

LES NERFS CARDIO-RÉGULATEURS DES INVERTÉBRÉS  
 ET LA THÉORIE DES MÉDIATEURS CHIMIQUES

PAR HENRI FREDERICQ  
 (Institut Léon Fredericq, Liège)

(Received 16 January 1947)

SOMMAIRE

	PAGE
I. Position de la question . . . . .	297
II. Arguments directs (circulations croisées) . . . . .	298
III. Arguments indirects de caractère physiologique . . . . .	300
(1) Période latente . . . . .	300
(2) Persistance des effets de la stimulation des nerfs cardio-régulateurs . . . . .	301
(3) Analyse quantitative de la sommation inotrope positive . . . . .	302
(4) Période réfractaire secondaire (P.R.S.) des nerfs cardio-inhibiteurs . . . . .	303
IV. Arguments pharmacodynamiques . . . . .	304
(1) Action de l'acétylcholine sur le cœur des Invertébrés . . . . .	304
(2) Présence d'acétylcholine dans le cœur des Invertébrés . . . . .	305
(3) Présence de cholinestérase dans le cœur des Invertébrés . . . . .	305
(4) Action de l'atropine . . . . .	305
(5) Action de l'ésérine . . . . .	306
(6) Action du curare . . . . .	306
(7) Action de l'adrénaline . . . . .	307
(8) Action de la caféine . . . . .	307
(9) Autres 'paralysants' du sympathique . . . . .	308
(10) Actions pharmacodynamiques diverses . . . . .	309
V. Résumé et conclusions générales . . . . .	309
(1) Arguments défavorables . . . . .	309
(2) Arguments favorables . . . . .	310
(3) Conclusions . . . . .	311
VI. Bibliographie . . . . .	311

I. POSITION DE LA QUESTION

Sur la foi des expériences de Loewi (1921) et de ses continuateurs, tout le monde est d'accord pour admettre que, chez les Vertébrés, les nerfs extrinsèques, régulateurs de cœur, agissent sur l'organe terminal par le moyen d'une médiation chimique. L'acétylcholine est le médiateur des nerfs cardio-modérateurs, l'adrénaline (sympathine) celui des nerfs cardio-accelérateurs (voir les nombreuses revues générales consacrées à cette question, notamment, par Henri Fredericq (1925, 1927), Dale (1929), Malmejac (1928), Cardot (1929), Kroetz (1931), Loewi (1932-3), Cannon (1933), Alles (1934), Bacq (1935a), Brown (1937), etc.

La présente revue a pour objet de soumettre à un examen critique les arguments que l'on peut articuler pour ou contre l'hypothèse d'une médiation chimique des nerfs cardio-régulateurs des Invertébrés.\* Elle ne vise donc nullement à classer les

\* La présente revue ne fait en aucune façon double emploi avec l'excellent article que Bacq (1946) a consacré à 'l'acétylcholine et l'adrénaline chez les Invertébrés'. Bacq envisage surtout les mécanismes neuro-humoraux de la transmission neuro-musculaire en général, sans s'attarder à l'étude plus spéciale de la médiation chimique des nerfs cardio-régulateurs.

diverses espèces d'Invertébrés en animaux pourvus à la fois de nerfs cardio-modérateurs et cardio-accélérateurs, ou seulement de nerfs cardio-régulateurs de l'une des deux catégories, ou encore en animaux dépourvus de tout système nerveux cardio-régulateur: Carlson (1905, 1909) a consacré à cette étude de remarquables articles d'ensemble dont firent état tous les expérimentateurs ultérieurs.

Comme chez les Vertébrés, la démonstration d'une médiation chimique des nerfs cardio-régulateurs peut chercher à s'appuyer sur des arguments directs ou sur des arguments indirects, ces derniers en grande partie de caractère pharmacodynamique.

## II. ARGUMENTS DIRECTS (CIRCULATIONS CROISÉES)

L'expérience princeps que Loewi (1921) réalisa chez les Batraciens était conduite suivant le schéma suivant: (a) stimulation électrique des nerfs régulateurs d'un cœur 'donneur', maintenu en survie grâce à une circulation artificielle de liquide de Ringer; (b) caractérisation dans le perfusât d'une substance 'autonomo-mimétique', susceptible de reproduire, sur un second cœur, réactif, toutes les modifications, inotropes, chronotropes, dromotropes, bathmotropes, etc.,\* qu'aurait produites la stimulation des nerfs régulateurs de ce second cœur.

Si une telle expérience avait pu réussir chez les Invertébrés, il ne resterait plus qu'à identifier le médiateur ainsi mis en évidence avec l'une ou l'autre des substances normalement présentes dans l'économie de l'animal. Mais, en fait, les expériences de ce type n'ont abouti jusqu'ici qu'à des résultats contradictoires qui n'autorisent aucune généralisation. Chez le Calmar (*Loligo pealii*), Bacq (1935 a) tente une telle expérience de circulation croisée qui, même en présence d'ésérine, ne donne aucun résultat positif. Et cependant, le cœur de ce Céphalopode est sensible à de faibles concentrations d'acétylcholine ou d'adrénaline, sans toutefois que l'atropine abolisse l'action de l'acétylcholine ou celle des nerfs cardio-modérateurs.

