© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Aus dem Pharmakologischen und Pharmakognostischen Institut der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Sigurd Janssen.)

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Mistelpharmakologie*).

Von

Stamatis C. Comninos,
Port-Said, Ägypten.

Mit 9 Kurven.

Einführung.

Von der weißen Mistel, *Viscum album*, welche die einzige in Deutschland einheimische Art ist, bis zu dem amerikanischen *Phoradendron flavescens* findet sich eine ganz große Artenvarietät derselben Loranthaceengattung, welche in der pharmakologischen Wirkung nach den bisherigen Untersuchungen alle gleich sind. Diese strauchartige, immergrüne Mistel, die auf Laubhölzern, Nadelbäumen und seltener auf Eichen schmarotzt, war den alten Germanen, wie auch allen anderen Völkern des Altertums, wohl bekannt. Wir kennen den Mythus von Baldurs Tod, den sein blinder Bruder Hödur mit einem Mistelzweig tötete, den ihm Loki gereicht hatte. Die Griechen glaubten, wohl wegen der schlüsselartig gegenüberstehenden Blätter, daß ein Zweig die Unterwelt öffne. Sie bildet den magischen Zweig der Persephone, den Gabelzweig des Merkur, durch den dem frommen Äneas der Eingang zu den Abgeschiedenen sich erschließt (Aeneis VI). Bei den alten Galliern war ein aus der Pflanze bereiteter Trank das Allheilmittel gegen Krankheiten jeder Art und half gegen Gift und Zauberei (1). Außer der Mythologie findet man in jeder Volksmedizin vom Altertum bis in das 19. Jahrhundert hinein die Kenntnis einer heilenden Mistelwirkung gegen verschiedene unbekannte Krankheiten: Fallsucht (Epilepsie), Unfruchtbarkeit, sogar Geschwüre, wie

*) Erschienen als Dissertation der Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Plinius in seiner Naturgeschichte erwähnt. quidam id religione efficacius fieri putant prima luna collectum e robore sine ferro, si terram non attigerit; comitialibus mederi, conceptum feminarum adiuvare, si omnino secum habeant; ulcera commandurato impositoque efficacissime sanari."

Die heilige Hildegard von Bingen (1100—1179) berichtet uns, daß die Mistel auch gegen Asthma Anwendung finde. Erst am Anfang des 20. Jahrhunderts fing man an, systematisch nach den pharmakodynamisch wirksamen Bestandteilen der Mistel zu fragen. Die verschiedenartigen Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Forscher es nicht immer mit demselben Produkt zu tun hatten; weiter ist es zweifellos, daß es sich nicht um einen einzigen wirksamen Bestandteil der Pflanze handelt.

Zuerst machte man in Frankreich die klinische Beobachtung, daß man heftige Lungenblutungen zum Stillen bringen konnte, ferner sah man bei Arteriosklerose hervorragende Wirkung. Diesen Beobachtungen folgte das Experiment.

R. Gaultier referiert im Jahre 1906 in Paris über seine ersten Versuche (2), im nächsten Jahre über die Präparationsmethoden und die Wirkung eines wässerigen Extrakts (3), 1910 über seine Beobachtungen bei Hunden (4).

Nach intravenöser Injektion von 1—5 ccm eines wässerigen Extraktes konnte er eine Beschleunigung und eine Verkleinerung des Pulses, Acceleration der Herzschläge und Abnahme des Blutdruckes beobachten, was etwa 2 Stunden lang andauerte; danach systolischen Herzstillstand.

Zu ungefähr denselben Ergebnissen kamen noch C. Fedeli (5), Chevalier (6) und Breton-Oliveaux (7). Dossin (8) konnte ebenfalls die Blutdruck herabsetzende Wirkung nachweisen, welcher aber eine Zunahme des Blutdruckes vorausging. Dossin sowie R. Gaultier neigten zu der Annahme, daß diese Substanz das vasomotorische Zentrum angreife und dadurch Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren und so Absinken des Blutdruckes erfolge.

E. Lesieur (9) fand statt einer Beschleunigung Pulsverlangsamung, Irregularitäten und systolischen Herzstillstand.

A. C. Crauford (10, 11, 12) wie auch P. Hanzlick und W. O. French (13), welche mit der amerikanischen Mistel ihre Versuche ausführten, konnten im Gegensatz dazu nur eine vorübergehende Abnahme des Blutdruckes, die man mit Atropin beseitigen konnte, beobachten und behaupten, daß diese initiale Blutdruckabnahme

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

durch Cholin selbst, oder ein dem Cholin ähnliches parasympathisches Gift zustande kommt. Dieser Abnahme folgte langdauernde Blutdruckzunahme und manchmal Beschleunigung des Pulses.

A. C. Crauford beschrieb dazu eine diuretische Wirkung, welche Shin Maie (14) bestätigen konnte. P. Hanzlick und W. O. French (13) bestreiten eine solche Wirkung, berichten uns aber über vorübergehende Atmungsbehinderung und spastische Wirkung auf verschiedene periphere Organe mit glatter Muskulatur, wie Gefäße, Uterus, Magen, Darm, Harnblase. Am Uterus, Magen und Darm handelte es sich um eine Behinderung der Bewegungen, der eine Zunahme der Bewegungsamplitude und bisweilen Zunahme des Tonus folgte.

Auf Gefäßstreifen angewandt, beschrieben sie eine adrenalinähnliche Wirkung. Die Wirkung war weder mit Atropin noch mit Ergotoxin zu beseitigen, und die Forscher waren der Überzeugung, daß es sich um Histaminderivate handelte.

Shin Maie (14) beschrieb ebenfalls diese adrenalinähnliche Wirkung auf die Gefäßstreifen (Pferdecarotis). Bei intravenöser Applikation von 0,5—0,7 ccm pro Kilogramm (Dialysatum Visci Golaz) am Kaninchen konnte er aber nur ein Absinken des Blutdruckes beobachten.

Im Gegensatz dazu berichten Fubini und Antonini (15), Barbieri (16), Nicolini (17), Holste, Bonnamour und Niquet (18) sowie Busquet (19) von einer Erweiterung der Gefäße. J. Nolle (20) fand bei einer Lösung von 1 : 500 Gefäßerweiterung und bei stärkerer Konzentration 1 : 100 Verengerung (S. 99).

Shin Maie (14) beschrieb am gefensterten Froschherzen Verlangsamung der Herzschläge, Verkleinerung der Kontraktionen und schließlich diastolischen Stillstand. 10 Minuten nach der Injektion fehlten die Vorhofzacken. Am isolierten Froschherz waren die Pulsationen vermehrt, die Herzschläge verkleinert. J. Nolle (20) beschrieb (S. 94) beim Frosche eine lähmende Wirkung des Zentralnervensystems, Aufhebung der Reflexe und Lähmung der Atmung, sowie bei Warmblütern die blutdrucksenkende Wirkung. Der Herzstillstand war diastolisch. Die Pulsverlangsamung, die er auch beobachten konnte und welche durch Atropin wie durch nachfolgende Durchschneidung der Nn. vagi zu beseitigen war, glaubte er durch Beeinflussung des Herznervenapparates erklären zu müssen und schloß eine Muskelwirkung aus (S. 97). Am isolierten Frosch-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

herz hatte er eine Erhöhung der Amplitude der Herzkontraktion und Verlangsamung bemerkt. Bei stärkerer Konzentration Abnahme. Zu ungefähr denselben Ergebnissen, d. h. der Blutdrucksenkung mit Pulsverlangsamung kam M. Kochmann (21), der außerdem am isolierten Meerschweinchenuterus und isolierten Kaninchen- und Katzendarm eine tonussteigernde Wirkung sowie Hemmungswirkung am isolierten Froschherz beobachten konnte. Sowohl die fördernden wie die hemmenden Wirkungen ließen sich durch Atropin verhindern. M. Kochmann stellte seine Versuche mit Preßsaft an.

H. Ebster und A. Jarisch (22) stehen auf dem Standpunkt, daß es sich um eine digitalisähnliche Substanz handelt, die auf das Herz wirkt. Beigemischt ist eine lähmende, die durch Adsorption abzutrennen ist. Am isolierten Froschherz bewirkt dieser Extrakt eine tonische Hebung der Fußpunkte, begleitet von einer mehr oder minder starken Verlangsamung, die etwa 20—60 Minuten dauert, trotz jeder Ausspülung, welche sogar eine Zunahme der tonischen Hebung der Fußpunkte hervorzurufen pflegt. Am gefensterten Froschherz wurde dieselbe Wirkung beschrieben. Der Herzstillstand war $^2/_3$ systolisch.

C. Henze und W. Ludwig (23) bestätigen weitgehend diese digitalisähnliche Herzwirkung mit der EKG.-Analyse. Sie unterscheiden sogar zwei Wirkungsphasen. Die therapeutische mit Zunahme des Vagotonus (welche zu einer starken Verlangsamung führt), sowie mit langdauernder Blutdruckabnahme und die toxische Phase, die eine Steigerung der heteropen Reizbildung und Beschleunigung des Pulses hervorruft. Die durch Zunahme des Vagotonus bedingte Verlangsamung der Frequenz der Herztätigkeit war durch Atropin zu beseitigen. Störung in der Reizleitung konnten sie nicht beobachten und glauben die Arrhythmien sowie die Herzperistaltik durch eine direkte Muskelwirkung erklären zu müssen. Anschließend ist die Arbeit von A. Jarisch und C. Henze (24) erschienen, welche auch die letzte auf diesem Gebiet der bisherigen experimentellen Untersuchung über die Mistelpharmakologie darstellt. Die Autoren fanden, daß neben der Herzverlangsamung Gaben von $^1/_3$—$^1/_2$ der tödlichen Dosis in der Regel eine Drucksenkung hervorrufen, die stundenlang bestehen kann. Durch Atropinisierung kann die Verlangsamung, wenn auch nicht völlig behoben, so doch weitgehend abgeschwächt werden, ohne daß dadurch die Drucksenkung verhindert wird, und sie nehmen weiter an, daß die Blutdrucksenkung nicht die Folge der Pulsverlangsamung ist, sondern ihre

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Ursache in einer tonischen Erregung von chemorezeptoren, depressorischen, zentripedalen Nervenfasern hat, die aus dem Herzen stammen und im Vagus verlaufen. Die Drucksenkung ist nur an die Intaktheit von diesen Nervenfasern gebunden. Ferner bestätigten die Autoren, daß die Abnahme des Tonus der Gefäße gleichmäßig ist und daß die Blutverteilung unverändert bleibt, sie sind also ungefähr zu denselben Ergebnissen wie Dossin und R. Gaultier gekommen mit dem einzigen Unterschied, daß die letzten durch eine direkte Wirkung auf das Vasomotorenzentrum die Erweiterung der Gefäße und das Absinken des Blutdruckes erklären wollten.

