tritt tödliche Strychninvergiftung ein. Die Froschhaut funktioniert also bis zum gewissen Grade in der Weise unserer Schleimhäute. Man hat unter allen Umständen wenigstens festzustellen, ob das Agens von der Haut aus resorbierbar ist oder nicht. Die löslichen Alkaloidsalze sind fast alle auf diesem Wege resorbierbar; für Kolloide fehlt es an Versuchen.

6. **Hautsensibilität.** Diese ist für mechanische, thermische und chemische Reize zu prüfen. Ein lokal anästhesierendes Agens muss beim Einpinseln einer Hinterpfote die Sensibilität derselben auffallend herabsetzen. Um eine Resorption der Substanz dabei zu vermeiden, kann man sogar den Blutkreislauf vorher durch Abbinden des Herzens aufheben. Da wir die Sensibilität direkt nicht zu messen im stande sind, so müssen wir es indirekt thun durch Prüfung der gleich zu besprechenden Reflexe. Wir kommen daher dabei auf die Hautsensibilität zurück.

VI. Erscheinungen von seiten der Reflexe.

Die Reflexverhältnisse des Frosches sind von den Physiologen sehr genau erforscht. Ich kann hier auf die Einzelheiten der Versuche nicht eingehen, sondern verweise auf die Arbeiten von J. Setschenow⁴⁾, Setschenow und B. Paschutin⁵⁾, Fr. Goltz⁶⁾, Nothnagel⁷⁾ und

¹⁾ Zur Kenntnis der pharmak. Gruppe des Muskarins. Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 29.

²⁾ Ueber Giftabsonderung der Kröten. Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforschergesellschaft. Bd. 9, 1889, Heft 1.

³⁾ Ueber die Hautdrüsen einiger Amphibien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Mit einer Tafel.

⁴⁾ Physiologische Studien über die Hemmungsmechanismen für die Reflexthätigkeit des Rückenmarkes im Gehirn des Frosches. Berlin 1863.

⁵⁾ Neue Versuche am Hirn und Rückenmark des Frosches. Berlin 1865.

⁶⁾ Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869, p. 39. Kapitel III: Zur Lehre von der Hemmung der Reflexerscheinungen.

⁷⁾ Bewegungshemmende Mechanismen im Rückenmark des Frosches. Med. Cbl. 1869, Nr. 14.

Max E. G. Schrader¹⁾. Betreffs der allgemeinen Gesetze über Reflexe überhaupt verweise ich auf Funke-Grünhagen²⁾ und auf Gad³⁾.

1. **Versuche am Reflexfrosch und am Reflexpräparat.** Da das Gehirn während des Lebens auch beim Frosch in steter Thätigkeit ist und da demgemäss von ihm aus beständige Erregungen hinabströmen zum Rückenmarke, wird es verständlich, dass das Gehirn die Reflexthätigkeit des Rückenmarks stört oder schwächt. Nach der Köpfung hört erwiesenermassen dieser störende Einfluss des Gehirns auf und die Reflexerregbarkeit der Rückenmarkscentren erscheint erhöht. Ob wir an die reflexhemmenden Centra Setschenows im Gehirn glauben, oder ob wir sie mit Herzen, Nothnagel, Goltz und Freusberg⁴⁾ verwerfen, jedenfalls werden wir zu guten Reflexversuchen unter der Einwirkung von Giften das Gehirn des Frosches ausschalten. Man pflegt dies jetzt nicht mehr in der rohen Weise des Köpfens vorzunehmen, sondern indem man die beiden hinteren Trommelfellwinkel durch einen Laubsägeschnitt verbindet, welcher so tief gehen muss, dass er das Gehirn, aber nicht die Schädelbasis durchtrennt. Er kann ferner subkutan geführt werden, so dass keine Blutung nach aussen entsteht. Die so operierten Tiere erholen sich bald vom Shock, so dass man sie nach 24 Stunden sehr gut zu Reflexversuchen verwenden kann. Sollten einige derselben noch Spontanbewegungen zeigen, so wiederholt man den Schnitt etwas weiter hinten. So erzielt man Tiere, welche in normaler Hockstellung wie gewöhnliche Frösche dasitzen, aber von sich aus, ohne dass sie gereizt werden, nicht die geringste Bewegung machen. Ihre sonstigen Körperverhältnisse (Zirkulation etc.) sind durchaus normale. Man nennt so vorbereitete Tiere „Reflexfrösche“. Sie sind noch im stande koordinierte sehr komplizierte Bewegungen, wie Sprünge, Abwehr- und Wischbewegungen auf Reize hin auszuführen, so dass man geradezu von einer Art Rückenmarksseele bei ihnen geredet hat. Viel leichter zu überschauen und viel einfacher sind die Verhältnisse bei dem sogen. „Reflexpräparat“. Man versteht darunter ein Stück Reflexfrosch, welches nur noch aus dem Rückenmark und den hinteren Extremitäten besteht, ja es braucht sogar das obere Drittel des Rückenmarkes nicht einmal erhalten zu sein. Reizung des Rückenmarkes im Gebiete der obersten vier Wirbel (z. B. durch lokalisiertes Aufbringen von Strychnin) begünstigt das Zustandekommen von Beugebewegungen, Reizung des tiefer gelegenen Rückenmarkes das Zustandekommen von Streckbewegungen. Meist untersucht man gerade auf diese. Für das Reflexpräparat sind sehr kurzdauernde Reize, auch wenn sie heftig sind, unterminimal, d. h. ohne Erfolg, während länger dauernde, auch wenn sie viel schwächer sind, Zuckungen auslösen. Am Reflexfrosch bezw. am Reflexpräparat stellt man nun folgende methodische Versuche an.

a) Man hängt den Reflexfrosch mittels eines unter den Vorderbeinen weg nach dem Rücken führenden Bandes an einem Stativ auf, so dass die Hinterextremitäten frei herabhängen. Taucht man eine derselben oder beide vorsichtig in Brunnenwasser von 10–15° C, so soll keine Bewegung eintreten. Taucht man jedoch in sehr verdünnte Salz- oder Schwefelsäure, so soll bei jedem Versuch nach ungefähr gleichlanger Zeit eine Bewegung erfolgen, welche den benetzten Teil der Extremität der Säure entzieht. Meist erfolgt dann auch sofort eine Abwischbewegung. Wenn man das Bein gut abspült und abtupft, kann man den Versuch alle 2–5 Minuten mit demselben Erfolg wiederholen. Hat man nun auf diese Weise festgestellt, nach wie viel Sekunden oder Metronomschlägen das Herausziehen beiderseits erfolgt, so vergifte man das Tier und prüft nun die Reaktionszeit von neuem. Man nennt diese Anordnung den Türck-Setschenowschen Versuch⁵⁾. Derselbe wurde neuerdings namentlich von Alms⁶⁾ studiert

¹⁾ Ueber das Hemmungscentrum des Froschherzens und sein Verhalten in Hypnose und Shock. Inaug.-Dissert. Strassburg 1886 (mit sorgfältigen Litteraturangaben). Siehe auch Pflügers Arch. Bd. 41, 1887, p. 75 (Froschhirn).