Même résultat négatif dans deux séries d'expériences de Fredericq & Bacq (1940), exécutées sur le ventricule cardiaque médian des Céphalopodes, *Octopus vulgaris* et *Eledone moschata*. (a) 1<sup>ère</sup> série: Les ventricules de deux *Octopus*, isolés avec leurs nerfs viscéraux, sont fixés sur une canule double de Kahn et alimentés avec de l'eau de mer oxygénée. La faradisation du nerf viscéral du cœur donneur produit dans ce même ventricule une réaction mixte, à la fois inhibitrice (chronotrope négative) et augmentatrice (inotrope et chronotrope positives); ces deux réactions se combinent

\* Depuis Engelmann (1900) les physiologistes qualifient comme suit les diverses actions exercées sur le cœur des Vertébrés par ses nerfs régulateurs extrinsèques: (1) Action *chronotrope* veut dire une modification de fréquence du rythme du cœur. Action chronotrope *négative* signifie ralentissement du rythme (nerf pneumogastrique); chronotrope *positive*, accélération (système sympathique). (2) Action *inotrope* veut dire modification d'énergie contractile: action inotrope *négative* signifie affaiblissement des contractions du cœur; action inotrope *positive*, leur renforcement. (3) Action *dromotrope* veut dire diminution (dromotrope *négative*) ou augmentation (dromotrope *positive*) de la vitesse de propagation de l'onde d'excitation qui parcourt le cœur et qui passe des oreillettes aux ventricules. (4) Action *bathmotrope* veut dire changement de l'excitabilité: bathmotrope *positive* (cœur plus excitable) ou *négative* (cœur moins excitable).

de diverses façons, les réactions augmentatrices survenant souvent après les réactions inhibitrices. Dans aucun cas, les auteurs n'ont pu observer une modification quelconque, ni positive ni négative, de la fréquence ou de l'énergie du cœur 'récepteur'. (b) *zème série*: On fait agir le perfusé, qui a traversé le ventricule médian isolé d'*Octopus* ou d'*Eledone* pendant la faradisation d'un nerf viscéral, sur le muscle longitudinal de l'Holothurie *Stichopus regalis*, qui, selon Bacq (1939) est d'une sensibilité étonnante à l'acétylcholine. Une seule expérience sur quatre donne un résultat positif, mais la réponse du muscle à l'acétylcholine a une allure très différente de la contraction plus rapide consécutive à l'action du perfusé cardiaque. On ne peut donc conclure avec certitude à une médiation cholinergique de l'action exercée par le nerf viscéral sur le cœur.

Bien que pas totalement négatives, les recherches de Ungar & Zerling (1935) et de Ungar (1937) ne nous apportent pas non plus de résultat décisif en faveur de l'hypothèse d'une médiation chimique: perfusion *in situ* d'un cœur donneur (*Octopus*, *Eledone* ou *Sepia*); la faradisation du bout périphérique du nerf viscéral n'est suivie d'aucune altération dans le fonctionnement d'un second cœur-réactif, isolé. Mais si l'organe réactif est un estomac *in situ* de Céphalopode, la faradisation du bout périphérique du nerf viscéral du donneur produit une augmentation de l'énergie contractile et une légère hausse du tonus de cet estomac. L'excitation du bout central du nerf viscéral (ou du nerf palléal ou d'un nerf brachial) de l'animal donneur est toujours suivie d'une réponse de l'organe réactif: effet inotrope positif et accélération (ou ralentissement) des systoles du cœur isolé, augmentation d'énergie des contractions de l'estomac *in situ*. Le médiateur chimique hypothétique ne peut être de l'acétylcholine, car celle-ci, à la concentration de  $10^{-9}$ , inhibe les contractions spontanées de l'estomac au lieu de les renforcer, ni de l'adrénaline, car la cocaïne sensibilise l'estomac à l'adrénaline, alors qu'elle abolit au contraire les effets moteurs du médiateur supposé.

L'histamine ( $10^{-8}$ ) et la tyramine ( $10^{-8}$ ) ont toutes deux un effet gastro-moteur: celui de la tyramine est aboli par la cocaïne, comme l'est celui du médiateur; peut-être le nerf viscéral, régulateur du cœur des Céphalopodes, est-il un nerf 'tyraminergique'?

Chez un Mollusque lamelibranche, *Venus mercenaria*, Prosse: (1940) remplit le péricarde avec de l'eau de mer éserinée. Les 2 c.c. d'eau qui ont baigné le cœur pendant qu'il est arrêté par suite de la stimulation intermittente (30 sec.) du ganglion viscéral, sont transférés sur un cœur réactif de *Venus*, également éseriné. Dans huit cas sur onze, réaction inotrope négative du cœur réactif. Prosse conclut à une médiation cholinergique de l'inhibition nerveuse.

Parrot (1941) obtient aussi des résultats très nets sur le Crabe araignée, *Maja squinado*: l'hémolymphe, recueillie à la sortie du cœur pendant la stimulation de ses nerfs inhibiteurs, devient excito-motrice pour un intestin réactif isolé, dont elle augmente aussi le tonus. Mais les nerfs cardio-inhibiteurs de *Maja* ne sont certainement pas cholinergiques, car: (1) l'acétylcholine accélère et renforce les contractions cardiaques des Arthropodes au lieu de les inhiber (Voir p. 305).

(2) l'intestin est insensible à l'acétylcholine, même à la concentration formidable de  $1^{\circ}/_{100}$ .

La substance active est facilement oxydable; elle est donc vraisemblablement de nature organique et ne peut être identifiée au potassium, que l'excitation des nerfs isolés de *Maja* libère en abondance, ainsi que l'a montré Cowan (1934). D'ailleurs, l'augmentation de la concentration de l'ion  $K^+$  dans l'hémolymphe pendant la stimulation des nerfs cardio-inhibiteurs n'atteint pas un niveau suffisant pour expliquer la réaction excito-motrice de l'intestin à cette hémolymphe (Parrot).

Conclusions: (1) Il existe une médiation chimique de l'action des nerfs cardio-inhibiteurs du Mollusque lamelibranche *Venus mercenaria* (Prosser) et du Crustacé *Maja squinado* (Parrot). (2) La preuve directe d'une telle médiation reste insuffisante en ce qui concerne les Mollusques céphalopodes.