Was die chemische Untersuchung anbetrifft, ist folgendes zu erwähnen: Leprince (25) hatte zuerst angenommen, daß der wirksame Bestandteil ein Alkaloid sei. Tanret (26) bemerkte die Anwesenheit von zwei Inositen. Chevalier (27) von zwei Glykosiden der Saponingruppe und Crauford (11), French (13) die Anwesenheit von Cholin oder dem Acetylcholin nahestehendes parasympathisches Reizgift (was auch zu bestätigen war nach Kochmanns (21) Versuchen), ferner Derivaten von Histamin (Isoamylamine und Parahydroxyphenyläthylamine). E. Dressler, H. Kwiatowski und E. Schilf (28) konnten durch die verschiedenartige Löslichkeit des Cholins und Acetylcholins in Äther und Alkohol nachweisen, daß die blutdrucksenkende Substanz im Mistelextrakt nicht Acetylcholin, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach Cholin ist.

Nach den Untersuchungen von S. Janssen und K. Winterfeld ist ein vollkommen wasserlösliches Derivat isolierbar, der Stickstoff in einer an den Piperidinring gebundener Form enthält. Die letale Dosis dieses Pulvers beträgt bei langsamer intravenöser Infusion nach Halbser ca. 4—6 mg pro Kilogramm. Mit diesem Derivat sind unsere Versuche ausgeführt worden.

Literatur.

1. Söhns, Franz, Unsere Pflanzen, ihre Namenserklärung. S. 140.
2. Gaultier, R., Soc. de Ther., 1906, Paris.
3. —, Soc. de Ther., 1907, Paris.
4. —, Arch. intern. de pharm. et de ther., 1910, Bd. 20, S. 96.
5. Fedeli, C., Riforma medica, 1909, Nr. 14.
6. Chevalier, Soc. de Ther., 1908.
7. Breton-Oliveaux, Soc. de Ther., 1908.
8. Dossin, Arch. intern. de pharm. et de ther., 1911, Bd. 21, S. 433.
9. Lesieur, E., Thèse, Faculté de Med. Paris 1910.
10. Crauford, A. C., Amer. Journ. Pharm., 1905, Bd. 77, S. 493.
11. —, Journ. amer. med Assoc., 1911, Bd. 13, S. 865.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

12. Crauford und Watanabe, W K., Journ. biol. chem., 1914, Bd. 19, S. 303.
13. Hanzlick, P. und French, O. W Journ. of pharm. and exp. ther., 1924, Bd. 23, S. 269.
14. Shin Maie, Zschr. f. d. ges. exp. Med., 1926, Bd. 50, S. 549.
15. Fubini und Antonini, Giorn. della R. acad. di med., 1911, Bd. 17.
16. Barbieri, Arch. di farm. sepr. e sciences pharm. Paris, 1918, Bd. 25, S. 283.
17. Nicolini, Giorn. biol. e med. sper., 1923—1924.
18. Bonamour et Niquet, Bull. des sci. pharm. Paris, 1918, Bd. 25, S. 283.
19. Busquet, Cpt. rend· des seances d. l. soc. ther., 1927.
20. Nolle, J., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158, S. 90.
21. Kochmann, M., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161, S. 552.
22. Ebster, H. und Jarisch, A., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1929, Bd. 145, S. 298.
23. Henze und Ludwig, W Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1937, Bd. 187, S. 695.
24. Jarisch und Henze, C., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1937, Bd. 187, S. 706.
25. Leprince, Acad. d. seciences en Déc., 1907, Paris.
26. Tanret, Acad. d. secienses en Déc., 1907, Paris.
27. Chevalier, Soc. de Ther., 1908.
28. Dressler, E., Kwiatowski und Schilf, E., Arch. f. exp. Path. Pharm., 1933, Bd. 170, S. 428.

Experimenteller Teil.

Allgemeines.

Reaktion und Wirksamkeit des *Viscum*-Extrakts.

Die frisch hergestellte *Viscum*-Lösung des von Temssen und Winterfeld hergestellten Pulvers in destilliertem Wasser ist leicht alkalisch. Diese Lösung ist vollkommen wirksam. Bei längerem Gebrauch aber nimmt die Intensität ab. Angesäuerte Lösung kann man ohne Abnahme der Wirksamkeit lange Zeit gebrauchen. Langdauerndes Kochen beeinträchtigt die Wirksamkeit einer neutralen oder angesäuerten Lösung in destilliertem Wasser wohl kaum, hingegen die einer stark alkalischen. Unsere Versuche sind mit leicht alkalischen oder neutralisierten Lösungen ausgeführt.

Allgemeine Wirkung.

Unsere erste Versuchsreihe nahmen wir an einer Gruppe von Sommer- oder Winterfröschen (*temporaria* oder *esculenta*), männlichen oder weiblichen Geschlechtes von etwa 60 g Gewicht vor. Wir benutzten eine 1 ‰ Lösung unseres Extraktes in destilliertem Wasser, von der wir je 2 mg Substanz in den Bauch- oder Oberschenkellymphsack einspritzten.

Ungefähr eine halbe Stunde nach diesen Einspritzungen konnten wir bei einigen Tieren folgende Störungen beobachten. Die Tiere

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

lagen auf dem Bauch, sprangen nur mit großer Mühe. Später konnten sie nicht mehr von der Rückenlage zur Bauchlage zurückkehren, und schließlich blieb die Atmung stehen. Die Reflexe (Cornealreflex) waren trotzdem etwas später noch vorhanden. Bei scheinbarer vollkommener Bewegungslosigkeit brachte Reibung der Bauchhaut Muskelbewegungen der Kopf- und Zehenmuskulatur hervor, und sogar Reizung des linken Beines ließ die Zehen des rechten zucken, was mit einer intakten Funktion des sensiblen Apparates übereinstimmt. In 2—3 Stunden waren alle Frösche in denselben Zustand der vollkommenen Bewegungslosigkeit geraten und wir konnten deshalb eine Fensterung durchführen und die Funktion des immer noch regelmäßig schlagenden Herzens weiter beobachten. Eine Störung im Sinne einer Beschleunigung oder Verlangsamung war nicht festzustellen. Eine unbedeutende Verlangsamung trat im Laufe des Versuches bei einigen der Versuchstiere ein.

Nach 5—8 Stunden erfolgten Rhythmusstörungen, unvollkommene Zusammenziehung der Vorhöfe und Kammer bis zum diastolischen Stillstand, der in etwa 24 Stunden bei allen Versuchstieren eintrat. Was man weiter noch beobachten konnte, war eine Veränderung der Hautfarbe nach dunkel hin, ein emphysematöser Zustand der Lungen und Leberstauung.

In einer zweiten Gruppe spritzten wir 6—8 mg in den Bauchlymphsack aus einer 2 ‰ igen Lösung ein. 30—40 Minuten nach der Injektion waren alle Frösche fast ganz gelähmt. Es reagierten bei Reizung nur einige Muskelgruppen, die später weder bei direkter noch indirekter Reizung reagierten, trotzdem die Herzfunktion noch regelmäßig war.

Bei einer dritten Gruppe spritzten wir in den Bauch- oder Oberschenkellymphsack 40—50 mg ein. Hier war 30 Minuten nachher schon die lähmende Wirkung eingetreten, obwohl die ersten Herzerscheinungen erst nach 40—50 Minuten einzutreten pflegten. Nach diesen starken Dosen registrierte man unvollkommene Funktion hauptsächlich der Vorhöfe, die über 4 Stunden dauerte und schließlich zum diastolischen Stillstand, bei den Vorhöfen beginnend, führte.

Das aber, was mit großen Gaben im relativ kurzfristigen Versuch geschah, konnten wir auch im Dauerversuch mit ganz minimalen Gaben von 0,8 mg erreichen. Bei unseren an Warmblütern durchgeführten Versuchen wirkten 4 mg pro Kilogramm intravenös

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

eingespritzt gleich tödlich. Warum aber beim Frosch 40—50 mg erst nach Stunden tödlich wirken, ist durch eine schwere Resorption zu erklären, obwohl unsere Substanz vollkommen wasserlöslich ist. Vielleicht geschieht dies wegen der langdauernden Gefäßkontraktion, die auch der Versuch nachwies.

Bei einer weiteren Gruppe von Fröschen hatten wir in den Bauchlymphsack je 30 mg injiziert. Ungefähr nach einer halben Stunde waren alle Tiere gelähmt und nach 3—4 Stunden tot. Der Bauchlymphsack war reichlich mit Flüssigkeit gefüllt. Von dieser Flüssigkeit injizierten wir bei einer neuen Gruppe dieselben Mengen in Kubikzentimetern wie vorher, ohne eine Abnahme der Wirksamkeit durch Verdünnung zu finden.

Von dieser Gruppe wiederholten wir den Versuch an einer dritten, und wir konnten immer weitere wirksame Substanz von dem Inhalt des Bauchlymphsacks der vergifteten Versuchstiere gewinnen.

Die Ursache der Wirksamkeit der kleinen Gaben kann eine langdauernde Resorption und ein stabiler Zustand der Substanz im Organismus sein.

Daß die Ursache der spät eingetreten Herzerscheinungen, wie auch die Natur derselben bei subkutaner Applikation auf schwerer Resorption beruht, sieht man aus der Wirkung bei intravenöser und intraarterieller Applikation (s. Kapitel Herz).

Bei Warmblütern (Kaninchen, Meerschweinchen) kommt die lähmende Wirkung nicht deutlich zum Ausdruck. Nach subkutaner Injektion von 20—30 mg treten nach etwa 4 Stunden Störungen ein, auf die kurz darauf der Tod folgt. Die Tiere vermeiden jede Bewegung, stützen sich mit dem Bauch und zeigen Nystagmusbewegung, d. h. sie können den Kopf trotz Anstrengungen dazu nicht recht hochhalten. Da man in diesem Zustande kein Blut aus den Venen (Ohr- und Beinvenen) mehr erhalten kann, dürfte es sich also nicht um eine zentrale Lähmungswirkung — wie Nolle (20) beschrieb — handeln, sondern um eine Zirkulationsstörung. Die Reflexe wie die Sensibilität bleiben bis zum Atmungsstillstand intakt. Die bei den Kaltblütern beschriebene Lähmung, die dort als erstes in Erscheinung tritt, dürfte ebenfalls nicht auf einer zentralen Lähmung beruhen, sondern auf einer Wirkung, die die quergestreifte Muskulatur selbst oder die motorischen Nervenendigungen betrifft. Zur weiteren Untersuchung sind folgende Experimente ausgeführt worden.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Versuche an quergestreifter Muskulatur.

Es fiel uns zuerst auf, daß nach Injektion von 0,2—0,5 ccm unseres Extraktes in den Glutaeus magnus des Froschbeins sich der Oberschenkel ballonartig auftrieb und eine Härte zeigte, die einer spastischen Zusammenziehung der ganzen Muskulatur entsprach. Es ist bemerkenswert, daß dieses Phänomen sich auf das angehörige Bein beschränkt. Es waren auch öfters während der Injektion ganz isolierte fibrilläre Zuckungen zu beobachten, was in folgendem Experiment besser zum Ausdruck kommt.