²⁾ Lehrbuch der Physiol. Bd. 3, p. 57.

³⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 20, p. 268.

⁴⁾ Pflügers Arch. Bd. 10, 1875, p. 190.

⁵⁾ Türck hat ihn 1850 angegeben und Setschenow hat ihn 1862 zuerst zu pharmakologischen Zwecken verwendet. Vgl. L. Türck, Ergebnisse physiologischer Untersuchungen über die einzelnen Stränge des Rückenmarkes. Wien 1851. — Derselbe, Beobachtungen über das Leitungsvermögen des menschlichen Rückenmarkes. Wien 1855.

⁶⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1886, Suppl. p. 293. Vergl. *ibid.* Jg. 1886, p. 416.

und dahin verbessert, dass die Zirkulation ausgeschaltet wird. Falls man nicht am Reflexfrosch, sondern am Reflexpräparat arbeitet, so schneidet man einfach das Herz weg. Der Erfolg der Vergiftung kann nun ein verschiedener sein.

aa) Wenn in der Reaktionszeit keine Aenderung eintritt, gleichgültig ob das Gift in den Rückenlymphsack oder unter die Haut eines Unterschenkels eingespritzt oder auf die Haut einer Pfote gepinselt worden ist, so hat das Gift auf die Reflexe keinen Einfluss.

bb) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack das Mittel die Reaktionszeit erheblich an beiden Extremitäten verkürzt, so hat das Mittel auf die reflexvermittelnden Centren des Rückenmarkes einen die Erregbarkeit erhöhenden Einfluss. Hierher gehört z. B. Strychnin schon bei Anwendung ganz ausserordentlich kleiner Dosen. Bei etwas grösseren Dosen macht es Tetanus und Opisthotonus und schliesslich Leichenstarre in Opisthotonusstellung.

cc) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack das Mittel die Reaktionszeit unendlich verlängert, d. h. das Herausziehen ganz aufhebt, so kann zweierlei schuld sein. Erstens: Die Nerven oder Muskeln können abgestorben sein. Zweitens: Falls die motorischen Nerven noch elektrisch normal erregbar sind (siehe unten), so handelt es sich um Lähmung der Reflexcentren im Rückenmark. Drittens: Falls die Muskeln noch normal erregbar, die motorischen Nerven aber nicht mehr elektrisch erregbar sind, so handelt es sich um kurareartige Lähmung der motorischen Nervenenden. Die sichere Entscheidung darüber bringt der unten zu besprechende Claude-Bernardsche Versuch.

dd) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack keine deutliche Wirkung eintritt, bei Einspritzung unter die Haut eines Unterschenkels jedoch dieser nach 30—60 Minuten nicht mehr aus der Säure gezogen wird, während der andere noch normal reagiert, so handelt es sich um sogen. Sapotoxinwirkung, d. h. um Abtötung der Nervenfasern im Bereiche der Einspritzung (erst der sensibeln, dann auch der motorischen). Die Muskelfasern können gleichzeitig mit absterben. Aeusserliches Aufpinseln auf die Haut einer Pfote erhöht dann die Erregbarkeit eher, als dass es sie herabsetzt.

ee) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack keine deutliche Wirkung eintritt, bei Einpinseln der Haut einer Pfote die Erregbarkeit derselben aber herabgesetzt wird, dass das Herausziehen aus der Säure erst sehr spät oder gar nicht geschieht, so handelt es sich um sogen. Kokainwirkung, d. h. um Lähmung der Enden der sensibeln Nerven im Bereiche der Einpinselung. Spült man jetzt die Pfote sorgfältig mit Wasser ab, so ist die Erregbarkeit nach einer halben Stunde wieder ziemlich normal, während die Sapotoxinlähmung nach dieser Zeit eher noch stärker geworden ist als vorher.

ff) Wenn bei Einführung unter die Haut eines Unterschenkels die Pfote überhaupt nicht mehr still gehalten wird, und wenn bei Einpinselung einer Pfote sofort mit der andern Abwisch- und Abwehrbewegungen gemacht werden, so handelt es sich um ein Mittel, welches lokal reizend wirkt, d. h. die Enden der sensibeln Nerven erregt. Falls es wirklich gelingt, den Eintauchversuch zu machen, so erscheint die Reflexzeit meist verkürzt.

b) Man hängt den Reflexfrosch nicht in Säure, sondern legt ihn in natürlicher Hockstellung oder etwas ausgestreckt auf einen Teller und prüft, bei verschieden starken mechanischen, thermischen und elektrischen Reizen der einen Pfote vor und nach der subkutanen Vergiftung, ob dieselbe zurückgezogen, und ob die andere zur Abwehr- und Wischbewegung benutzt wird. Erfolgt die Bewegung der gesunden Pfote langsamer als vor der Vergiftung oder gar nicht mehr, so redet man von verminderter, bezw. von aufgehobener sogen. Querleitung. Meist erträgt der Frosch dann auch, dass man die Hinterbeine streckt, während ein unvergifteter Reflexfrosch die ganz gestreckte Lage nicht beibehält. Umgekehrt giebt es auch Gifte, welche die Querleitung begünstigen. Es ist merkwürdig, dass keineswegs die Reflexe, welche infolge eines Giftes für mechanische Reizung erhöht sind, es auch bei thermischer, elektrischer und chemischer Reizung zu sein brauchen, obgleich dies meist der Fall ist. Man vergleiche die Kontroverse darüber betreffs der Strychninwirkung zwischen Meihuizen¹⁾ und A. Freusberg²⁾.

¹⁾ Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes. Pflügers Arch. Bd. 7, 1873, p. 201.

²⁾ Ueber die Wirkung des Strychnins und über die reflektorische Erregung der Nervencentra. Arch. exp. P. Bd. 3, 1875, p. 368.

c) Man legt den vergifteten Reflexfrosch auf den Rücken. Falls er sich nicht sofort umdreht, sondern trotz mehrfacher Berührung die Rückenlage beibehält, so handelt es sich, falls Kurarewirkung ausgeschlossen ist, um ein narkotisierendes oder ein das Rückenmark lähmendes Gift.

d) Man lässt den vergifteten Reflexfrosch in ein tiefes mit Wasser gefülltes Becken fallen. Falls er keine Schwimmbewegungen macht, gilt dasselbe wie bei c.

2. **Der Hypnoseversuch.** Man weiss durch Czermak, Heubel und Danilewsky, dass durch Reflexhemmungen beim Frosch schon, wenn er unvergiftet und unverletzt ist, leicht ein hypnotischer Zustand herbeigeführt werden kann, wenn man ihn mit sanfter Gewalt in eine unnatürliche Lage bringt. Man hat nun zu untersuchen, ob das Zustandekommen solch hypnotischer Zustände durch ein Gift begünstigt wird oder nicht. Die Litteratur über hypnotische Versuche am Frosch findet sich bei Schrader¹⁾ besprochen.