### III. ARGUMENTS INDIRECTS DE CARACTÈRE PHYSIOLOGIQUE

Ces arguments s'appuient sur la comparaison des modalités de fonctionnement des nerfs cardio-régulateurs respectivement chez les Vertébrés et les Invertébrés.

#### (1) Période latente

Chez les Vertébrés à sang froid, les réactions du cœur à l'action du vague, excité au moyen d'un stimulus unique, comportent une longue période latente; chez la Tortue, Fredericq (1936, 1938) a trouvé: 1.20-1.30 sec. pour la réaction chronotrope de l'oreillette droite et 0.75-1 sec. pour la réaction inotrope. On peut admettre que cette longue période latente est utilisée pour l'élaboration, la libération et la diffusion du médiateur acétylcholinique.

Au contraire, chez les Invertébrés, la latence des nerfs inhibiteurs est généralement fort courte. Chez *Loligo pealii*, Bacq (1935a) observe que l'inhibition cardiaque survient très vite après le début de la faradisation des nerfs cardio-inhibiteurs, mais il n'indique pas la durée de cette courte période latente. Chez *Sepia* et chez *Octopus*, Kruta (1936a) trouve une latence brute de 0.3-0.5 sec. La latence vraie du mécanisme cardio-inhibiteur doit être inférieure à ces chiffres, en raison de la faible vitesse de conduction de l'influx dans le tronc nerveux lui-même.

Chez un Céphalopode également (*Eledone moschata*), Fredericq (1939a) mesure sur le nerf viscéral gauche, stimulé par un choc d'induction unique, la latence de la réaction chronotrope du ventricule médian: les chiffres trouvés s'échelonnent entre 0.25 et 0.40 sec. Quant à la latence de l'effet inotrope, elle est égale ou inférieure à 0.1 ou 0.2 sec.

Une aussi courte latence n'est pas en faveur d'une médiation chimique, bien que, chez le Chat, Brown & Eccles (1934) aient trouvé, pour l'effet chronotrope du pneumogastrique, une latence de l'ordre de 0.10-0.16 sec. seulement. Mais, peut-être, chez les Céphalopodes, la transmission neuro-humorale se fait-elle à l'aide d'un autre médiateur, la tyramine ou l'histamine par exemple, dont les conditions de libération différeraient de celles de l'acétylcholine. L'argument tiré de la courte latence n'est donc pas décisif.

(2) *Persistence des effets de la stimulation des nerfs cardio-régulateurs*

Quand le pneumogastrique de la Tortue est stimulé au moyen d'un excitant *unique*, c'est au plus tôt après le cinquième cycle cardiaque que la fréquence redevient normale. Lorsque, d'emblée, on a affaire à un effet inotrope pur, la dépression des contractions auriculaires affecte généralement 14-16 cycles cardiaques (Fredericq, 1938). Cette longue persistance des effets inhibiteurs de la stimulation du vague des Vertébrés s'explique par la lente destruction hydrolytique de l'acétylcholine ou par la progressivité de son élimination loin de son point d'attaque.

Chez les Invertébrés, on note, à ce point de vue, des différences de comportement suivant les espèces considérées: longue persistance des effets de la stimulation des nerfs cardio-modérateurs, comme chez les Vertébrés; ou, au contraire, reprise immédiate de l'activité cardiaque normale, dès la fin de la stimulation des nerfs.

(a) *Effets persistants.* Chez le Mollusque lamelibranche *Venus mercenaria* Budington (1904) observa que la stimulation électrique du ganglion viscéral, ou des nerfs qui unissent ce ganglion au cœur, donne des résultats comparables à ceux de la stimulation du pneumogastrique des Vertébrés: longue survivance de l'inhibition due à la stimulation forte; phénomène de 'l'échappement' en cas de stimulation plus faible; jamais d'effet d'accélération. Carlson (1905) confirme ces observations sur *V. mercenaria* et les répète sur d'autres Lamelibranches, *Tapes staminea* et *Pecten irradians*. Sur *Tapes staminea* Carlson observe, après la cessation de la faradisation du ganglion viscéral, une prolongation de l'arrêt cardiaque. Quand les contractions reprennent, elles restent déprimées pendant un certain temps. Le retour à la normale se fait donc attendre, comme chez la Tortue; comme chez cette dernière aussi, la persistance de l'effet inotrope est encore plus longue que celle de l'effet chronotrope.

Prosser (1940) confirme ces faits chez *Venus mercenaria* en apportant de nouveaux arguments favorables à une médiation cholinergique des nerfs cardio-inhibiteurs: si l'on stimule ces nerfs par séries faradiques d'intensité variable, interrompues par des intervalles de 20 sec., les dernières salves deviennent de moins en moins efficaces. Mais si, entre les salves, l'intervalle s'allonge jusqu'à atteindre 1-2 min., la réponse cardiaque se maintient à un niveau constant. Ceci s'explique par la reconstitution du médiateur dans les terminaisons de l'axone. Les effets de l'acétylcholine sont comparables en durée et en grandeur à ceux de la stimulation nerveuse.

Chez un Arthropode, *Limulus polyphemus*, Carlson (1909) retrouve les mêmes particularités que chez les Vertébrés: persistance notable de l'effet chronotrope, persistance plus longue encore de l'effet inotrope.

Rien ne permet donc de supposer que l'appareil cardio-inhibiteur des Lammelibranches et de la Limule se comporterait autrement que le vague, cholinergique, de la Tortue.

(b) *Effets non persistants.* Chez les Céphalopodes, le comportement du cœur est au contraire tout différent de ce qui s'observe chez la Tortue. Une reprise immédiate de l'activité cardiaque a été signalée chez *Octopus* (Ransom, 1883-4), chez *Loligo* (Bacq, 1935a), chez *Octopus* et chez *Sepia* (Kruta, 1936a) après cessation de la faradisation *itérative* des nerfs viscéraux.