Bei Durchspülung der Hinterbeine des Frosches nach Läwen-Trendelenburg waren bei der Durchströmung mit unserer *Viscum*-Lösung gleichzeitig und zwar an beiden Beinen ganz deutlich fibrilläre Zuckungen zu beobachten, die nicht länger als eine Minute andauerten. Beim ganzen Frosch war durch intravenöse Injektion dasselbe Phänomen auch am ganzen Körper hervorzubringen.

Versuche am isolierten Skelettmuskel.

Wir benutzten hierfür den Gastrocnemius und den Sartorius von mittelgroßen Wasserfröschen. Den isolierten Gastrocnemius mit und ohne Nervus ischiadicus tauchten wir in Frosch-Ringerlösung ein. An einem Ende war der Muskel am Stativ befestigt, mit dem anderen konnte er einen leicht belasteten Hebel bewegen, der mit seiner Spitze auf einem Kymographen seine Bewegungen registrieren konnte. Vor jedem Versuch ließen wir den Muskel etwa 10 Minuten in Frosch-Ringer liegen, bis er entspannt war. Nach einer relativ vollkommenen Entspannung spritzten wir in den Gastrocnemius selbst 0,1—0,2 ccm einer 2 ‰ igen Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung. Sofort nach oder noch während der Injektion fing eine tonische Kontraktion an. Am Anfang der Kontraktion waren noch registrierbare fibrilläre Zuckungen zu beobachten, die mit dem Erreichen des Maximums der Kontraktion oder schon früher aufhörten.

Sie waren nicht wieder in Erscheinung zu bringen. Die tonische Kontraktion erreichte im Laufe von etwa 20 Minuten ihr Maximum und blieb hierin über 40 Minuten. Dann fing die Kontraktion an, sich allmählich spontan zu lösen, und in etwa 70 Minuten war sie schon zurückgegangen.

Im zweiten Versuch spritzten wir zuerst dieselbe Menge von Frosch-Ringerlösung in den Muskel. Hierbei war keine Veränderung des Muskelzustandes zu beobachten. Dies behebt jeden Zweifel

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

darüber, daß die oben beschriebenen Erscheinungen infolge mechanischer Reizungen zustande kommen.

Eine weitere Einspritzung in denselben Gastrocnemius von 0,2 ccm unserer 2 ‰ igen Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung brachte die gleichen charakteristischen fibrillären Zuckungen und die tonischen Zusammenziehungen hervor. Nach der Lösung der Kontraktion und der vollkommenen Entspannung blieb aber jede weitere *Viscum*-Einspritzung vollkommen wirkungslos. Um die Unwirksamkeit einer nachfolgenden *Viscum*-Einspritzung zu zeigen, präparierten wir einen Frosch von etwa 30 g nach dem Versuch von Claude-Bernard und spritzten ihm 4 mg aus einer 2 ‰ igen *Viscum*-Lösung in den Bauchlymphsack. 30 Minuten nachher isolierten wir die beiden Gastrocnemii und suspendierten sie in Frosch-Ringerlösung. Dann spritzten wir jedem Muskel 0,2 ccm einer 2 ‰ igen *Viscum*-Lösung ein.

An dem von der Zirkulation ausgeschalteten Bein traten die charakteristischen *Viscum*-Erscheinungen ein, während bei dem anderen die Einspritzung vollkommen wirkungslos geblieben war. Am kokainisierten ganzen Frosch oder am isolierten Gastrocnemius (erreicht durch die Einspritzung von 0,1 ccm einer 0,5 %igen Kokainlösung) und am kurarisierten pflegen die fibrillären Zuckungen sowie die tonische Kontraktion unveränderlich einzutreten. Es sind also weder die motorischen noch die sensiblen Nervenendigungen als Wirkungsort zu bezeichnen, sondern die Muskelsubstanz selbst.

Taucht man den isolierten Gastrocnemius oder Sartorius in eine 1—2 ‰ ige Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung ein, dann ist das einzige, was man beobachten kann, eine leichte tonische Kontraktion, welche etwa 5 Minuten lang dauert und sich wieder spontan löst. Einen anderen Verlauf hat man, wenn man gleichzeitig zur Prüfung des Ermüdungsablaufes den Muskel direkt reizte. Ist die *Viscum*-Lösungkonzentration größer als 0,7 ‰ ige (1 1400), dann tritt als erstes Phänomen die leichte tonische Kontraktion ein. Reizt man jetzt durch den Induktionsstrom, bei dem die Öffnung durch den Abblender nach Franck abgeblendet ist, so bemerkt man, daß der Muskel mit einer Kontraktion reagiert, die eine Abnahme in der Höhe zeigt.

Sofort nimmt die tonische Kontraktion des Muskels etwas zu. Nach jeder nachfolgenden Reizung reagiert der Muskel gleicherweise mit abnehmender Zuckung in der Höhe und mit zunehmender tonischer Zusammenziehung. Nach einer Reihe solcher Reizungen, welche von der Konzentration der Lösung abhängig sind (je größer die letzte, um so kleiner die erste) erreicht die tonische Kontraktion

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

eine Höhe, nach welcher die Muskelerregbarkeit und eine weitere Zunahme der tonischen Kontraktion aufhört. Die Zeit, die der Muskel in diesem Zustand bleibt, ist trotz seiner Ausspülung mit normaler Frosch-Ringerlösung von der Konzentration der Lösung abhängig, z. B. bei einer Lösung 2—5 1000 ist die tonische Kontraktion fast maximal und dauert über eine Stunde an. Ebensolange dauert es, bis zu ihrer Lösung. Während und nach der Lösung bleibt der Muskel weiterhin unerregbar, und wir konnten niemals den Muskel zur Erholung bringen oder den Versuch bei demselben Präparat wiederholen. Je weniger konzentriert unsere Lösung war, desto kleiner war auch die tonische Kontraktion. Bei 0,5 $^0/_{00}$iger Lösung (1 : 2000) ist sie minimal oder tritt kaum in Erscheinung. Trotzdem ist die Abnahme der Höhe der Zuckungen stark ausgeprägt, und nach einer Reihe solcher Zuckungen tritt das Stadium der Unerregbarkeit sowie der Unempfindlichkeit gegenüber stärkeren *Viscum*-Lösungen ein.

Es ist nie gelungen durch Ausspülungen Erholung hervorzubringen. Daß es sich nicht um normale Ermüdungserscheinungen handelt, ist an der Ermüdungskurve eines in Frosch-Ringer eingetauchten Muskels zu erkennen (s. Kurve 1 und 2).

Besser konnten wir dies durch die Methode der Registrierung einzelner Zuckungen an einem schnell rotierenden Kymographen darstellen. In der Kurve 3 sieht man zuerst die normale Zuckung des Muskels in Frosch-Ringer, dann seine sofort eingetretene tonische Kontraktion nach der Ersetzung der Flüssigkeit durch 2 $^0/_{00}$ige Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung. An der Entfernung der zwei Parallelen 1 und 2 stellt man die Höhe der tonischen Kontraktur fest. 2 Minuten nachher reagierte der Muskel durch direkte Reizung mit der Zuckung II und mit weiterer Zunahme der tonischen Kontraktion. 8 Minuten nachher mit der Zuckung III und nach 15 Minuten mit der Zuckung IV, welche auch das maximale Niveau der tonischen Kontraktion in *Viscum*-Lösung darstellte. Alle nach Eintauchen des Präparats gewonnenen Zuckungen erlauben zu sagen, daß die Summe der Höhen der Kontraktur und die Höhe der nach der tonischen Kontraktion gewonnenen Zuckungen kleiner ist als die Hubhöhe des normalen Muskels. Innerhalb etwa 50 Minuten war der spastische Zustand durch fortwährende Ausspülungen zurückgegangen und die Muskelspannung auf dem Niveau der Linie V angekommen, welche auch das Stadium der Unerregbarkeit darstellt. In der Kurve 4 aber sieht man, daß jede nachfolgende Reizung nach je 5 Minuten

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

(nach der Eintauchung des Präparates in 1 ‰ige *Viscum*-Lösung) nur eine immer weiter in der Höhe abnehmende Zuckung hervorruft und nach 30 Minuten gar keine mehr.

Was man bezüglich der Zuckung an beiden Kurven ersehen kann, ist, daß keine Veränderung am an- oder absteigenden Schenkel der Kontraktion eintritt, ebenso keinen Verkürzungsrückstand, aber eine deutliche Abnahme der Dauer der Kontraktion und Zunahme der Latenzzeit.

Alle diese Erscheinungen bleiben von Atropin unbeeinflußt. Vorheriges, über eine Stunde andauerndes Eintauchen des Nervenmuskelpräparates in 1 ‰ige Atropinlösung beseitigt kaum die *Viscum*-Wirkung und ist nicht in der Lage, eine schon eingetretene tonische Zusammenziehung zu lösen (s. Kurve 5).

Ebenso indifferent für die *Viscum*-Wirkung ist Novokain. Über 20 Minuten dauernde Einwirkung ruft keine Veränderung der *Viscum*-Erscheinung hervor. Am Muskelpräparat des kurarisierten Frosches war ebenfalls die gleiche *Viscum*-Wirkung vorhanden.

Die Nervenendigungen als Angriffsort anzunehmen, müssen wir also ausschließen.

Versuche an der Skelettmuskulatur des ganzen Frosches.

Einem Frosch von 40—50 g Gewicht spritzten wir in den Bauchlymphsack 4—8 mg unserer *Viscum*-Lösung ein. 30 Minuten nachher war die Skelettmuskulatur für direkte und indirekte Reizung durch galvanischen und Induktionsstrom unerregbar. Nur die Zehen und einige Kopfmuskeln reagierten noch darauf.

Schalteten wir nun die Zirkulation eines Beines nach dem Versuch von Claude-Bebnard aus, so konnten wir zeigen, daß erstens die versorgte Beinmuskulatur unvergiftet blieb und zweitens, daß die Sensibilität unverändert geblieben war.

An einem anderen Versuch spritzten wir wieder in den Bauch- oder Oberschenkellymphsack 2—8 mg unserer 2 ‰igen Lösung ein und untersuchten die Erregbarkeit und Ermüdbarkeit, aber schon 20 Minuten nach der Injektion. Diese Prüfung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Der decerebrierte Frosch wird in Bauchlage auf einem Froschbrett nach Boehm (1) fixiert und an einem Beine die Achillessehne freipräpariert. Nach Anlegung eines Hautschnittes in der Fersengegend sticht man mit einer gebogenen, eingefädelten Nadel dicht

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

unter der glänzenden Sehne durch und knüpft den Faden an den Fuß.