3. **Der Goltzsche Klopfversuch²⁾.** Bekanntlich steht das freigelegte Herz eines auf den Rücken gebundenen Frosches still, wenn man mit einem Holzhämmerchen dem Tier einige Zeit in schnellem Tempo auf den Leib klopft. Dieser sogen. Goltzsche Klopfversuch wurde schon vor Jahrzehnten von Schmiedeberg in der Weise modifiziert, dass man einfach den Bauch, namentlich des graviden Frosches, mit der Hand komprimiert. Sabbatini³⁾ hat 1892 diese Schmiedebergsche Modifikation von neuem erfunden. Hier interessiert uns nur, dass tatsächlich das Herz stillsteht und zwar nicht durch Lähmung, sondern durch Reizung. Der Stillstand beruht auf einem Reflex, welcher von den sensibeln Enden der Peritonealnerven ausgeht und durch das von Schrader gefundene Centrum auf den Vagus übertragen wird und so zum Herzen gelangt. Die für das Zustandekommen des Versuchs notwendige Gehirn- und Rückenmarksstrecke wird nach Schrader begrenzt nach oben durch den Querschnitt, welcher vor den Vaguswurzeln durch die Medulla oblongata gelegt wird, und nach unten durch einen gleichen, welcher die Ursprungsstellen des vierten Rückenmarksnerven durchtrennt. Man hat nun zu untersuchen, welche Gifte das Zustandekommen des Reflexes stören, und wird im allgemeinen dieselben dabei herausfinden, welche wir weiter unten als Lähmer des Vagus kennen lernen werden. Länger dauernd begünstigt wird der Reflex nur durch sehr kleine Dosen von Muskarin.

Einige der im vorstehenden Kapitel besprochenen Versuche lassen sich sehr gut auch an anderen Amphibien und Reptilien ausführen. So kann man sich nach Redi⁴⁾ durch Enthauptung Reflexschildkröten herstellen, welche monatelang am Leben bleiben.

VII. Erscheinungen von seiten der Zirkulationsorgane.

Wir haben hier das Blutherz, die Lymphherzen, die Blutgefässe und das Blut zu berücksichtigen.

1. Die Wirkung von Giften auf das Herz ist zwar schon mit Hilfe der S. 177 besprochenen Williamsschen Versuche einigermaßen festgestellt worden, muss jetzt aber am ganzen Frosch, dessen Herz man durch einen Hautschnitt und Entfernung des Sternums freigelegt hat, von neuem geprüft werden. Man kann auch beim Williamsschen Versuche das Herz im Frosch darin lassen, wie dies z. B. Cushny⁵⁾ gethan hat. Spritzt man einem Frosche Gift subkutan ein, so sind, falls die Dosis eben wirksam ist, drei Fälle möglich: entweder schlägt das Herz ruhig weiter, während das Nerv-Muskelsystem schwere Erscheinungen zeigt; oder das Nerv-Muskelsystem bleibt zunächst scheinbar oder wirklich ganz unverändert, während das Herz auffällige Vergiftungserscheinungen zeigt; oder endlich Herz und Nerv-Muskelsystem erkranken gleichzeitig. Der zweite Fall gilt für die typi-

¹⁾ Siehe das Citat auf S. 191.

²⁾ Vagus und Herz. Virchows Arch. Bd. 26, 1863.

³⁾ Schm. Jb. Bd. 238, p. 88.

⁴⁾ De animalculis vivis (Amstelodami 1708), p. 208.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 432.

schen Herzgifte. Was die Erscheinungen von seiten des Herzens im einzelnen anlangt, so ist auch hier, ganz wie wir S. 183 besprochen haben, Eintreten von dauerndem diastolischem und systolischem Herzstillstand zu unterscheiden.

a) Tritt nach vorübergegangener Herzperistaltik ausgesprochener **systolischer Herzstillstand** ein, während der Frosch noch im Zimmer einige Zeit lang umherzuhüpfen im stande ist, so handelt es sich um sogen. Digitalinwirkung. Man wiederholt dann den Versuch an einer Weinbergschnecke, deren freigelegtes Herz durch die Gifte dieser Gruppe ebenfalls in Systole zum Stillstand kommt. Weiter muss dann schon vorher der Durchströmungsversuch beliebiger Organe enorme Kontraktion der Gefäße unter Einwirkung des Giftes ergeben haben.

b) Tritt **Herzstillstand in Diastole** ein, so kann es sich ganz wie bei den Williamsschen Versuchen um Reizungs- und um Lähmungsdiastole handeln.

aa) Bei **Reizungsdiastole** haben wir eine centrale und eine periphere zu unterscheiden und von letzterer wieder zwei Unterarten. In allen drei Fällen genügt meist schon eine leichte mechanische Reizung, um eine Kontraktion hervorzurufen. Lokale Applikation von Mitteln, welche die Muskelsubstanz reizen, kann in allen drei Fällen länger anhaltendes, wenn auch meist unvollkommenes Schlagen veranlassen. Applikation von Atropin subkutan oder lokal beseitigt in allen drei Fällen den Reizungsstillstand völlig und zwar für immer. Der Versuch kann an beliebigen Fischen mit genau demselben Ergebnis wiederholt werden; nur am Neunauge gelingt er nicht. Wir besprechen nun die drei Formen der Reizungsdiastole einzeln. Erstens: Centraler Reizungsstillstand, welcher auf einer Reizung des Vaguscentrums beruht, kommt pharmakologisch nur beim Goltz'schen Klopfversuch in Betracht; Durchschneidung des Vagusstammes am Halse beseitigt ihn sofort. Zweitens: Ungemein viel wichtiger ist der von Schmiedeberg entdeckte langdauernde periphere Reizungsstillstand durch Muskarin und die ihm ähnlichen Gifte. Mit einem durch Reizungsstillstand still gestellten Herzen kann der Frosch bei der echten Muskarinvergiftung noch recht gut im Zimmer umherhüpfen, während einige andere Stoffe der Muskarinreihe gleichzeitig das Tier unbeweglich machen durch Kurarewirkung. Bei der Digitalinwirkung kommt der Ventrikel eher zum Stillstand als die Vorhöfe, bei der Muskarinwirkung die Vorhöfe eher als die Kammer. Drittens: Eine kurz dauernde Reizungs-Diastole mit darauf folgendem dauerndem Weiter schlagen in normaler oder sogar etwas frequenterer Schlagfolge kommt bei den Giften der Pilokarpinreihe vor. Es handelt sich bei ihnen der Schmiedeberg'schen Auffassung nach um eine vorübergehende Reizung der Vagusendigungen im Herzen, die aber sehr bald in Lähmung umschlägt. Durchschneidung des Vagusstammes ändert an den Erscheinungen nichts. Elektrische Reizung des Herzens des Vagus bringt nach eingetretener Lähmung keinen Herzstillstand in Reizungsdiastole mehr hervor, wohl aber nachfolgende elektrische Reizung des Venensinus, sowie die damit gleichartig wirkende Muskarinvergiftung, da der Angriffspunkt des Muskarins nicht die eigentlichen anatomischen Endigungen der Vagusfasern sind, sondern da es noch hinter diesen gelegene, früher für Ganglienzellen gehaltene, jetzt aber muskulär aufgefasste Apparate sind, die sich vom Venensinus aus elektrisch gut reizen lassen (Herzhemmungscentrum). Somit müssen wir also zwei Arten des peripheren Reizungsstillstandes am Froschherzen unterscheiden, den Muskarin- und den Pilokarpinstillstand. Genauere Angaben über die verschiedenen Funktionen des Herzvagus, d. h. über die Zergliederung der Wirkungen desselben nach Engelmann werden wir erst bei den Versuchen an Warmblütern besprechen.