Mais, après un stimulus *unique*, on peut constater un ralentissement cardiaque du cœur d'*Eledone* qui se prolonge pendant 20-30 sec. (Fry, 1909-10). Chez l'*Eledone* aussi, Fredericq (1939a) a vu, dans 25 % des cas, un effet inotrope négatif se prolonger pendant 1-4 pulsations après la stimulation unique du nerf viscéral.

En stimulant itérativement le nerf viscéral de l'*Eledone*, Fredericq et Bacq (1939) constatent que le temps qui s'écoule entre la fin de la stimulation et la reprise des contractions cardiaques est d'autant plus court que le nombre des stimuli avait été plus élevé. Ils admettent que le nerf viscéral a un double effet, excitateur et inhibiteur. Pendant la stimulation nerveuse, l'effet inhibiteur prédomine, mais il disparaît plus rapidement que l'effet excitateur, qui se manifeste dès que la stimulation a cessé.

Chez *Helix pomatia*, Bonnet & Jullien (1940) soulignent la différence qui apparaît entre l'inhibition produite par l'acétylcholine et celle due à la stimulation des nerfs extracardiaques: dans ce dernier cas, l'inhibition du ventricule cesse dès la fin de la stimulation nerveuse.

Chez les Chitons, les Prosobranches (*Haliothis*, *Lucapina*), les Tectibranches (*Aplysia*), et certains Nudibranches (*Montereina*), qui ne possèdent que des nerfs accélérateurs et renforçateurs et pas de nerfs cardio-modérateurs, les effets inotropes et chronotropes positifs ne persistent pas au delà de la fin de la stimulation nerveuse. Ils peuvent même se dissiper avant la fin de celle-ci (Carlson, 1905).

Le manque d'unité dans le comportement des cœurs des divers Invertébrés ne permet donc aucune conclusion générale.

### (3) *Analyse quantitative de la sommation inotrope positive*

Chez *Octopus*, Fredericq & Bacq (1939) ont fait une étude quantitative des actions cardiaques des nerfs viscéraux. Une stimulation itérative du nerf au moyen de décharges de condensateurs au rythme de 300 par min., produit un ralentissement du ventricule médian isolé et perfusé; après cessation des stimuli, se produit une accélération et une augmentation d'énergie des contractions. On construit des graphiques, en portant en ordonnées le maximum de cette augmentation, exprimée en pour cent de l'inotropisme normal, et en abscisses le nombre des stimuli. Ces courbes sont parfaitement régulières et ont l'allure hyperbolique des courbes de sommation des excitations des nerfs adrénérgiques ou cholinérgiques des Vertébrés (Figs. 1, 3). Chez ces derniers, ces courbes sont des courbes de sommation 'chimique'.

Mais il n'est pas nécessaire de postuler que, chez les Invertébrés, les médiateurs en cause soient des substances organiques du même genre que celles rencontrées chez les Vertébrés: on concevrait parfaitement que l'effet excitateur puisse être dû aux ions potassium, dont l'action inotrope et chronotrope positive est très intense chez les Céphalopodes et les Invertébrés en général (Bacq, 1934; Jullien, 1936b).

## (4) Période réfractaire secondaire (P.R.S.) des nerfs cardio-inhibiteurs

En stimulant le pneumogastrique cardiaque de la Tortue au moyen de deux stimuli se succédant à des intervalles variables du temps, Fredericq (1938) a démontré que la sommation inotrope et chronotrope observée au niveau de l'oreillette droite subit des fluctuations qui permettent de conclure à l'existence de deux périodes réfractaires successives: (1) la période réfractaire primitive ou période réfractaire banale du nerf, qui dure 7-8 millisecondes environ; (2) la période réfractaire secondaire (P.R.S.) qui s'étend entre la 2ème et la 8ème seconde. Pendant cette dernière,

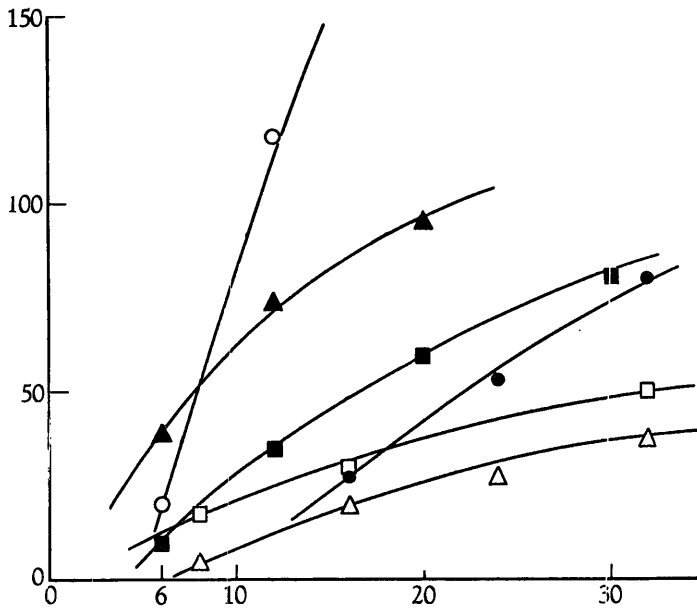


Fig. 1. Réaction inotrope positive du ventricule cardiaque d'*Octopus* à la stimulation du nerf viscéral. Fréquence des stimuli = 300 par min. En abscisses : nombre des stimuli. En ordonnées : augmentation de l'inotropisme en pour cent de l'inotropisme normal. Six expériences. (Fredericq & Bacq, 1939.)

la sommation est tout aussi impossible que pendant la première (Fig. 2). L'absence complète de sommation est encadrée entre deux périodes de sommation imparfaite. Fredericq admet que les effets du second stimulus sont entravés par le résidu de choline que laisse l'hydrolyse de l'acétylcholine libérée par le premier stimulus. C'est donc dans le cadre de la théorie neuro-humorale que le phénomène doit s'interpréter.