Dann präpariert man die an ihrem unteren Ende abgeschnittene Sehne etwas nach oben frei, durchsticht sie und bringt an ihr einen Haken an, hiernach verbindet man durch einen Draht den Haken mit dem Schreibhebel, der mit etwa 50 g belastet wird. Die eine Stromführung kann jetzt durch einen Lamettafaden zu dem Drahte geleitet werden, der Sehne und Schreibhebel verbindet. Die zweite Zuleitung erfolgt durch einen Draht, der zu einer Klemmschraube führt, die von einer starken, das Knie des Frosches durchbohrenden Nadel getragen wird. Die Öffnung war durch den rotierenden Abblender nach Franck abgeblendet. Der Muskel reagierte noch auf direkte und indirekte Reizung. Reizt man jetzt direkt jede Minute durch einzelne Induktionsschläge, so kann man nur ein paar rasch in der Höhe abnehmende Zuckungen erreichen, nach denen keine Muskelreaktion mehr erfolgt. Durch indirekte Reizung erhalten wir wieder einige Zuckungen. Lähmung der Nervenendplatten kommt also kaum in Frage. Nach einer Pause von etwa 10 Minuten kann man sowohl durch direkte wie durch indirekte Reizung wieder eine kurze Reihe von ganz kleinen Zuckungen zustande bringen. Bald aber tritt der Muskel in ein Stadium der vollkommenen Unerregbarkeit, aus dem er sich nicht mehr erholt (s. Kurve 6).

Bei Registrierung einzelner Zuckungen sieht man die fortwährende Abnahme der Höhe und der Dauer der Kontraktion, eine leichte Zunahme der Latenzzeit und nur bei einzelnen Zuckungen einen minimalen Verkürzungsrückstand, den wir am isolierten Muskel nicht beobachten konnten, und der nichts Gemeinsames hat mit veratrinähnlicher Wirkung.

Literatur.

Boehm, R., Arch. f. exp. Path. Pharm, 1910, Bd. 63, S. 159.

Versuche an der glatten Muskulatur.

Isolierter Dünndarm (nach Magnus).

Sämtliche Versuche wurden am isolierten Kaninchen-, Meerschweinchen- und Katzendünndarm folgenderweise ausgeführt: Aus dem durch Nackenschlag getöteten Tier wurde eine Dünndarmschlinge möglichst frei von Mesenterium herausgeholt, von Kot gereinigt und sofort in körperwarme Tyrodelösung eingelegt. Von dieser Schlinge wurde ein Stück zirkulär unten und oben abgebunden und so in die Apparatur eingespannt, daß das eine Ende

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

am Stativ befestigt war, das andere einen leicht belasteten Hebel in Bewegung setzen konnte. Das ganze Präparat war in ein Bad von ca. 50 ccm Inhalt hineingehängt und dieses in einem auf 37 bis 38° C erhitzten Thermostaten eingetaucht. Der Inhalt des Bades wurde während des Versuches fortwährend mit Luft durchperlt. Taucht man jetzt das eingebundene Präparat in das Bad, das mit Tyrodelösung von 37° C gefüllt ist, dann fängt der Dünndarm an, sich regelmäßig einige Stunden lang zu bewegen. Wir konnten keine qualitativen Unterschiede zwischen Kaninchen-, Meerschweinchen- und Katzendünndarm finden, wohl aber quantitative. Katzendünndarm hatte sich am wenigsten empfindlich gezeigt, und wir führten deshalb unsere Bestimmungen mit Kaninchendünndarm aus.

Setzt man der Tyrodelösung, in der sich der Darm regelmäßig bewegt, 8—10 mg einer 1 %igen *Viscum*-Lösung hinzu, so daß sie eine Lösung 1:5000 bis 1:7000 bildet, dann tritt sofort eine Zunahme des Tonus ohne Hemmung ein, welche unmittelbar in eine über 5 Minuten lang dauernde Kontraktion übergeht. Hierbei hören die Darmbewegungen auf. Diese Kontraktion löst sich allmählich spontan, der Darm bleibt aber trotzdem auf niederem Tonus fast gelähmt. Er erholt sich allmählich wieder vollkommen. Man kann den Versuch mehrmals wiederholen, wobei das Präparat eine zunehmende Empfindlichkeit zeigt. Je konzentrierter die *Viscum*-Lösung, desto größer die Höhe und die Dauer der Kontraktion. Eine Konzentration 1:10000 ruft entweder keine Erscheinung oder eine kurzdauernde minimale Kontraktion hervor, bei der die Darmbewegungen nicht vollkommen aufhören. 2—6 ccm einer 1 ‰ igen Atropinlösung wirken nicht hemmend, und dieselbe Menge in Viscumlösung 1:5000 hinzugefügt, löst die schon eingetretene Darmkontraktion keinesfalls (s. Kurve 7).

Ergotoxin wirkt auch nicht antagonistisch auf die *Viscum*-Lösung. Es ist also der Wirkungsort mehr peripher als im autonomen Nervensystem anzusehen.

Im Gegensatz zu der quergestreiften Muskulatur ist die wirksame Substanz hier als nicht haltbar, sondern als leicht auswaschbar zu erachten.

Isolierter Uterus.

Im Kräuterbuch des Jacob Theodor Tabenaemontanus (1520 bis 1590) findet man folgendes:

„Eichenmistel zu Pulver gestoßen / und den gebährenden Weiben geben / so in Kindsnöthern liegen / soll ihnen der Geburt bald abhelfen .“

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Neben den verschiedenen Anwendungen also, die in der Volksmedizin die Mistel gefunden hat, ist sie auch als geburtsförderndes Mittel bekannt. Außerdem berichtet uns H. P. Howard (1), daß er an einer nichtschwangeren Frau durch Mistelanwendung (amerikanische Mistel) Geburtswehen hervorbringen konnte, und A. C. Crauford (2) erwähnt, daß hauptsächlich in der Tierarzneikunde die Mistel als Abortivum Anwendung findet, P. Hanzlick und W. O. French (3) konnten experimentell am isolierten Uterus von Katzen und Hunden, sowie in situ Zunahme des Tonus und der Kontraktilität beobachten. Unsere Versuche am isolierten Uterus wurden folgenderweise ausgeführt:

Nach der Eröffnung des Abdomens des durch Nackenschlag getöteten Meerschweinchens präparierten wir den doppelt gehörnten Uterus heraus und schnitten das Mesometrium dicht an den Hörnern entlang durch. Um das Ende des einen Hornes wurde dann ein Faden geknotet, das Horn fast in der Mitte getrennt und dann ein zweiter Faden um das andere Ende gebunden. Das isolierte Horn konnten wir jetzt an einer üblichen Apparatur einspannen mit einer leichten Hebelbelastung von etwa 1 g. Traten keine spontanen Kontraktionen am Präparat ein, dann war es gebrauchsfertig. Viscumlösung in Tyrode 1:2500 bis 1:5000 rief eine tonische, durch Ausspülung bald zurückgehende Kontraktion hervor, welche um so mehr an Dauer und Höhe zuzunehmen pflegte, je größer die Lösungskonzentration war und keinen Antagonismus mit Atropin zeigte. Auch hier kann man an demselben Präparat den Versuch mehrmals wiederholen, ohne daß Lähmungserscheinungen wie an der gestreiften Muskulatur eintreten. Am Uterus ist also ebenfalls die charakteristische, den Tonus fördernde Wirkung gleich waschbar wie am Darm und ist vom Nervensystem unabhängig.

Bronchialmuskulatur.

P. O. Hanzlick und W. O. French (3) wollen die Beobachtung einer vorübergehenden Atmungsbehinderung am lebenden Tier gemacht haben, die wir nie nachweisen konnten. Am Frosch aber, besonders nach langdauernden Versuchen, fanden wir bei der Obduktion die Lungen stark emphysematös. Wir untersuchten daher die Wirkung auf die Bronchialmuskulatur bei der Katze nach folgender Anordnung:

An einer mit Äther und Chloralose narkotisierten Katze wurde die Vena jugularis für die intravenöse Applikation des Mittels, und die Carotis externa zur Blutdruckmessung am Halse freipräpariert.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Ferner wurde eine Kanüle in die Trachea eingeführt und an einer zur künstlichen Atmung konstant sich bewegenden Pumpe befestigt. Die ausgeatmete Luft wurde in eine Mariottesche Flasche geleitet, und man konnte an der Wassersäule den Druck abmessen, der bei normalem Tier mit einer solchen Pumpengeschwindigkeit ausreguliert war, daß er einem Druck von 100 mm Wassersäule entsprach. Blieb nun die Pumpenbewegung konstant, dann war der Druck nur von der Weite der Bronchien abhängig. Der die ausgeatmete Luft ableitende Schlauch war im Nebenanschluß mit einem Mareyschen Tambour in Verbindung, mit dem auch die Druckschwankungen graphisch zu registrieren waren. Wir injizierten einer Katze von 4410 g intravenös 9 mg aus einer 5 ‰ igen *Viscum*-Lösung (2 mg pro Kilogramm). Sofort erhöhte sich der Blutdruck etwas, und gleichzeitig nahm der Druck in den Bronchien leicht zu. Diese Druckzunahme entspricht also nicht einer Atmungsbehinderung durch Stauung in der Lunge, sondern einer Veränderung des Bronchenlumens. Beweis dafür ist auch, daß diese Veränderungen bald zurückgehen. Bei einer weiteren Einspritzung von 4 mg war wieder eine neue Zunahme des Tonus zu sehen, welche aber wegen der schon eingetretenen Herzerscheinungen deutlich in eine durch Stauung in den Lungen hervorgerufene Atmungsbehinderung überging, und zwar gleichzeitig mit dem Abfall des Blutdruckes. Acht derartige Versuche haben wir an Katzen von 2000—3000 g Gewicht mit immer gleichen Ergebnissen durchgeführt.

Atropin verhinderte das Auftreten dieser Erscheinungen nicht. Eine leichte Zunahme des Tonus der Bronchialmuskulatur, welche spontan wieder zurückgeht, müssen wir als Wirkung unserer Viscumwirkung annehmen.

Versuche an Gefäßen.

Unsere Versuche sind an hinteren Froschextremitäten nach Läwen-Trendelenburg (5) und am Kaninchenohrgefäßpräparat nach Krakow-Pissemski (6) durchgeführt. Trotzdem die Versuche am Froschbeinpräparat an dem Übelstande leiden, daß sich ziemlich schnell ein Ödem ausbildet, haben sie sich am empfindlichsten gegen Mistelwirkung gezeigt.

Am Froschbeinpräparat.

Nach der Einbindung des Präparates spritzten wir ganz langsam in den zur Aortakanüle zuführenden Schlauch 0,5—10 mg einer 5 ‰ igen Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung. Sofort nach der Einspritzung

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

trat eine erhebliche Vasokonstriktion auf, die nach etwa einer halben Stunde abzuklingen pflegte, worauf man den Versuch wiederholen konnte.

Hier ist auch zu erwähnen, daß gleichzeitig mit den Injektionen vorübergehend die fibrillären Zuckungen an der Beinmuskulatur eintraten.

Die Ergebnisse kann man ganz deutlich aus folgendem Versuch sehen. Die normale Tropfenzahl war 35 pro Minute. Nach der Einspritzung von 10 mg fällt sie sofort auf 1 pro Minute und allmählich steigt sie wieder an.

In einem weiteren Versuch war die Tropfenzahl 20 pro halbe Minute. Nach der Injektion von 10 mg *Viscum*-Lösung fällt sie sofort auf 1—0 pro Minute und steigt wieder ungefähr zur Norm auf 12 an. Dann spritzten wir nochmals 10 mg. Die Tropfenzahl nimmt wieder ab und dann bis zur Norm zu. Dieser Versuch konnte weiter wiederholt werden. Dieselben Ergebnisse hatten wir auch bei Durchspülung des Präparates über etwa 2 Minuten mit einer 1 ‰ igen *Viscum*-Lösung aus einem Vorratsgefäß.