bb) Betreffs des **Lähmungsstillstandes in Diastole** verweise ich auf das S. 183 Gesagte, da es eben so wie für den Williamsschen Versuch auch für das Herz des ganzen Frosches gilt, nur dass man letzteres nicht durch Ausspülen mit normalem Blute bei eingetretenerem Stillstand wieder zum Schlagen bringen kann. Manchmal ist die Lähmungsdiastole am Herzen des ganzen Frosches so unvollkommen ausgesprochen, dass man von einer Hemisystole reden kann, die aber mit echter Systole nicht verwechselt werden darf. Auch betreffs des **periodischen Schlagens** und der **Herzperistaltik** gilt das S. 184 Gesagte.

c) **Bluten** des Herzens kommt am Herzen des ganzen Frosches viel weniger deutlich zur Erscheinung als beim Williamsschen Versuche, ja meist fehlt es sogar gänzlich. Vergl. darüber S. 184.

d) Die Versuche mit **Abbindung der Herzspitze** resp. grösserer Teile der Herzkammer kann man am Herzen des ganzen Frosches ebenfalls wiederholen, muss jedoch die Ligatur, nachdem man sie fest angezogen hat, wieder entfernen, da

sonst eine Blutfüllung des unterhalb der Ligatur gelegenen Teiles nicht möglich ist, während man beim Williamsschen Apparate die Kanüle bis zur Spitze verschieben und somit die Spitze trotz der Ligatur mit Blut versorgen kann.

e) **Verfärbung** des Froschherzens total oder fleckweis, oft ins Bräunliche, mit oder ohne **Verlegung des Lumens**, kommt bei den Giften, welche das Blut zersetzen und verfärben oder agglutinieren, gelegentlich sehr deutlich zum Ausdruck. Bei den Versuchen von Williams haben wir in solchen Fällen (siehe S. 177) den bequemen Ausweg der Speisung des Herzens mit einer blutfreien Nährlösung kennen gelernt. Als Analogon dazu ist hier der **Versuch am sogen. „Salzfrosch“** zu besprechen. Man verstand bisher darunter die möglichst vollständige Entleerung des normalen Froschblutes und den Ersatz desselben durch physiologische Kochsalzlösung. Dass die Entleerung des Blutes keine absolute sein kann, hat Martius¹⁾ mit Recht betont. Nach 24 Stunden enthält die eingespritzte Salzlösung bereits wieder viele rote und zahllose weisse Blutkörperchen. Indem ich betreffs aller weiteren Einzelheiten auf diesen Autor verweise, möchte ich nur betonen, dass man heutzutage natürlich nicht physiologische Kochsalzlösung, sondern die S. 177 erwähnten Gemische verwenden wird. An derartig vorbereiteten Fröschen lässt sich die Wirkung der Blutgifte auf den fast blutfreien Körper genügend untersuchen. Nur diejenigen Gifte, welche vom Blute unter Bildung von Gasblasen zersetzt werden (Wasserstoffsperoxyd und Diazobenzosalze), bleiben auch beim Salzfrosch nicht unzersezt, sondern veranlassen Blasenbildung im Herzen und im Gefässsysteme. Das Herz hat dann eine Zeitlang einen toten Gang, d. h. das Gas (O₂, N₂) komprimiert sich bei der Systole und dehnt sich bei der Diastole wieder aus, ohne vorwärts bewegt zu werden.

2. Die Wirkung der Gifte auf die **Lymphherzen** der Kaltblüter, speziell des Frosches, ist noch wenig untersucht. Nur so viel steht fest, dass auch diese durch manche Gifte zum Stillstand gebracht werden können, wie z. B. durch Kurare; ja selbst der Goltzsche Klopfversuch gelingt an ihnen. Betreffs der Innervation derselben verweise ich auf E. K. Krellwitz²⁾. Ranvier³⁾ hat sogar eine Methode angegeben, die Bewegungen derselben graphisch darzustellen.

3. Die Wirkung der Gifte auf das Kaliber der **Blutgefässe** des Frosches kann man direkt und indirekt prüfen. Indirekt kann man sie studieren, wenn man das ganze Tier vom Bulbus aortarum aus bei eröffnetem Hohlvenensinus mit Nährlösung (vergl. S. 171) durchströmt und in der Zeiteinheit aufgefangene Ausflussmenge bestimmt. Die direkte Untersuchungsmethode des Gefässkalibers erfordert die Benutzung des Mikroskopes. Sie gestattet zugleich die Beobachtung der Blutkörperchen. Die am meisten benutzten und geeignetsten Teile zu derartigen Versuchen sind a) die Schwimmhaut, b) die Zunge und c) das Mesenterium des Frosches, wobei man sich der von R. Thoma⁴⁾ angegebenen, bei Jung in Heidelberg käuflichen Lagerungs- und Berieselungsapparate bedient, um Zerrungen der Organe nach Möglichkeit zu vermeiden. Unsere Fig. 62 zeigt in halber natürlicher Grösse den Lagerungsapparat für die besonders häufig benutzte Froschzunge. Zwischen die Ränder der Glasplatte B und die angrenzenden Metallteile werden Korkstückchen von gleicher Höhe geschoben und auf diesen die nach aussen umgeklappte Zunge mit Nadeln festgesteckt. In die Träger t kommen Berieselungskanülen; durch cc fliesst der Ueberschuss der Berieselungsflüssigkeit ab. In K wird ein Schlauch eingeklemmt, durch welchen verdünntes Gift direkt in die Bauchvene einfließen kann. d) Eine Methode zur Beobachtung des Froschkreislaufs in der Lunge hat Holmgren⁵⁾ angegeben. e) Der Schwanz der Froschlarve kann nach Loos (vergl. S. 167) ebenfalls benutzt werden. Man betrachtet an den genannten Teilen erst die normale Zirkulation des — am besten kurarisierten — Frosches, worauf man das Gift in einem Versuche intravenös, in einem zweiten

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1883, p. 257.

²⁾ Ueber die Innervation der hinteren Lymphherzen bei Rana. Diss. Strassburg 1880. — Abb. siehe bei Wl. Weliki, Ber. d. Petersburger Akad. Bd. 59, 1888, Beilage.

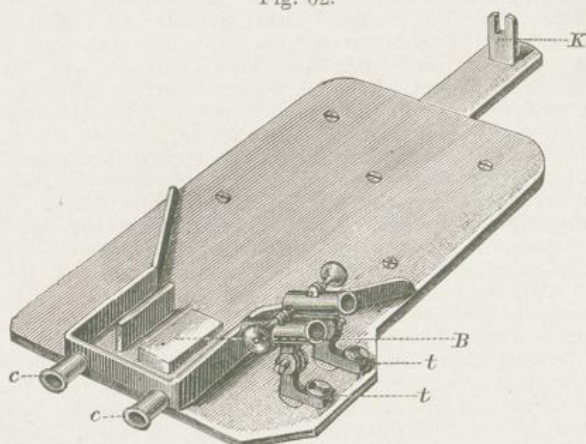
³⁾ Leçons d'anatomie générale. Paris 1880.