Chez l'*Eledone*, Fredericq (1939a) retrouve une période réfractaire primitive du nerf viscéral, durant de 4-5 msec., mais n'arrive pas à mettre nettement en évidence l'existence d'une P.R.S. Les résultats observés manquent complètement de cohérence.

Comme on le voit, la comparaison de leurs modalités de fonctionnement physiologique fait apparaître de sérieuses différences entre un nerf indubitablement cholinergique, comme le vague des Vertébrés, et les nerfs cardio-inhibiteurs des Invertébrés, spécialement ceux des Céphalopodes.

## IV. ARGUMENTS PHARMACODYNAMIQUES

Ces arguments sont basés sur la réaction du cœur des Invertébrés aux substances 'autonomomimétiques' ainsi qu'à leurs sensibilisateurs et désensibilisateurs.

Selon Bacq (1941, 1946), trois conditions doivent nécessairement être réunies pour qu'on puisse admettre l'existence de nerfs cholinergiques: (1) grande sensibilité du tissu innervé à l'acétylcholine: concentration de  $10^{-6}$  par exemple; (2) existence d'un stock d'acétylcholine existant sous une forme inactive, à partir duquel l'influx nerveux libère le médiateur; (3) présence de cholinestérase pour inactiver l'acétylcholine après qu'elle a agi.

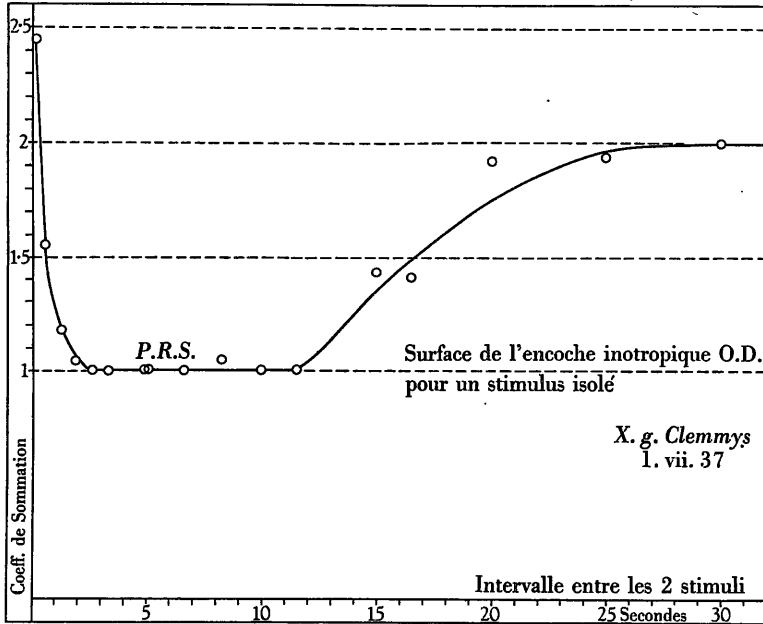


Fig. 2. Sommation de deux stimuli supramaximaux appliqués sur le vague gauche de la Tortue. Réaction inotrope négative de l'oreillette droite. En abscisses: intervalle entre les stimuli (sec.). En ordonnées: coefficient de sommation. Coeff. 1 = absence de sommation. Coeff. 2 = sommation parfaite. P.R.S. = période réfractaire secondaire, pendant laquelle la sommation est nulle. (Fredericq, 1938.)

L'appareil cardio-régulateur des Invertébrés répond-il à cette triple exigence? Cet appareil et le cœur lui-même réagissent-ils, d'une façon semblable à ce qui se passe chez les Vertébrés, à l'adrénaline, à l'atrophine, à la caféine, etc.?

## (1) Action de l'acétylcholine sur le cœur des Invertébrés

Des nombreuses recherches consacrées à cette question se dégagent les conclusions suivantes:

(a) Le cœur des Mollusques réagit comme celui des Vertébrés, c'est-à-dire que de faibles doses d'acétylcholine produisent une réaction inotrope et chronotrope négative, conduisant à l'arrêt en diastole. Ces recherches ont été poursuivies: ( $\alpha$ ) sur les Lammellibranches, par Jullien (1935, 1936a) et Prösser (1940); ( $\beta$ ) sur les



Gastéropodes, par Heymans (1924), Binet & Perles (1929), Jullien & Morin (1930), Morin & Jullien (1932), Gautrelet & Halpern (1935), Jullien, Vincent, Bouchet & Vuillet (1938c), Jullien, Vincent, Vuillet & Bouchet (1939a), Davenport, Loomis & Opler (1940); ( $\gamma$ ) sur les Céphalopodes, par Bacq (1934), Kruta (1935, 1936c), Fredericq & Bacq (1940).

(b) L'acétylcholine inhibe aussi le cœur des Annélides (Pantin, 1935).

(c) Le cœur des Arthropodes réagit au contraire à l'acétylcholine dans un sens chronotrope et inotrope *positif*: recherches de Welsh (1938, 1939b, 1942) et de Davenport (1941) sur les Crustacés, de Garrey (1941, 1942) sur *Limulus*, et de Hamilton (1939) sur une sauterelle (chronotrope positif, inotrope négatif). La médiation cardio-inhibitrice des Arthropodes ne saurait donc être cholinergique.

(d) Le cœur des Ascidies (*Ciona*) est insensible à l'acétylcholine (Bacq, 1935b).