Die Vasokonstriktion war proportional der Viscumkonzentration. Eine Vasodilatation konnten wir nie beobachten.

Kaninchenohrpräparat.

Eine Durchströmung des Präparates über etwa 2 Minuten mit einer 1—2 ‰ igen *Viscum*-Lösung rief eine erhebliche Vasokonstriktion bis zur vollkommenen Undurchgängigkeit der Gefäße hervor, welche sich nach Durchströmung mit Warmblüter-Ringer sofort zu lösen pflegte. Auch hier konnte der Versuch mehrmals wiederholt werden.

Dieselben Ergebnisse haben wir durch Einspritzung in den Schlauch festgestellt. Lösungen, weniger als 0,7 ‰ konzentriert, haben sich vollkommen unwirksam gezeigt. Bei Durchströmung des Präparates mit einer 2 ‰ igen *Viscum*-Lösung ist es vorgekommen, daß die Vasokonstriktion sich spontan löste und in eine unbedeutende, nicht mehr als 2 Tropfen in der Minute betragende Dilatation überging. Diese Vasodilatation war durch Ausspülung reversibel. Hier ist also eine nachfolgende lähmende, aber waschbare Wirkung anzunehmen. Die Vasokonstriktion wird durch Ergotamin nicht gehemmt. Es ist anzunehmen, daß der Angriffspunkt in den Gefäßmuskelzellen selbst liegt.

Literatur.

1. Howard, P. H., Medical News, 1892, Bd. 60, S. 547.
2. Crauford, A. C., Amer. Journ. Pharm., 1905, Bd. 77, S. 593.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

3. Hanzlick, P. und French, O., Journ. of pharm and exp. ther., 1924, Bd. 23, S. 269.
4. Bomskow, Ch., Methodik der Hormonforschung, 1937.
5. Krakow, Pflügers Arch., 1914, Bd. 157, S. 501; Zeitschr. f. Med., 1922, Bd. 27, S. 197.
6. Pissemenski, Pflügers Arch., 1916, Bd. 158, S. 526.

Versuche am Herzen.

Froschherz.

Herz in situ.

Schon im ersten Kapitel ist erwähnt, daß ganz kleine Gaben von etwa 0,5 mg in den Lymphsack eingespritzt innerhalb 24 Stunden diastolischen Stillstand hervorrufen, dem eine Arrhythmie vorausgeht. Weiter untersuchten wir die Herzwirkung durch Registrierung nach der Methode des suspendierten Herzens nach Engelmann. Die Versuche sind an decerebrierten und Rückenmark durchbohrten Tieren durchgeführt. Narkose hatte sich bei solchen Versuchen ungeeignet gezeigt. Schon die Suspendierung des Herzens ruft viele verschiedenartige Störungen des Rhythmus hervor. Deshalb sind die Ergebnisse nicht mit absoluter Objektivität zu betrachten.

Spritzt man einem Frosch (*esculenta* oder *temporaria*) 10—15 mg einer *Viscum*-Lösung (in destilliertem Wasser oder in Frosch-Ringer) in den Oberschenkellymphsack ein, dann treten erst 40—50 Minuten nachher die ersten Erscheinungen einer Wirkung ein. Eine Störung des Rhythmus im Sinne einer Beschleunigung oder Verlangsamung ist nicht festzustellen. Die Kontraktionen der Vorhöfe und der Kammer werden allmählich kleiner, d. h. die Systole ist nicht völlig. Diese Insuffizienz, welche zuerst die Vorhöfe befällt, nimmt mit der Zeit stark zu, so daß man die Tätigkeit hauptsächlich der Vorhöfe nicht weiter registrieren kann. Diese unvollkommene Funktion dauert aber 3—5 Stunden, während deren eine bedeutungslose Verlangsamung eintreten kann bis zum diastolischen Stillstand zuerst der Vorhöfe, dann der Kammer. Es kommt auch öfters vor, daß vor dem diastolischen Stillstand Leitungsstörungen (Halbierung oder eigenartiger Rhythmus, eine Gruppe normaler Kontraktionen, langdauernde Pause und wieder dieselbe Gruppe usw.) eintreten.

Es kommt auch vor, daß vor dem Stillstand die Kammer fast maximal kontrahiert ist, darauf folgt eine Pause, dann dasselbe Phänomen und seltener eine Reihe von Kontraktionen im Sinne einer ventrikulären Tachykardie in fast systolischem Zustand.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Nicht selten kann man auch Peristaltik und fibrilläre, wurmartige Zuckungen bei den Vorhöfen sowie bei der Kammer beobachten (s. Kurve 8).

Liegt die injizierte Menge zwischen 18—20 mg, dann ist innerhalb einer halben Stunde nur die erste Erscheinung zu erwarten, in 2—3 Stunden gewöhnlich der diastolische Stillstand beginnend in den Vorhöfen. Je größer die *Viscum*-Gaben, desto früher pflegen die ersten Erscheinungen und der Herzstillstand einzutreten. Mit den großen Gaben aber von 40—50 mg konnten wir nicht vor 3 Stunden den Herzstillstand erreichen. In einer zweiten Versuchsreihe haben wir am gefensterten Frosch die Substanz intravenös sowie intraarteriell folgendermaßen eingespritzt:

Wir führten die Kanüle der Spritze von der Gabelung der Aorta bis zum Truncus arteriosus ein und spritzten ungefähr 30 mg Extrakt aus einer 1 %igen *Viscum*-Lösung ein. Gleichzeitig mit der Injektion trat eine Störung des Rhythmus (Halbierung, absolute Arrhythmie) und charakteristische Blässe der Vorhöfe und Kammer auf, die dadurch zu erklären ist, daß sie sich im systolischen Zustand befanden. Später blieben zuerst die Vorhöfe in Diastole und die Kammer in Systole stehen. Bei der Punktion des Herzens konnten wir keinen einzigen Bluttropfen gewinnen. Dasselbe konnten wir mit minimalen Gaben von etwa 2 mg erreichen. Es zeigt sich daraus also folgendes:

Daß erstens die scheinbare Latenzzeit bis zum Eintritt der ersten Herzerscheinungen nach der Lymphsackinjektion nicht eine wahre ist, sondern die Folge der schweren Resorption der Lösung, was aus anderen Versuchen hervorgeht.

Zweitens, daß für relativ kurzfristige Versuche bei Injektionen in einen Lymphsack verhältnismäßig große Gaben notwendig sind, wieder infolge der schweren Resorption. Denn nur eine kleine Menge wird bis zum Stillstand des Herzens resorbiert. Das Übrige konnten wir sogar zu weiteren Gebrauch mit einer Kanüle absaugen.

Drittens, daß langsam aber fortwährend in kleinen Mengen wirkende Gaben, wie bei der Applikation in einen Lymphsack, diastolischen, große dagegen und schnell durch intravenöse Anwendung einwirkende systolischen Stillstand hervorrufen. Es ist zweckmäßig, hier folgendes über unsere am Warmblüter ausgeführten Versuche zu erwähnen: Bei schneller intravenöser Applikation der tödlichen Dosis (4—6 mg pro Kilogramm) bei Kaninchen und Katzen tritt fast ansnahmslos sofort der Herzstillstand systolisch ein. Ver-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

sucht man jetzt subkutan oder intramuskulär die Substanz anzuwenden, dann dauert es nach einer Injektion von 40—50 mg über 3 Stunden bis zum Tode des Tieres. Der Herzstillstand ist hier wieder ausnahmslos diastolisch.

Nur bei intravenöser Applikation erreichen wir am intakten Tier wegen der schweren Resorption, daß große Konzentrationen der Substanz auf das Herz einwirken. Nur in diesem Fall ist der Stillstand systolisch. Bei subkutaner aber oder intramuskulärer Anwendung handelt es sich wieder um langsam, aber fortwährend in kleinen Mengen wirkende Gaben, und der Stillstand ist diastolisch.

Die Herzwirkung bei Kalt- und Warmblütern verläuft also gleich.

Bei Kaninchen kann man nicht nur Erholung beobachten, wenn die eingespritzte Dosis keine tödliche war, sondern auch, wenn wiederholte Injektionen derselben zusammen mehr als die tödliche Dosis betrugen, sofern sie erst nach 24 Stunden stattfanden. Die am Herz haftende Substanz ist also nach 24 Stunden unwirksam oder ausgespült. Spritzt man jetzt einem so vorbehandelten Tier intravenös die tödliche Dosis ein, dann ist der Herzstillstand systolisch. Wir konnten mehr als zehnmal hintereinander alle 24 Stunden einem Kaninchen 20 mg subkutan einspritzen, ohne daß der Tod eintrat.

Nach dem Stillstand reagiert der Herzmuskel auf einzelne Induktionsschläge nur ein- oder zweimal.

Versuche am isolierten Froschherz.

Am isolierten Froschherz nach Straub kann man die auf das Herz wirkende Konzentration auf das genaueste bestimmen und den Resorptionsfaktor ausschließen. Durchströmung des Präparates mit 0,5 ‰ iger Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung hat nur Zunahme des Tonus der Systole ergeben. 1 ‰ ige *Viscum*-Lösung ruft eine allmählich zunehmende, aber nur ganz leichte tonische Kontraktion des Herzmuskels hervor. Der Fußpunkt der Kontraktionen hebt sich etwas, während dieselben an ihrer Höhe langsam abnehmen. Bald zieht sich der Herzmuskel mit ganz kleinen Zuckungen zusammen. Dieser Zustand liegt zwischen Systole und Diastole und hört nach kurzdauernder Funktion ganz auf. Ausspülung des Präparates mit Frosch-Ringerlösung bringt die Herzfunktion wieder zur Norm zurück. Durchströmt man jetzt dasselbe Präparat mit derselben Lösungskonzentration, dann bleibt das Phänomen der tonischen Kontraktion entweder vollkommen aus, oder es ist weniger aus-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

geprägt. Die Kontraktionen nehmen in der Höhe allmählich ab, und das Herz bleibt in diesem Falle in diastolischem Stillstand stehen.

Es ist auch öfters vorgekommen, daß mit 1 ‰iger *Viscum*-Lösung keine Abnahme der Höhe der Herzkontraktionen in Erscheinung trat, und nur der Fußpunkt sich fast maximal hob im Sinne einer Abnahme der Diastole bis zum systolischen Stillstand (s. Kurve 8).

2 ‰ige *Viscum*-Lösung wirkt im allgemeinen stärker. Auch hier ist die Wirkung auswaschbar und nur die erste Durchströmung des Präparates ruft tonische Kontraktion des Herzmuskels hervor. Bei wiederholter Durchströmung treten auch Rhythmusstörungen auf, welche durch Ausspülung verschwinden. Bei 3 ‰iger *Viscum*-Lösung ist das ganze Phänomen stark ausgeprägt. Sofort tritt als erstes die leichte tonische Herzkontraktion auf, welche nach jeder folgenden Kontraktion an Höhe zunimmt. Die Systole und Diastole nehmen in ihrer Höhe ab und hören schließlich im Zustand zwischen Systole und Diastole auf. (Vgl. die Versuche bei isolierter quergestreifter Muskulatur!)