⁴⁾ Lehrbuch der allgem. pathologischen Anatomie (Stuttgart 1894, p. 327). Beiträge zur mikrosk. Technik. Virchows Arch. Bd. 65, 1875, p. 36. Mit einer Tafel. Vergl. auch die Froschhalter bei Rollett in Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4, erster Theil, p. 309.

⁵⁾ Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge, Leipzig 1871.

subkutan und in einem dritten lokal appliziert. Endlich macht man Entzündungsversuche nach Cohnheim¹⁾ und studiert den Einfluss des Mittels auf Diapedese und auf die Entzündungsvorgänge, wie dies z. B. Binz und L. Schumacher²⁾ für das Chinin gethan haben. Die Veränderungen können a) die Gefässwänden, b) deren Inhalt, c) das Gewebe zwischen den Gefässen betreffen und verschiedener Art sein. Ich nenne namentlich Verlangsamung und Beschleunigung der Zirkulation, Kontraktion und Dilatation der Gefässe, Rand-

Fig. 62.



Lagerungsapparat nach Thoma für das Studium der Circulation in der Froschzunge.

stellung der Leukocyten, Haften derselben, Durchwanderung, Auftreten von abnorm viel oder abnorm wenig Lymphocyten und Leukocyten, von Spindelzellen, Zerfallsprodukten der Blutkörperchen, von Thromben, von Verfärbung der Körperchen und des Serums. Ich nenne weiter Ansammlung von weissen und roten Körpern ausserhalb der Gefässe, Trübung des Gesichtsfeldes, Auftreten von Fibrinfäden etc.

4. Die Wirkung der Gifte auf das **Blut** der Frösche sieht man bei den eben besprochenen mikroskopischen Versuchen schon zur Genüge.

VIII. Erscheinungen von seiten des neuromuskulären Systems.

Zum Zweck des Studiums der neuromuskulären Erscheinungen mit und ohne Einwirkung von Giften giebt es eine grosse Zahl von Apparaten, die zum Teil schon S. 168—169 bei Besprechung der Versuche an ausgeschnittenen Muskeln genannt sind. Ich kann hier nur die allernotwendigsten nennen, welche gerade für unsere Versuche hier besonders oft in Betracht kommen. Im übrigen muss ich auf die Lehr- und Handbücher der Physiologie verweisen³⁾.

Ganz unentbehrlich ist der Schlittenapparat von du Bois-Reymond (Fig. 63). Bei demselben wird der Strom einer Kette durch die primäre Spirale (P)

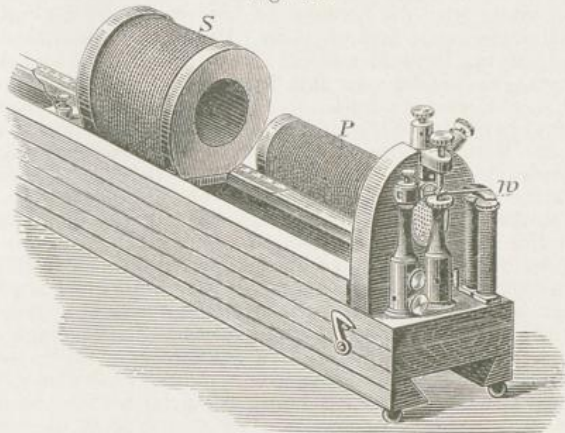
¹⁾ Virchows Arch. Bd. 40, 1867, p. 1. Man vergleiche auch die Angaben bei Rollett l. c. p. 326.

²⁾ Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen bei Fröschen. Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, 10, 1894, p. 1 (mit ausführlicher Litt.).

³⁾ Ein gut orientierender Artikel findet sich auch in Eulenburg, Realenc., dritte Aufl. Bd. 16, p. 175.

geleitet. Beim Schliessen und Oeffnen desselben entstehen in der sekundären Spirale (S) Induktionsströme, welche durch Elektroden dem Nerven oder Muskel zugeleitet werden. Jeder einzelne Oeffnungs- oder Schliessungsinduktionsschlag ruft eine Zuckung hervor, und zwar der Oeffnungsinduktionsschlag eine stärkere

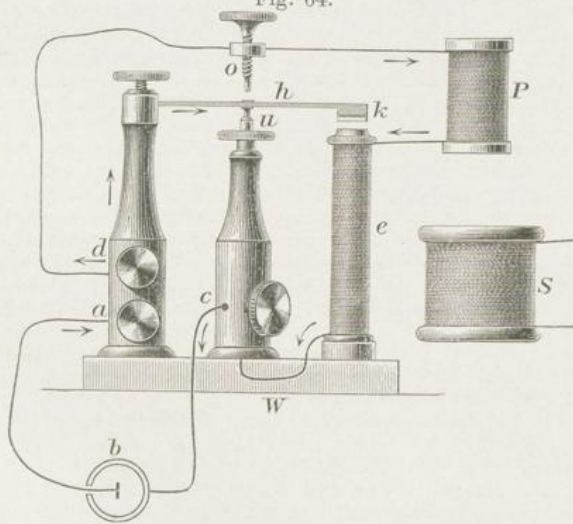
Fig. 63.



Schlitteninduktorium von E. du Bois-Reymond (nach Bernstein)

als der Schliessungsschlag. Lässt man mit Hilfe des Wagnerschen Hammers (Fig. 64) die Induktionsschläge schnell aufeinander folgen, so entsteht Tetanus des Muskels. Um Oeffnungs- und Schliessungsschläge der sekundären Spirale einander

Fig. 64.



Wagnerscher Hammer mit gewöhnlicher und mit Helmholtzscher Einrichtung (nach Bernstein).

an Stärke und Dauer annähernd gleich zu machen, verwendet man die Helmholtzsche Modifikation des Wagnerschen Hammers. Bei dem gewöhnlichen Wagnerschen Hammer geht der Strom der Batterie b zur Säule a und durch diese hindurch in den Hammer h, in die obere Metallspitze o, in die primäre Spirale P, durch die Windungen des kleinen Elektromagneten e zur Säule c