Dans une revue récente, Prosser (1946) conclut que l'acétylcholine accélère les cœurs à mécanisme neurogène (la plupart des Arthropodes et des Annélides), tandis qu'elle inhibe les cœurs myogènes (Mollusques et Vertébrés).

### (2) Présence d'acétylcholine dans le cœur des Invertébrés

Bacq (1935c), Vincent & Jullien (1938a), Jullien *et al.* (1938a, b, d, e), Jullien *et al.* (1939b), Jullien & Vincent (1938b, 1941a) ont trouvé de l'acétylcholine dans les extraits de tous les cœurs de Mollusques où ils l'ont cherchée: Céphalopodes, Lamellibranches, Gastéropodes. Même résultat positif chez les Crustacés (Jullien & Vincent, 1938b; Welsh, 1939a). Les quantités trouvées varient entre moins de 0.2 $\gamma$  et 30 $\gamma$  par g. de tissu frais.

### (3) Présence de cholinestérase dans le cœur des Invertébrés

La cholinestérase existe dans le cœur et l'hémolymphe de nombreux Mollusques lamellibranches, gastéropodes et céphalopodes (Vincent & Jullien, 1938b, c; Jullien *et al.* 1938e). On la trouve aussi dans l'hémolymphe de nombreux autres Invertébrés (voir revues par Bacq, 1941, 1946).

### (4) Action de l'atropine

Chez les Vertébrés, l'atropine accélère le cœur *in situ* par suspension du tonus vagal. Elle empêche l'action de l'acétylcholine. Chez les Invertébrés, dans bien des cas, elle agit dans le même sens que l'acétylcholine, c'est-à-dire qu'elle ralentit ou arrête le cœur.

Chez les Mollusques, jamais l'atropine n'antagonise les effets inotropes ou chronotropes négatifs de l'acétylcholine: recherches sur les Lamellibranches (Jullien, 1935; Prosser, 1940); sur les Gastéropodes (Heymans, 1924; Jullien & Morin, 1930; Morin & Jullien, 1932; Davenport *et al.* 1940); sur les Céphalopodes (Bacq, 1934; Kruta, 1935, 1936b, c). Les deux actions, celle de l'atropine et celle de l'acétylcholine, peuvent s'additionner au lieu de se contrarier (chez *Sepia*, Kruta, 1935, 1936b, c).

L'atropine ralentit aussi ou même arrête le cœur des Crustacés (Ermakov, 1937, chez *Daphnia*; Welsh, 1939*b*, chez *Palinurus*) et des Insectes (Hamilton, 1939, chez *Melanophorus*).

Pas d'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine chez *Daphnia* (Ermakov, 1937) ou entre la muscarine et l'atropine chez *Helix* (Evans, 1913) ou chez *Anodonta* (ten Cate, 1923).

Chez les Annélides (*Hirudo*), Pantin (1935) note un antagonisme muscarine/atropine.

Quant à l'action dite 'paralysante' de l'atropine sur les nerfs inhibiteurs du cœur, elle existe chez *Helix* (Foster, 1872; Evans, 1913) et chez *Anodonta* (ten Cate, 1923; Hendrickx, 1945), tandis qu'elle manque chez les Céphalopodes (Ransom, 1883-4; Kruta, 1936*b*) et chez *Venus mercenaria* (Prosser, 1940).

De ceci, il résulte que les nerfs cardio-inhibiteurs des Mollusques ne sont vraisemblablement pas des nerfs cholinergiques.

Chez les Arthropodes, au contraire, l'atropine antagonise l'action cardiaque motrice et stimulante de l'acétylcholine (Welsh, 1939*b*, chez *Palinurus*; Davenport *et al.* 1940, chez *Astacus*; Davenport, 1941, chez *Cancer*; Hamilton, 1939, chez la Sauterelle).

D'après Carlson (1909) les nerfs cardio-inhibiteurs de *Limulus* sont paralysés par l'atropine, le curare et la nicotine, mais c'est sans doute à tort que Carlson généralise cette action à tous les Invertébrés.

#### (5) Action de l'ésérine

Chez les Vertébrés, l'ésérine, en inhibitant l'action de la cholinestérase, renforce et surtout prolonge les effets cardio-inhibiteurs de l'acétylcholine et de la stimulation vagale.

Cette même sensibilisation existe en ce qui concerne l'action de l'acétylcholine sur le cœur de plusieurs Mollusques (Gautrelet & Halpern, 1935; Kruta, 1936*b*; Jullien *et al.* 1938*c*; Jullien *et al.* 1939*a*; Prosser, 1940; Davenport *et al.* 1940); quant à la sensibilisation par l'ésérine des nerfs cardio-inhibiteurs, elle a été observée par Prosser (1940) chez *Venus mercenaria*, mais Kruta (1936*b*) n'a pu la constater chez les Céphalopodes.

Il n'est donc pas probable que les nerfs cardio-inhibiteurs des Céphalopodes soient des nerfs cholinergiques.

#### (6) Action du curare

Le curare abolit ou affaiblit l'action cardio-inhibitrice du pneumogastrique des Mammifères (bibliographie dans Boehm, 1920); il antagonise aussi l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur l'oreille isolée de la Grenouille (Raventós, 1936-7).

Même action chez les Invertébrés: le curare 'paralyse' l'action cardio-inhibitrice des nerfs viscéraux des Céphalopodes (Ransom, 1883-4; Kruta, 1936*b*; Fredericq, 1939*a*) et des nerfs cardio-modérateurs de *Limulus* (Carlson, 1909) et antagonise l'action cardiaque de l'acétylcholine chez les Mollusques (Gautrelet & Halpern, 1935; Jullien & Vincent, 1938*a*; Bacq, 1935*b*).