Nach Ausspülung tritt wieder Erholung ein, zuerst mit kleinen verlangsamten Zuckungen, welche in 5—10 Minuten den normalen Rhythmus und ihre anfängliche Höhe wieder erreichen. Bei dieser 3 ‰igen Konzentration brachte wiederholte Durchströmung aber die tonische Kontraktion wieder hervor (s. Kurve 9). Bei Herzen mit stark verlangsamtem und irregulärem Rhythmus konnten wir nach Durchströmung mit 1—2 ‰iger *Viscum*-Lösung die Rückkehr zum normalen Rhythmus beobachten. Aus diesen Versuchen sehen wir wieder, daß die *Viscum*-Lösung auf das Herz wie auf die Skelettmuskulatur nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ ähnlich ist. 2—3 ‰ige *Viscum*-Lösung bringt am isolierten Froschherz die zunehmende tonische Kontraktion mit abnehmender Hubhöhe hervor, die am Skelettmuskel nach einzelnen Induktionsschlägen charakteristisch ist (sie entsprechen den normalen Impulsen des Herzreizleitungssystems). Der Unerregbarkeit des Skelettmuskels bei hohem Tonus entspricht der systolische Stillstand des Herzens. 1 ‰ige Lösung zeigt ungefähr dasselbe Resultat. 0,5 ‰ige nur Zunahme der Höhe der Systole.

Der große Unterschied besteht darin, daß beim Herzmuskel die Substanz nicht fest verankert bleibt, sondern auswaschbar ist. Nach Ausspülung tritt das Herz in ein Stadium der scheinbar nor-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

malen Funktion wieder ein. Die Wirkung ist aber nur scheinbar vollkommen ausgewaschen. Wiederholte Durchströmung des Präparates mit derselben oder sogar größeren Lösungskonzentration wirkt anders als die erste. Es treten minimale oder keine tonischen Kontraktionen mehr auf. Die Höhe der Zuckungen nimmt ab bis zum diastolischen Stillstand. Handelt es sich um eine kumulative Wirkung? Kumulation aber von nicht waschbarer 1 ‰iger Lösung und nochmals 1‰iger Lösung ist weniger wirksam als eine konzentrierte 2 ‰ige *Viscum*-Lösung, denn nicht nur die 2 ‰ige, sondern auch die 4 ‰ige ruft das Phänomen der tonischen Kontraktion hervor. Dazu kommt, daß bei so großen Konzentrationen nicht selten zum zweitenmal die tonische Kontraktion auftritt. Außerdem wirken die kleinsten wirksamen Gaben am Herzmuskel nur erregend, wie am Darm, Uterus, Bronchialmuskulatur und Gefäßen.

Es bleibt also unerklärlich, warum am Herzmuskel die kleinste wirksame Dosis erregend wirkt und wiederholte Durchströmung lähmend.

Die Wirkung auf das Herz können wir also folgendermaßen zusammenfassen:

1. Einmalige intravenöse Injektion der tödlichen Dosis bringt den Herzmuskel zum systolischen Stillstand.

2. Mehrmalige intravenöse Injektionen einer wirksamen, aber nicht tödlichen Dosis, wenn sie innerhalb 24 Stunden erfolgen, bringen das Herz zum diastolischen Stillstand.

3. Sind nach der Injektion einer nicht letalen Dosis 24 Stunden verstrichen, so bleibt das Herz nach Applikation einer tödlichen Gabe im systolischen Stillstand.

4. Wiederholen wir 24 Stunden nach Applikation einer nicht tödlichen Dosis die gleiche Injektion, und zwar mehrmals, so tritt weder systolischer noch diastolischer Herzstillstand ein.

5. Subkutan oder intramuskulär verabreichte einmalige letale oder mehrere einzelne, nicht letale, aber in ihrer Summe tödlich wirkende Gaben rufen immer diastolischen Stillstand hervor, wenn diese mehrfachen Gaben innerhalb 24 Stunden injiziert wurden. Werden diese Gaben nach je 24 Stunden appliziert, erhalten wir keine kumulative Wirkung.

6. Kleinste wirksame Dosen fördern den Tonus des Herzmuskels im Sinne einer erhöhten Systole oder Abnahme der Diastole.

7. Die Muskulatur der Vorhöfe versagt vor der der Kammer und bleibt sogar im diastolischen Stillstand stehen.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Systolischer Stillstand der Vorhöfe kommt nie vor, wahrscheinlich aus anatomisch-physiologischen Gründen. Diastolischer Stillstand kommt nur bei toxischen (d. h. systolischen Stillstand hervorrufenden) Gaben auf die Kammer vor. Gaben, welche schon auf die Kammermuskulatur wirksam sind und den Tonus der Kammermuskulatur fördern, sind noch nicht toxisch für die Vorhöfe.

Nach diesen Ergebnissen käme eine therapeutische Anwendung unseres Extraktes bei Insuffizienzen der Vorhöfe in Betracht.

Sehr wichtig ist es, daß keine Erscheinungen vom Teil der Oblongatazentren festzustellen sind, und daß bei Warmblütern die Lähmungserscheinungen bei der Skelettmuskulatur nicht in Erscheinung treten.

Gefäßverengerung wie Bronchiospasmus tritt bei Gaben, die für Herztherapie in Betracht kommen, kaum in Erscheinung und bei größeren dürften sie nur vorübergehend sein, wie die Blutdruckversuche und die mit Bronchialmuskulatur zeigten.

Diese Ergebnisse haben nichts Gemeinsames mit der von Ebster und Jarisch beschriebenen digitalisähnlichen Wirkung. Erstens: weil bei unserem Extrakt bezüglich der Herzwirkung keine Latenzzeit festzustellen ist; zweitens: weil die Ausspülung am isolierten Herzen keine Hebung der Fußpunkte hervorbrachte, und eine Dauerwirkung nach Ausspülung über 40 Minuten nicht festzustellen war; drittens: nachfolgende Durchströmung hat nicht mehr fördernden, sondern lähmenden Erfolg; viertens: nach Injektion in den Lymphsack des ganzen Frosches war der Herzstillstand nach großen Gaben erst nach Stunden diastolisch, und schließlich zeigen die Vorhöfe größere Empfindlichkeit und bleiben daher zuerst stehen; fünftens: bei unserem Extrakt waren ausgesprochene Reizleitungsstörungen sowie eine ventrikuläre Tachykardie festzustellen; sechstens: unser Extrakt war ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck.

Literatur.

Ebster und Jarisch, Arch. f. exp. Path. Pharm., 1929, Bd. 145, S. 298.
Jarisch und Henze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 187, S. 706.

Diskussion der Muskelwirkung.

Es ist merkwürdig, daß am isolierten Gastrocnemius des Frosches die anfänglich minimale Tonuszunahme des in *Viscum*-Lösung eingetauchten Muskels bei gleichzeitiger elektrischer Reizung in der Höhe zunimmt, und daß sogar bei jeder Reizung neue Zunahme auftritt und schließlich in eine Kontraktion übergeht, bei der der

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Muskel nicht mehr auf Reizung reagiert. Diese Kontraktion geht in Lähmung über. Es handelt sich also um eine gesteigerte Wirksamkeit auf den ermüdeten Muskel. Der ermüdete Herzmuskel muß auch proportional empfindlicher gegen Mistelwirkung sein als der normale. Diese Wirkung ist einer Strophanthinwirkung ähnlich, wie von Magnus (1) und Neuschloss (2) beschrieben ist. Der einzige Unterschied ist, daß bei Strophanthin niedrige Konzentrationen entweder wirkungslos bleiben oder erhöhte Zuckungen hervorrufen, welche am ermüdeten Skelettmuskel sogar ganz gewaltig steigen. Bei Mistel bringen ähnliche Konzentrationen nur Lähmung. Ähnlichkeit mit der Strophanthinwirkung zeigt auch die Mistelwirkung auf den Darm, aber keine mit Adrenalin und Histamin, wie P. Hanzlick und French (3) glauben wollen.

Weil Adrenalin hemmend wirkt und die durch Histamin bewirkte Erregung durch Atropin zu beseitigen ist. Dasselbe gilt auch für die Wirkung auf Uterus und Bronchialmuskulatur, bei denen mehr eine digitalisähnliche Wirkung festzustellen ist als histamin- und tyraminähnliche (5).

Daß die Annahme von P. Hanzlick und W. French einer Wirkung auf die glatte Muskulatur durch adrenalinähnliche Produkte (Tyramin, Isoamylamine und Parahydroxiphenyläthylamine) nicht wohl begründet ist, zeigt sich aus den bei Skelettmuskulatur ausgeführten Versuchen. Adrenalin bringt nach Ch. M. Gruber (6) am Skelettmuskel eine bedeutende Verkürzung der Latenzzeit, wie auch Zunahme der Höhe der Zuckungen und Verlängerung der Entspannungszeit.

H. Bruttau (7) erwähnt auch die anfängliche Vergrößerung der Hubhöhe als Ermüdungserscheinung (Treppenphänomen nach Fröhlich (8)), die Verlängerung des abfallenden Schenkels und einen bedeutenden Verkürzungsrückstand. Oliver und Schäfer (9) beschrieben sogar Verlängerung der ganzen Kontraktion. Kino (10) erwähnt veratrinähnliche Wirkung, Recently (11) bestreitet dies usw.

Von dieser Wirkung ist aber ohne weiteres die Mistelwirkung verschieden.

Am Herzen ruft auch nach den Versuchen von Dale-Dixon (12) und Barger-Dale (13) Parahydroxyphenylamin Zunahme der Frequenz und der Amplitude der Herzschläge hervor, welche eine gewisse Zeit nach dem Verschwinden der Substanz weiterbleiben. Isoamylamine dagegen bringen Abnahme und nachher Zunahme der Frequenz und Amplitude. Damit hat die Mistelwirkung nichts Ge-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

meinsames. Die Zunahme des Tonus nach jeder Reizung am Skelettmuskel hat auch nichts mit dem Fröhlichschen „Treppenphänomen" zu tun. Bei diesem handelt es sich um Zunahme der Hubhöhe und der Dauer der Kontraktion. Ferner ist auch zu erörtern, daß die fibrillären Zuckungen der gestreiften Muskulatur nicht mit den Guanidinzuckungen zu verwechseln sind. Bei Guanidin zeigen die Muskeln erst 5—10 Minuten nach der Einwirkung Zuckungen, die in Lösungen 1:2000 bis 1:5000 etwa 1 Stunde lang andauern können und durch Kokain und Substanzen mit Curarinwirkung unterdrückt werden. Außerdem treten sie nochmals ein nach dem Eintauchen in Ringerlösung. Aus der ganzen Literatur ergibt sich, daß in der Droge ein dem Acetylcholin ähnliches parasympathisches Gift innewohnt. Daß aber in unserem Extrakt keine Spur davon enthalten ist, kann man aus der Blutkurve feststellen. Die Muskelerscheinungen sind auch nicht durch Acetylcholin bedingt. Die tonische Kontraktion des Skelettmuskels in einer Acetylcholinlösung 1:100 000 beeinflußt kaum die Muskelerregbarkeit gegenüber direkter Reizung, und nach dem Erreichen der höchsten Kontraktionshöhe setzt sich jede nachfolgende Zuckung mit beträchtlicher Höhe auf die Kontraktion auf.