und endlich zur Batterie zurück. Die Leitung d o fehlt und die untere Spitze u ist so weit niedergeschraubt, dass sie mit dem Hammer h nicht in Berührung kommt. Wird die obere Spitze o bis zum Kontakt mit dem Hammer gesenkt, so gerät er in Schwingungen, da der Anker k vom Elektromagneten e angezogen und der Strom bei o unterbrochen wird. Indem der Hammer durch seine Elastizität zurückschwingt, wird der Strom periodisch geschlossen und geöffnet. Bei der Helmholtz'schen Einrichtung wird die Leitung d o hergestellt und die Spitze o gehoben, so dass sie den Hammer nicht mehr berührt. Der Strom geht von b nach a, d, o, P, e, c und von da zur Batterie zurück. Der Anker k wird dabei vom Elektromagneten e angezogen. Stellt man nun den Kontakt der Spitze u mit h her, so schwingt der Hammer wieder zurück, da der grösste Teil des Stromes auf dem kurzen Wege von geringem Widerstande, d. h. durch a u c zur Batterie zurückkehrt. Durch die Schwingungen des Hammers wird der Strom in die primäre Spirale periodisch eingeleitet. Mit Hilfe des du Bois-Reymond'schen Schliessen-induktoriums kann man nicht nur feststellen, ob ein motorischer Nerv und der dazu gehörige Muskel noch reizbar und tetanisierbar ist, sondern auch, bei welchem Rollenabstand dies gerade noch möglich ist. Somit haben wir im Rollenabstand (bei sich gleichbleibender Stärke des Elementes) ein bequemes Mass für die Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates. Die Form der einzelnen Muskelzuckung kann man damit jedoch nicht studieren; dazu bedarf man z. B. des Helmholtz'schen Myographion (Fig. 65). Der zu prüfende Muskel pflegt meist aus dem Frosch herausgeschnitten zu werden; jedoch lässt sich der Gastrocnemius auch im Zusammenhange mit dem ganzen Frosche verwenden, wofür man nur das obere Ende des Unterschenkels unbeweglich fixiert, die Achillessehne frei präpariert, von ihrer Insertion ablöst und a in dieselbe fest einhakt. Zu dem in i drehbaren Hebel HH muss der Muskel in genau senkrechter Richtung stehen. Der senkrechte und in e drehbare Arm f des Hebels trägt eine Stahlspitze t, welche die Zuckung auf den mit Russ überzogenen Glascylinder C aufschreibt. Dieser Cylinder wird durch ein nicht mitgezeichnetes Uhrwerk in sehr schnelle Rotation versetzt. Die schwere Schwungscheibe SS dient dazu, die Rotation gleichförmig zu erhalten. Der Moment, in welchem der mit Hilfe der Wippe w erzeugte elektrische Strom (Induktionsschlag) in den Muskel eintritt, wird durch eine besondere Vorrichtung auf dem Cylinder aufgezeichnet. Die Wippe besteht aus der horizontalen Achse o, an welcher zwei Drähte befestigt sind und durch welche der Strom der primären Spirale geht. Der eine der beiden Drähte taucht in ein Quecksilbernäpfchen, wird aber, wenn der Arm von der Nase d umgeworfen wird, aus dem Quecksilber gezogen und giebt dadurch zur Entstehung eines Öffnungsinduktionsschlages Anlass, der den Muskel trifft. Auf dem berussten Cylinder zeichnet sich sowohl die Länge des Stadiums der latenten Reizung, wie auch die ganze Muskelzuckungskurve auf. Sie zerfällt naturgemäss in einen aufsteigenden und einen absteigenden Schenkel und hat eine gewisse Länge und Höhe. Gifte können nun die Form der Kurve, namentlich die des absteigenden Schenkels, sehr wesentlich verändern und zwar verlängern (Veratrin); sie können aber auch die Hubhöhe und die Arbeitsleistung beeinflussen. Die Prüfung kann sich beim Myographion entweder nur auf je eine Zuckung beziehen, oder auf eine Serie von in stets gleichen Intervallen erfolgenden ganz gleichartigen Reizen. Falls man die einzelnen Zuckungen nur in Gestalt je einer die Höhe der Zuckung angegebenden Linie aufschreiben lässt, kann man viele solche Linien nebeneinander auf eine berusste Trommel schreiben. Die oberen Endpunkte derselben bilden die Ermüdungskurve. Ich habe mit Hilfe des dazu besonders geeigneten Kronecker-Tiegelschen Apparates¹⁾ die Ermüdungskurven unter der Einwirkung sehr verschiedenartiger Gifte untersucht, wobei die Muskeln teils ausgeschnitten wurden, teils im Zusammenhang mit dem Froschkörper und namentlich mit den Gefässen blieben. Will man nur die Gesamtarbeit bis zur Ermüdung in Zahlen ausdrückbar messen, so bedient man sich des schon S. 169 erwähnten Rosenthal'schen Froschkarussells²⁾ oder des Fickschen Arbeitssammlers (Fig. 66). Er besteht aus einer Scheibe M. An der horizontalen Achse derselben befindet sich eine Rolle, um welche eine Schnur geschlungen ist. Am Ende der Schnur befindet sich eine Wagschale mit Gewichten. Um dieselbe Achse ist ferner, aber unabhängig von Scheibe und Rolle, ein zweiarziger Hebel RR drehbar. An

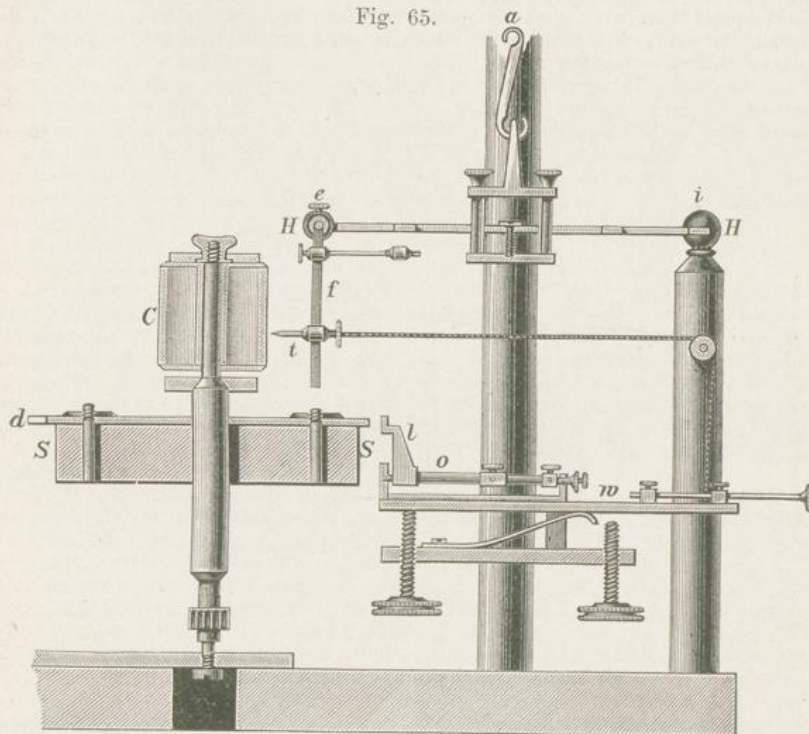
¹⁾ Arch. exp. Path. Bd. 15, 1882, p. 22.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1880, p. 187.

dem linken Ende des Hebels in R ist der Muskel befestigt und sucht, wenn er gereizt wird, den Hebelarm nach oben zu bewegen. Er nimmt dabei mit Hilfe der Klemmsperrung H^1 die Scheibe mit. Eine zweite Klemmsperrung H^2 verhindert, dass bei dem Nachlass der Muskelkontraktion die Scheibe wieder rückwärts geht; sie wird vielmehr bei jeder neuen Kontraktion immer weiter umgedreht und dadurch allmählich die Schnur aufgewunden und das Gewicht gehoben. Mit Hilfe der genannten Apparate ist man im stande, sich von den in Muskeln und Nerven unter der Einwirkung des Giftes vor sich gehenden Veränderungen ein ziemlich klares Bild zu machen. Wir teilen die Erscheinungen naturgemäss in Lähmungs- und Reizungserscheinungen. Einiges früher schon berührte muss dabei nochmals kurz mit erwähnt werden.