## (7) Action de l'adrénaline

A des concentrations comprises entre  $10^{-9}$  et  $10^{-7}$ , l'adrénaline renforce et accélère, comme chez les Vertébrés, les contractions cardiaques des animaux suivants: (a) Annélides (Gaskell, 1919; Pantin, 1935). (b) Mollusques lamelli-branches (Hogben & Hobson, 1924; Jullien, 1936a; Prosser, 1940).\* (c) Mollusques gastéropodes (*Aplysia*, Heymans, 1924; *Physa*, Hykes, 1930).† (d) Mollusques céphalopodes (Bacq, 1934; Kruta, 1936c). (e) Chez les Crustacés, les effets sont en général analogues, mais les concentrations minimales actives sont habituellement plus élevées (Hogben & Hobson, 1924; Hykes, 1926a; Lévy, 1927; Bain, 1929; Maclean & von Beznák, 1933; Ermakov, 1937; Welsh, 1939b). A forte dose ( $10^{-3}$ ) l'adrénaline déprime *in situ* le cœur de *Leptodora* (Fröhlich & Zak, 1935). (f) Selon Carlson (1906) et Paik (1934) l'adrénaline excite le cœur et le système ganglionnaire cardiaque de *Limulus*.

Chez les Arthropodes, l'adrénaline et l'acétylcholine, loin d'être antagonistes, sont synergiques. Chez la plupart des Invertébrés, une médiation *adrénergique* des nerfs cardio-accélerateurs n'est donc pas a priori impossible. (g) Chez les Tuniciers, Hykes (1926b) constate que l'adrénaline accélère le cœur *in situ* des Salpes, tandis que, d'après Bacq (1935b), l'accélération manque chez l'Ascidie *Ciona intestinalis*.

## (8) Action de la caféine

(a) Nerfs cardio-accélerateurs d'*Aplysia*. La caféine inactive l'action des nerfs accélérateurs du cœur du Chien (Fredericq, 1913b) et de la Grenouille (Langecker, 1925). On peut admettre qu'elle n'empêche pas l'adrénaline d'agir sur les organes terminaux récepteurs, mais qu'elle inhibe la libération du médiateur adrénalinique aux terminaisons du sympathique en général, car la caféine est plus 'sympatholytique' qu' 'adrénolytique' (Fredericq & Bacq, 1938).

Les nerfs cardiaques d'*Aplysia limacina* sont purement accélérateurs et non inhibiteurs. Chez l'animal neuf, l'accélération cardiaque persiste assez longtemps après la fin de la faradisation des connectifs pleuro-viscéraux. La caféine supprime l'action cardio-accéleratrice de la faradisation de ces connectifs, mais respecte leurs actions tonotrope et inotrope positives (Fredericq, 1939b). D'autre part, nous avons déjà vu que le cœur d'*Aplysia* est accéléré aussi par l'adrénaline (Heymans, 1924). Chez *Aplysia*, une médiation adrénergique de l'action des nerfs accélérateurs du cœur est donc probable.

(b) Nerfs cardio-régulateurs des Céphalopodes. A doses modérées, la caféine détermine une 'potentiation' des effets cardio-inhibiteurs du vague chez le Chien (Fredericq, 1913a), le Chat et la Tortue (Fredericq & Bacq, 1938). Elle renforce aussi l'action de l'acétylcholine sur l'oreillette isolée de la Tortue et sur le muscle strié de la Grenouille (Oury, 1937).

\* D'après ten Cate (1923) l'adrénaline est inactive sur le cœur de l'Anodonte à une concentration inférieure à  $10^{-4}$ . Entre  $10^{-4}$  et  $10^{-3}$ , elle produit une inhibition.

† La réaction du cœur d'*Helix pomatia* manque d'unité et donne lieu à des recherches contradictoires (Boyer, 1927; Gautrelet & Halpern, 1935; Jullien *et al.* 1938c; Jullien *et al.* 1939a).

Sans vouloir entrer dans le détail des expériences, nous dirons que, chez les Céphalopodes, la caféine renforce et prolonge les effets cardio-inhibiteurs de la stimulation des nerfs viscéraux, et qu'elle abolit leurs effets renforçateurs et accélérateurs (Fig. 3). Elle sensibilise aussi le myocarde d'*Octopus* à l'action de l'acétylcholine, tandis qu'elle ne modifie pas sa sensibilité à l'adrénaline (Fredericq & Bacq, 1940). Ces faits sont favorables à une médiation cholinergique de l'inhibition et à une médiation adrénérique de l'accélération.

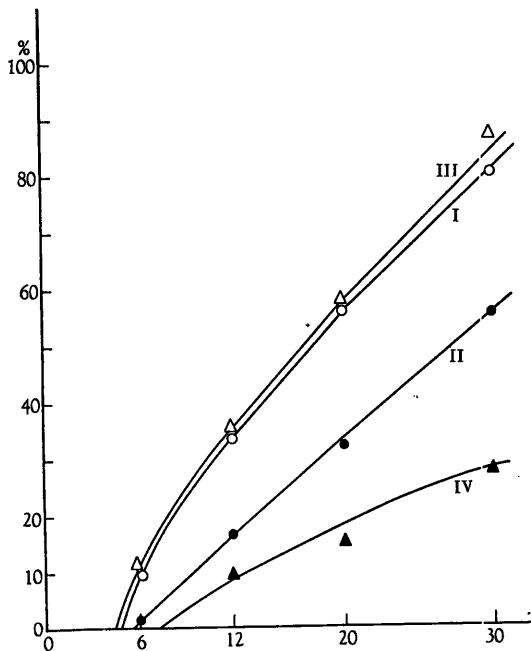


Fig. 3. Ventricule cardiaque isolé d'*Octopus*. Stimulation du nerf viscéral gauche (300 stimuli par min.). En abscisses : nombre de stimuli. En ordonnées : effet inotrope positif, consécutif à la stimulation : pourcentage d'augmentation de l'énergie des contractions, calculé par rapport à l'énergie des contractions normales. Action inhibitrice de la caféine. Courbe I : eau de mer, en circulation (canule de Straub). Courbe II : caféine à 0.4‰. Courbe III : retour à l'eau de mer. Courbe IV : caféine à 1‰. (Fredericq & Bacq, 1940.)