Mit fortwährenden Reizen kann man den größten Teil der Kontraktion in späteren Stadien vernichten. Nach der Ausspülung tritt sofort Erholung ein, und man kann die Acetylcholinkontraktion beliebig oft erzeugen und beseitigen. Diese Acetylcholinwirkung ist durch Atropin, Novokain, Curarin und Skopolamin vollständig zu beheben (15).

Nach Mistelapplikation haben wir niemals auch nur die geringste Andeutung einer solchen Muskelwirkung beobachtet. Dasselbe gilt auch für die Ammoniumbasen (Physostigmin, Muskarin, Pilokarpin) (16).

Nikotin bringt nach Curarebehandlung keine tonische Kontraktion mehr hervor, und umgekehrt kann die schon eingetretene beseitigt werden (17).

Wirkung auf die Körpertemperatur.

Bei Versuchen am Kaninchen konnten wir keine spezielle Wirkung auf die Körpertemperatur feststellen. Bei subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Applikation fiel sie ungefähr eine Stunde vor dem Tod um 1—2 Grad. Es handelt sich hier mehr um eine durch gestörte Zirkulation bedingte Erscheinung (bei Punktion peripherer Venen

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

erhält man kaum noch Blut) als um eine Zentralwirkung. Dies ist ein weiterer Beweis, daß die Mistel nicht auf das Zentralnervensystem wirkt.

Das Blutverhalten.

Spektroskopisch ist keine Veränderung im Sinne einer Met.-Hb.-Bildung festzustellen. Eine gewisse hämolytische Wirkung ist bei jedem Versuch festgestellt worden. Das Blut wurde vor dem Versuch und nach der Zufuhr des *Viscum*-Präparates kurz vor dem Tode untersucht (unser Extrakt war immer in Warmblüter-Ringerlösung gelöst). Diese hämolytische Wirkung, welche keine starke ist (vollkommene Hämolyse in vitro zu erreichen ist uns nie gelungen), ist nicht durch Saponine bedingt, wie man zuerst denken konnte, weil wir die Hämolyse durch Cholesterinlösung weder in vitro noch in vivo beseitigen konnten. Hb. aber konnten wir niemals, auch nicht in Spuren im Harn nachweisen.

Blutzucker.

Spritzt man einem Kaninchen von 1200 g eine wirksame Dosis subkutan oder intramuskulär ein, dann erhält man folgende Ergebnisse: nach Einspritzung von 20 mg z. B. nimmt der Zuckergehalt des Blutes etwa 10—30 mg in 100 ccm nach 2 Stunden zu, nach 4 Stunden 30—40 mg, nach 5—6 Stunden 70 mg, und nach 24 Stunden etwa 140—150 mg und das Kaninchen stirbt. Ist die eingespritzte Dosis niedriger, z. B. 10 mg, dann hat der Gehalt an Zucker nach etwa 2 Stunden wieder etwa 30 mg in 100 ccm zugenommen, nach 4 Stunden 60 mg. Dann nimmt er nicht mehr zu, sondern ist in etwa 24 Stunden wieder bis zur Norm abgefallen. Spritzt man wieder 30 mg, dann hat der Zuckergehalt in 100 ccm Blut nach 2 Stunden etwa 110 mg zugenommen, nach ungefähr 4 Stunden 150 mg, und das Tier stirbt an diastolischem Stillstand (Tabelle 1 S. 270).

Die Zunahme des Blutzuckergehalts hängt also von der Größe der Dosis ab und geht parallel mit dem Verlauf der allgemeinen Wirkung der Substanz im Organismus. Von großer Bedeutung ist es, daß diese Hyperglykämie von keiner Glykosurie begleitet wird. Albuminurie ist nie in Erscheinung getreten. Eine renale toxische Wirkung ist also auszuschließen. Wäre die *Viscum*-Hyperglykämie von einer vermehrten Adrenalinsekretion infolge Sympathikusreizung abhängig, so hätte man die allgemeinen Erscheinungen der Sym-

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

pathikusreizung zu erwarten. Nach unseren Versuchen aber kommt keine Sympathikusreizung in Frage.

An zwei Kaninchen von je 2000 g Gewicht, bei denen zuerst die *Viscum*-Hyperglykämie nach subkutaner Einspritzung festgestellt

Tabelle 1.

Bestimmung des Blutzuckergehalts nach HAGEDORN-JENSEN.
Kaninchen = 1700 g Gewicht.

Zeit	Berechnung	Gefundener Wert in 100 ccm	Eiweiß und Zucker im Urin		Eingespritzte *Viscum*-Dosen
12^{00}	1,40 / 1,44 = 1,42 / 128	103	ø	ø	
Kontrolle	2,0 / 2,2 = 2,1 / 25				
12^{45}					10 mg einer 1 %ig. Lösung subkutan
	1,24 / 1,26 = 1,25 / 155	130	ø	ø	
4^{30}	1,08 / 1,12 = 1.1 / 180	155	ø	ø	
6^{00}	1,03 / 1,07 = 1,05 / 187	162	ø	ø	
7^{00}	1,04 / 1,02 = 1,03 / 195	170	ø	ø	
	Untersuchung am nächsten Tag				
10^{00}	1,4 / 1,38 = 1,39 / 137	112			
	folgender Tag				
8^{00}	1,39 / 1,41 = 1,4 / 133	108			
10^{00}					35 mg einer 1 %ig Lösung subkutan
12^{00}	0,69 / 0,71 = 0,7 / 245	220			
2^{00}	0,71 / 0,73 = 0,72 / 240	215			
4^{00}	0,66 / 0,69 = 0,67 / 269	244			
4^{30}	0,63 / 0,61 = 0.62 / 277	252			
6^{30}					Exitus letalis!

wurde, führten wir Splanchnikotomie aus. Die Blutzuckermenge zeigte normale Werte. Wir spritzten wiederum 40 mg einer 1 %igen *Viscum*-Lösung. Darauf war die Blutzuckermenge minimal bis zum Tode (nicht mehr als 30 mg), eine Erscheinung, welche wahrscheinlich durch die zurückgebliebenen Splanchnikusäste bedingt wurde.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Hier handelt es sich um eine vermehrte Adrenalinsekretion, die mit der Vergrößerung der Dosis zunimmt.

Hier ergibt sich die Frage, woher diese Splanchnikusreizung kommt, da die Substanz selbst auf den Sympathikus unwirksam ist. Es kann sich hier nur um eine Sekundärerscheinung handeln, hervorgerufen durch die Hämolyse, welche als Asphyxiefaktor den Sympathikus reizt, und durch die Muskelwirkung (Muskelanstrengung, CO_2 und Milchsäure).

Die Hyperglykämie nach Gaben, welche man zu therapeutischen Zwecken anwendet, ist minimal und vorübergehend. Diese Bestimmungen wurden nach der jodometrischen Methode von Hagedorn-Jensen ausgeführt.

Diurese.

Gibt man Kaninchen große Gaben, so nimmt die Urinmenge erheblich ab. Diese Abnahme ist vorübergehend und die Urinmenge steigt zur Norm wieder an, ohne daß Albuminurie oder Glykosurie auftreten. Es könnte also diese vorübergehende Anurie durch Vasokonstriktion der Nierengefäße erklärt werden. Bei kleinen Gaben konnte keine Wirkung auf die Diurese beobachtet werden.

Zusammenfassung.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß unser *Viscum*-Extrakt

erstens eine direkte Wirkung auf die gesamte Muskulatur ausübt, sowohl auf die glatte, wie auch auf die quergestreifte und die Herzmuskulatur. Weder durch Atropin noch durch Novokain oder Curarin kann diese behoben werden.

Zweitens: Auf die gestreifte Muskulatur wirken kleine Dosen lähmend, größere rufen tonische Kontraktion hervor, die in Lähmung ohne Erholung übergeht.

Bei Warmblütern kommt diese Muskellähmung nicht zum Ausdruck.

Drittens: Auf die glatte Muskulatur wirken auch kleinste — ebenso wie große — Gaben erregend im Sinne einer tonischen Kontraktion, die aber auswaschbar ist, so daß eine Wiederholung des Versuchs am selben Präparat möglich ist.

Dies wurde festgestellt am isolierten Dünndarm, am isolierten Uterus, an der Bronchialmuskulatur sowie an Gefäßen.

Viertens: Bei der quergestreiften Muskulatur zeigen sich unmittelbar nach der Einspritzung etwa 1 Minute lang fibrilläre Zuckungen, die später nicht mehr auftreten und die weder durch Atropin noch durch Curarin zu beheben sind.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Fünftens: Die Wirkung auf die Herzmuskulatur:

1. Einmalige intravenöse Injektion der tödlichen Dosis bringt den Herzmuskel zu systolischem Stillstand.
2. Mehrmalige intravenöse Injektionen einer wirksamen, aber nicht tödlichen Dosis, wenn sie innerhalb 24 Stunden erfolgen, bringen das Herz zum diastolischen Stillstand.
3. Sind nach der Injektion einer nicht letalen Dosis 24 Stunden verstrichen, so bleibt das Herz nach Applikation einer tödlichen Gabe im systolischen Stillstand.
4. Wiederholen wir 24 Stunden nach Applikation einer nicht tödlichen Dosis die gleiche Injektion, und zwar mehrmals, so tritt weder systolischer, noch diastolischer Herzstillstand ein.
5. Subkutan oder intramuskulär verabreichte einmalige letale, oder mehrere einzelne nicht letale, aber in ihrer Summe tödlich wirkende Gaben, rufen immer diastolischen Stillstand hervor, wenn diese mehrfachen Gaben innerhalb 24 Stunden injiziert wurden. Werden diese Gaben nach je 24 Stunden appliziert, erhalten wir keine kumulative Wirkung.
6. Kleinste wirksame Dosen fördern den Tonus des Herzmuskels im Sinne einer erhöhten Systole oder Abnahme der Diastole.
7. Die Muskulatur der Vorhöfe versagt vor der der Kammer und bleibt sogar in diastolischem Stillstand stehen.
8. Vor dem Stillstand sind ausgesprochene Reizleitungsstörungen, sowie eine ventrikuläre Tachykardie festzustellen.

Sechstens: Eine spezifische Wirkung auf die Körpertemperatur war nicht festzustellen.

Siebtens: Bei den Erscheinungen, die durch *Viscum*-Extrakt hervorgerufen wurden, waren Oblongatazentren nicht beteiligt.