1. **Motorische Lähmung**, so dass das Tier wie tot daliegt. Diese Lähmung kann centrale oder periphere Ursachen haben.

Fig. 65.



Helmholtz'sches Myographion (nach Bernstein).

a) Lähmung aus centraler Ursache. Dieselbe ist fast nie durch Lähmung des Gehirns allein bedingt (wie es beim Warmblüter im Gegensatz dazu öfter der Fall ist), sondern meist durch Lähmung des Gehirns und Rückenmarkes oder des Rückenmarkes allein. Man kann diese beiden Fälle beim Frosch meist nicht gut auseinander halten.

Der niedrigste und seltenste Grad der Lähmung (reine Gehirnlähmung) ist der, dass nur die Willkürbewegung aufgehoben ist, während das Tier noch normale Reflexe hat und ein auf die Haut über dem Rückenmarke mit dem Schlittenapparate applizierter faradischer Strom noch sehr gut vom Rückenmarke fortgeleitet wird. Meist ist es dann auch unmöglich, bei Anlegung der Elektroden an das freigelegte Gehirn die Zuckungen der Hinterextremitäten, namentlich des Triceps, hervorzurufen, welche nach Terumaro Kato¹⁾ sich vom Gehirn normaler Frösche aus stets erzeugen lassen.

¹⁾ Versuche am Grosshirn des Frosches. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

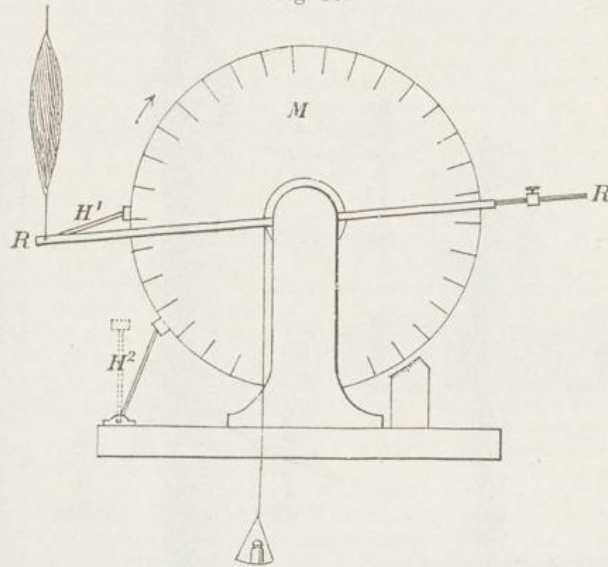
Ein zweiter Grad der Lähmung (aufgehobene Querleitung) besteht darin, dass ein an das centrale Ende des durchschnittenen Nervus ischiadicus applizierter faradischer Strom keine Abwehrbewegungen im anderen Beine hervorruft, während derselbe Strom, auf das Rückenmark oder auf den Stamm des genannten Nerven appliziert, sofort heftige Zuckungen der betreffenden Extremität veranlasst. (Vergl. oben S. 169.)

Der dritte Grad der Lähmung endlich (aufgehobene Längsleitung) besteht darin, dass ein auf die Haut über dem Rückenmark oder sogar auf das freigelegte Rückenmark applizierter Strom keine Zuckungen mehr auslöst, während ein den Nervus ischiadicus treffender Strom dies sofort thut.

b) Lähmung aus peripherer Ursache. Diese kann den Nerven betreffen oder den Muskel. Der Nerv wieder kann in seinem Verlaufe oder an seinem peripheren Ende affiziert sein.

Die Nerven in ihrem Verlaufe, also die Nervenstämme, werden nur funktionsunfähig, wenn sie von intensiven Giften in stärkerer Konzentration direkt umspült werden, was man natürlich bei einem Versuche, der beweiskräftig sein soll, möglichst vermeiden muss.

Fig. 66.



Fickscher Arbeitssammler (nach Bernstein).

Die motorischen Nerven werden an ihrem peripheren Ende, also im Nervenendhügel, gelähmt durch die Stoffe der schon S. 170 erwähnten Kuraregruppe. Der Muskel zuckt dann bei elektrischer Reizung seines motorischen Nerven nicht, wohl aber bei direkter Reizung. Als Kontrollversuch vergiftet man einen Frosch, dessen eine hintere Extremität durch Unterbindung aller arteriellen Gefäße der Blutzufuhr beraubt ist; die Nerven dieser Extremität müssen dann zu einer Zeit, wo die anderen bereits völlig unerregbar geworden sind, noch normales elektrisches Verhalten zeigen (Cl. Bernardscher Versuch). Physostigmin wirkt nach Rothberger¹⁾ umgekehrt wie Kurare, kann also benutzt werden, um die Kurarisierung zum Schwund zu bringen.

Lähmungen des Muskels oder richtiger der Muskelsubstanz treten niemals plötzlich auf und verraten sich dadurch, dass der Muskel bei direkter und indirekter Reizung mit dem Schlittenapparat immer träger und schlechter reagiert und zuletzt überhaupt nicht mehr zuckt. Natürlich kann man auf diese Weise nur grobe Veränderungen konstatieren; zum Nachweis feinerer verweise ich auf das weiter oben (S. 51) Gesagte. Auf solche Weise werden die Veränderungen

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 87, 1902.

nachweisbar, welche die Stoffe der Saponingruppe, der Digitalingruppe, die Brechmittel und andere machen. Sobald man eine Muskelsubstanzlähmung konstatiert zu haben glaubt, muss man den Muskel mikroskopisch untersuchen, da man ihn dann bisweilen anatomisch verändert findet (z. B. bei Cyclamin, Sapotoxin etc.).

2. **Motorische Reizungserscheinungen** sprechen sich aus in Krämpfen oder Zuckungen. Man untersucht dabei zunächst, ob sie auf äussere Reize stärker werden, eventuell sich erst durch solche hervorrufen lassen (Steigerung der Reflexerregbarkeit), wobei mechanische, chemische, thermische und elektrische Reize zu unterscheiden sind. Die Mittel der Strychningruppe z. B. sind besonders dadurch ausgezeichnet, dass sie die Reflexempfindlichkeit gegen mechanische Reize sehr steigern. Es handelt sich jetzt darum, den Ursprung der Krämpfe festzustellen.

a) **Centrale Reizungserscheinungen.** Krampferregende Centra giebt es bei warmblütigen Tieren im Grosshirn, im verlängerten Marke und im Rückenmarke. Beim Frosche kennt man Krampfcetra im eigentlichen Gehirn, welche durch Gifte affiziert werden, bisher nicht sicher, man hat also nur zwischen denen in der Medulla oblongata und denen im Rückenmarke zu entscheiden. Zu diesem Behufe zerschneidet man die Brücke zwischen verlängertem Marke und Rückenmarke und sieht zu, ob die Krämpfe dauernd aufhören, oder noch besser, man sieht zu, ob sie sich an einem sogen. Reflexfrosche (vergl. oben S. 191) überhaupt hervorrufen lassen. Kommen sie jetzt auch zu stande, so gehen sie selbstverständlich vom Rückenmark aus; so ist es z. B. beim Strychnin. Kommen sie nicht oder nicht mehr so wie früher zu stande, so haben sie ihren Ursprung auch mit in dem in der Medulla oblongata gelegenen Krampfcentrum, bezw. nur in diesem.