Achtens: Bei *Viscum*-Applikation tritt eine leichte Hämolyse ein, die nicht durch Saponine bedingt ist. Diese hämolytische Wirkung ist auch in vitro festzustellen.

Neuntens: Je nach der Größe der verabfolgten Dosis erhöhte sich der Blutzuckergehalt, der aber nur durch eine sekundäre Sympathikusreizung bedingt sein kann.

Zehntens: Große Gaben rufen eine vorübergehende Abnahme der Urinmenge hervor. Kleine Gaben haben sich betreffs der Diurese unwirksam gezeigt.

Elftens: Unser Extrakt ist schwer resorbierbar.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Jansen sage ich an dieser Stelle meinen tiefgefühlten Dank für seine Anregung und Hilfsbereitschaft.

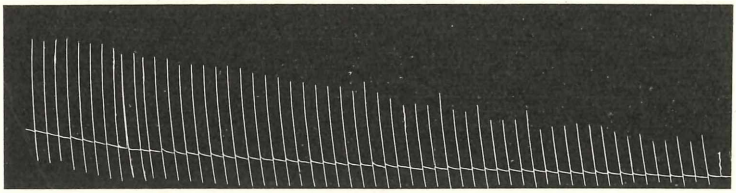
© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Literatur.

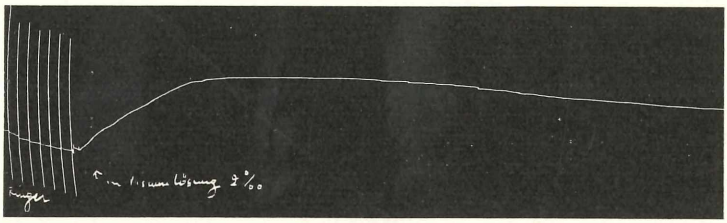
1. Neuschloss, Pflügers Arch., 1922, Bd. 197, S. 235.
2. Magnus, Pflügers Arch., 1905, Bd. 108, S. 1.
3. Esveld, L. W van, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 134, S. 347.
4. Hanzlick und French, Journ. of pharm. and exp. Ther., 1924, Bd. 23, S. 296.
5. Weese, Digitalis, 1936, S. 231.
6. Gruber, Charles M., Journ. of pharm. and exp. Ther., 1924, Bd. 23, S. 335.
7. Boruttau, H., Arch. f. d. ges. Physiol., 1899, Bd. 78, S. 109.
8. Fröhlich, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1905, Bd. 5, S. 295.
   —, Ergebnisse der Physiologie, 1918, S. 47.
9. Oliver and Schäfer, Journ. of Phys., 1895, Bd. 18, S. 263.
10. Kino, Journ. of Phys., 1915, Bd. 49, S. 139.
11. Recenthly-Kruse, Journ. of pharm. and exp. Ther., 1922, Bd. 19, S. 266.
12. Dale, H. and Dixon, Journ. of Phys., 1909, Bd. 39, S. 25.
13. Barger G. and Dale, H., Journ. of Phys., 1910, Bd. 38, 40 (hor).
14. Fühner, H., Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, S. 107.
    —, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 5.
15. Riesser, Otto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91, S. 342.
    — und Klein, Philipp, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 170, S. 580.
16. Boehm, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 265.
17. Langley, J. N., Croûian Lecture 1906. Proc. of the Roy. Soc., Bd. 78, S. 181.
    —, Journ. of Phys., 1905, Bd. 33, S. 374.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Kurve 1.

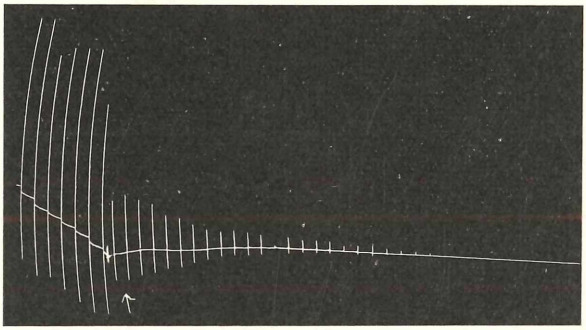


Ermüdungskurve eines isolierten Gastrocnemius in Frosch-Ringer.



Ermüdungskurve in 2 ‰iger *Viscum*-Lösung. Direkte Reizung jede Minute. Nach Eintritt der tonischen Kontraktion ruft nachfolgende Reizung keine Zuckung, sondern Zunahme der tonischen Kontraktion hervor.

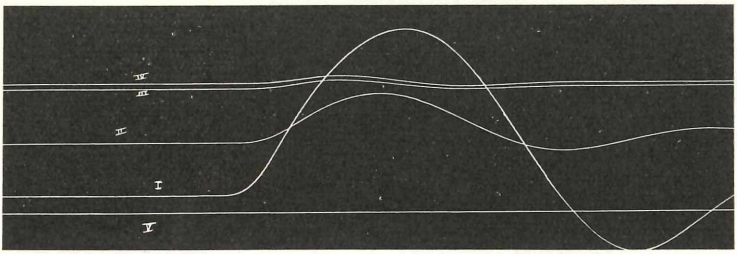
Kurve 2.



Ermüdungskurve am isolierten Gastrocnemius in 1 ‰iger *Viscum*-Lösung.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at

Kurve 3.



Darstellung am schnell rotierenden Kymographen.

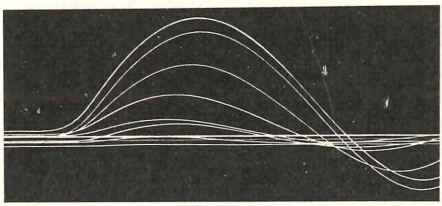
I. Normale Zuckung des Muskels im Frosch-Ringer, dann seine sofort eingetretene tonische Kontraktion nach Ersetzen der Flüssigkeit durch 2 ‰iger Frosch-Ringer-*Viscum*-Lösung.

II. Reizung 2 Minuten nach Auswechseln der Lösung, weitere Zunahme der tonischen Kontraktion.

III. Reizung 8 Minuten nach Auswechseln der Lösung.

IV. 15 Minuten nach Auswechseln der Lösung stellt die Zuckung das maximale Niveau der tonischen Kontraktion in *Viscum*-Lösung dar.

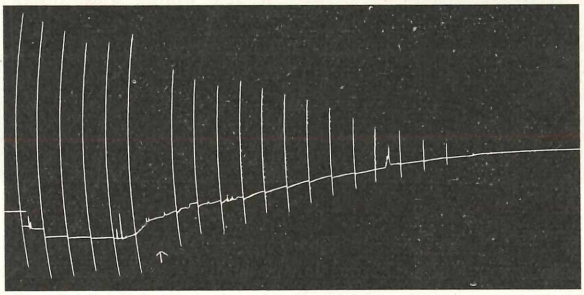
V. Innerhalb etwa 50 Minuten war der spastische Zustand durch fortwährendes Spülen zurückgegangen und die Muskelspannung auf dem Niveau der Linie V angekommen, welche das Stadium der Unerregbarkeit darstellt.



Kurve 4.

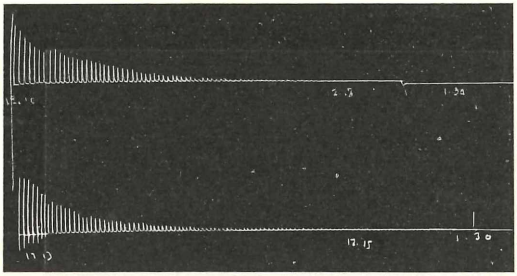
Darstellung am schnell rotierenden Kymographen. Reizung des Muskels (nach Eintauchen des Präparates in 1 ‰ige *Viscum*-Lösung) in zeitlichen Abständen von je 5 Minuten. Nach 30 Minuten Ausbleiben der Zuckungen.

Kurve 5.



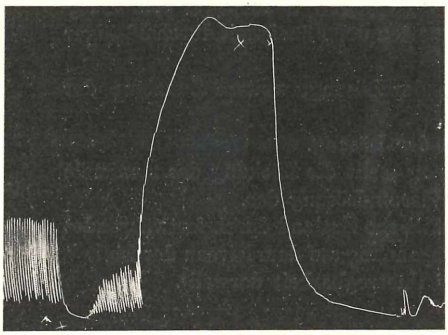
Der Einfluß von Atropin (Eintauchen des Präparates über 20 Minuten in 1 ‰ige Atropinlösung) auf die *Viscum*-Wirkung.

© Naturforschende Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau c/o Institut für Geo- und Umweltnaturwissenschaften; download www.zobodat.at



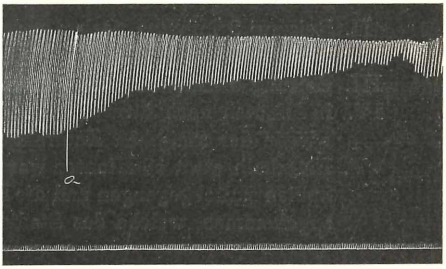
Kurve 6.
Versuche an der Skelettmuskulatur des ganzen Frosches. Untersuchung der Erregbarkeit und Ermüdbarkeit 20 Minuten nach Injektion von 2—8 mg als 2 ‰ige *Viscum*-Lösung in den Bauch- oder Oberschenkellymphsack des Frosches.

Kurve 7.



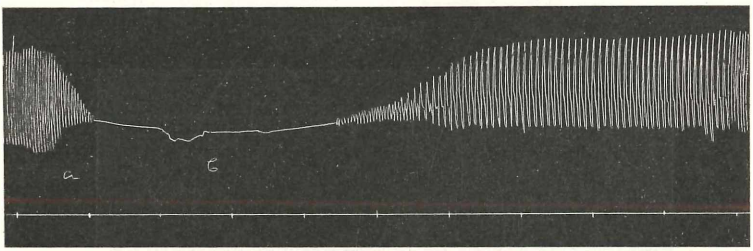
Versuche am isolierten Kaninchendünndarm. Zufuhr von 6 ccm einer 1 ‰igen Atropinlösung. Zufuhr von 10 mg *Viscum*-Extrakt als 1 %ige Lösung (Lösungsmittel: Tyrode).

Kurve 8.



Versuche am isolierten Froschherz. Nach Zufuhr von ¹/₀₀iger *Viscum*-Lösung keine Abnahme der Höhe der Herzkontraktionen. Der Fußpunkt hebt sich fast maximal im Sinne einer Abnahme der Diastole bis zum systolischen Stillstand.

Kurve 9.



Versuche am isolierten Froschherz. Nach Zufuhr von 3 ‰iger *Viscum*-Lösung tritt als erstes die leichte tonische Herzkontraktion auf. Die Systole und Diastole nehmen in ihrer Höhe ab und hören schließlich im Zustand zwischen Systole und Diastole ganz auf. Nach Ausspülen tritt Erholung ein, zuerst mit kleinen verlangsamten Zuckungen, welche in 5—10 Minuten den normalen Rhythmus und ihre anfängliche Höhe wieder erreichen.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau

Jahr/Year: 1938

Band/Volume: 36

Autor(en)/Author(s): Comninos Stamatis C.

Artikel/Article: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Mistelpharmakologie. 244-276