Hierher gehört das Pikrotoxin, wenigstens was den Frosch anlangt. Bei Haifisch, Salamander, Triton und Ringelnatter treten die Krämpfe nach Gottlieb¹⁾ auch nach der Durchschneidung noch auf. Immer natürlich muss man den Versuch mit den verschiedensten Dosen probieren, indem sehr grosse Dosen oft umgekehrt wirken als kleine. Zu grosse Dosen Strychnin z. B. täuschen eine Kurarevergiftung vor. Weiter treten die Krämpfe bei einigen Giften sofort nach der Injektion, bei anderen aber erst nach Stunden, ja nach Tagen auf. Dies gilt namentlich von dem sogen. späten Tetanus der Frösche bei Morphin und bei Atropinvergiftung.

b) **Periphere Reizerscheinungen** lassen sich von den central bedingten sehr leicht unterscheiden, denn nach Durchschneidung eines Nervus ischiadicus hören die central bedingten sofort in der betr. Extremität auf, die peripher bedingten aber nicht. Diese können trotzdem noch von zweierlei Art sein. Falls die — meist fibrillären — Zuckungen bei Ischiadikusdurchschneidung zwar fort-dauern, aber sofort aufhören, wenn man das Tier kurarisiert, handelt es sich um Reizung der Enden der motorischen Nerven, wie sie z. B. nach Vergiftung mit Guanidin und Methylguanidin die Regel sind. Man kontrolliert dann das Ergebnis des Versuches an einem zweiten Frosche, bei dem vor der Vergiftung wie beim Claude-Bernardschen Versuch die Gefässe der einen hinteren Extremität unterbunden werden. Giebt man jetzt Guanidin, so treten die Zuckungen nur in der nicht unterbundenen Extremität ein. Falls die Zuckungen trotz Ischiadikusdurchschneidung und trotz Kurarisierung noch fort-dauern, handelt es sich um Reizung der Muskelsubstanz. Endlich ist noch der Fall denkbar, dass die Muskelsubstanz nicht spontan zuckt, sondern dass man, um den Reizungszustand wahrnehmbar zu machen, die Muskulatur erst noch mechanisch oder elektrisch erregen muss. Man sieht dann, dass sie sich zwar prompt in toto zusammenzieht, aber nur äusserst langsam wieder erschlafft. Lässt man die Zuckungskurve eines solchen Muskels mittels des Myographion sich aufzeichnen, so findet man den absteigenden Schenkel ungemein verlängert. Dies ist z. B. beim Veratrin der Fall. In anderen Fällen äussert sich die Abnormität der Muskulatur in der Art, dass bei elektrischer oder mechanischer Reizung ein Wall an der Berührungsstelle, also nur an einem Teile des Muskels, stehen bleibt, den man als idiomuskuläre Kontraktion bezeichnet, und der nur langsam verschwindet. Am Menschen bekommt man dieses Symptom bei erschöpfenden Krankheiten zu sehen, und dann hat es die Bedeutung einer unvollkommenen Lähmungserscheinung,

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 21.

beim Frosche kann es aber einen Reizzustand der Muskelsubstanz bei schon sehr gesunkener, nervöser Erregbarkeit ausdrücken und kommt z. B. bei Vergiftung mit Saponinsubstanzen zur Beobachtung.

3. Sensible Lähmung. Um zu prüfen, ob die Enden der sensibeln Nerven (bei Normalsein der motorischen) gelähmt sind, verfährt man nach der S. 191 erwähnten Türckschen Methode, indem man das Gift teils äusserlich auf die Haut einer Hinterpfote aufpinselt, teils unter die Haut der Pfote einspritzt und die Empfindlichkeit derselben gegen chemische Reize mittels Eintauchen in verdünnte Schwefelsäure misst. Später bestimmt man auch in ähnlicher Weise, ob die Empfindlichkeit gegen thermische und mechanische Reize herabgesetzt ist.

Alle in Bezug auf das Nervmuskelsystem gewonnenen Ergebnisse empfiehlt es sich, an teils künstlich erwärmten, teils mit Eiswasser abgekühlten Fröschen zu wiederholen. Nach Th. Kulenkamp¹⁾ kann man dabei drei Gruppen von Giften unterscheiden.

Bei denen der ersten Gruppe treten beim Warmfrosch die Symptome minder heftig auf resp. verlieren sich früher wieder als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Morphin und Kurare.

Bei den Giften der zweiten Gruppe zeigen sich je nach der Temperatur Verschiedenheiten in der Zeit des Eintritts der Symptome. Hierher gehören z. B. Strychnin, Thebain, Pikrotoxin.

Bei den Giften der dritten Gruppe tritt die Vergiftung beim Warmfrosch heftiger auf als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Apomorphin, Cyankalium, Muskarin, Veratrin und Nikotin.

Eine vierte, von Kulenkamp nicht berücksichtigte, von G. Gaglio²⁾ aufgestellte Gruppe bilden die digitalinartig wirkenden Stoffe, welche das Herz des Kaltfrosches bekanntlich zum systolischen Stillstand bringen, das des Warmfrosches aber unserem Autor zufolge zum diastolischen.

GG. Versuche an ganzen Warmblütern ohne vivisektorische Eingriffe und am Menschen.

Die Zahl der zu den nachstehenden Versuchen brauchbaren Tiere ist eine unbegrenzt grosse. Unter allen Umständen hüte man sich, nur auf eine Spezies sich zu beschränken, sondern verwende, wenn möglich, Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse, Ziegen, Igel, Tauben, Hühner. Bei allen diesen bringt man das Gift in einer ersten Versuchsreihe in steigender Dose in den Magen (resp. Kropf) und in einer zweiten in sterilem Zustand unter die Haut. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei einem und demselben Gifte je nach dem Applikationsort auftreten, sei auf S. 24 verwiesen. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei brechfähigen (Katzen, Hunde) und nicht brechfähigen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten) auftreten, merke man, dass bei den letztgenannten Tieren häufig statt des Erbrechens Aufregung eintritt. Erst nach den Tierversuchen experimentiere man an sich selbst. Ich müsste hier eigentlich ein langes Kapitel über die sogen. graphischen Untersuchungsmethoden folgen

¹⁾ Wirkung von Giften auf erwärmte Kaltblüter. Diss. Rostock 1891. Mit Litt. — Vergl. auch W. Pascheles, Ztschr. f. Heilkunde 1892, Heft 3 (Wirkung der Wärme u. Kälte aufs Herz).

²⁾ Riforma medica 1890, Nr. 124; Inn. Cbl. 1891, Nr. 10, p. 188.