#### (9) Autres 'paralysants' du sympathique

Chez les Vertébrés, l'ergotamine est le type des substances 'sympatholytiques'.

Sur le cœur de *Sepia*, loin d'être adrénolytique, elle exerce une action synergique de celle de l'adrénaline : inotrope positive, tonotrope positive et chronotrope positive (faible) (Kruta, 1936c).

Au contraire, chez *Daphnia*, l'ergotamine ralentit le cœur, tandis que l'adrénaline l'accélère (Ermakov, 1937).

Chez *Hirudo*, l'ergotoxine inhibe l'action des nerfs cardio-accélérateurs (Bacq, 1941).

Chez les Vertébrés, les dérivés de l'amino-méthyl-benzo-dioxane (par exemple, le 933 F) sont plus adrénolytiques que sympathicolytiques (expériences de Bacq & Fredericq (1935) sur la membrane nictitante de l'œil du Chat).

A la concentration de  $4 \times 10^{-6}$ , le 933 F ne modifie guère l'action cardiaque des nerfs des Céphalopodes. Tout au plus affaiblit-il légèrement leurs effets accélérateurs (Kruta, 1936*b*). Il n'antagonise pas l'effet adrénalino-mimétique de l'ergotamine et de la tyramine (Kruta, 1936*c*).

Ces données sont trop fragmentaires pour permettre de conclure pour ou contre l'hypothèse neuro-humorale.

#### (10) Actions pharmacodynamiques diverses

Ungar & Zerling (1935) ont fait remarquer que les organismes de nombreux Invertébrés sont riches en *tyramine* et en *histamine*, substances dont l'activité biologique est grande. Nous avons vu que les expériences de circulation croisée de ces auteurs (Ungar & Zerling, 1935; Ungar, 1937) sont plutôt en faveur d'une médiation tyraminergique de l'action du nerf viscéral, cardio-régulateur, des Céphalopodes.

Chez *Helix pomatia*, la tyramine ( $10^{-7}$ ) produit l'arrêt cardiaque en diastole; action antagonisée par l'acétylcholine (Jullien *et al.* 1938*c*; Jullien *et al.* 1939*a*). Chez *Sepia*, son action est qualitativement comparable à celle de l'adrénaline: accélération et renforcement des contractions (Kruta, 1936*c*).

Quant à l'histamine, elle excite le cœur d'*Aplysia* (Heymans, 1924) et produit dans celui d'*Helix* une réaction tonotrope positive et inotrope négative (Jullien *et al.* 1938*c*).

Ces données aussi demandent à être complétées.

### V. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'expérimentation apporte à l'hypothèse d'une médiation chimique du fonctionnement des nerfs cardio-régulateurs des Invertébrés des arguments qui sont les uns favorables, les autres défavorables.

#### (1) Arguments défavorables

(a) Echecs des expériences directes tendant à caractériser un médiateur dans le perfusé qui a traversé un cœur donneur de Céphalopode pendant la stimulation de ses nerfs cardiaques inhibiteurs ou accélérateurs (Fredericq & Bacq).

(b) Brièveté de la période latente de la réponse cardiaque à la stimulation des nerfs inhibiteurs de Céphalopodes (Bacq, Kruta, Fredericq).

(c) Non-persistance de l'inhibition après cessation de la stimulation nerveuse chez les Céphalopodes et chez *Helix* (Ransom, Bacq, Kruta, Fredericq, Bonnet & Jullien).

(d) Impossibilité de démontrer, chez *Eledone*, l'existence d'une période réfractaire secondaire du nerf viscéral cardio-inhibiteur (Fredericq): cette période réfractaire secondaire existe dans le vague de la Tortue, nerf cholinergique.

(e) Chez plusieurs Mollusques, l'*atropine* et l'acétylcholine sont synergiques et non antagonistes (Heymans, Jullien *et al.*, Prosser, Bacq, Kruta, Davenport *et al.*). L'*atropine* n'inactive pas les nerfs cardio-inhibiteurs des Céphalopodes (Ransom, Kruta) et de *Venus* (Prosser).

(f) Pas de sensibilisation à l'ésérine de l'action des nerfs cardio-inhibiteurs des Céphalopodes (Kruta).

(2) *Arguments favorables*

(a) Succès (discutable) des expériences directes tendant à caractériser un médiateur (tyramine?) dans le perfusat qui a traversé un cœur donneur de Céphalopode pendant la stimulation des nerfs cardio-régulateurs (Ungar & Zerling). Mêmes résultats favorables (médiation cholinergique) chez un Lammellibranche (Prosser) et chez un Crustacé (médiation non cholinergique, Parrot).

(b) Persistance, après la fin de la stimulation nerveuse, des effets cardiaques de cette stimulation, chez les Lamellibranches (Budington, Carlson, Prosser) et chez *Limulus* (Carlson).

(c) Allure hyperbolique des courbes de sommation de la réaction inotrope positive qui suit l'inhibition nerveuse du cœur d'*Octopus*, et similitude de ces courbes avec les courbes de sommation des nerfs adrénériques ou cholinériques des Vertébrés (Fredericq & Bacq).

(d) Sensibilité du cœur de presque tous les Invertébrés (exception: Ascidies) à l'acétylcholine, qui inhibe le cœur des Mollusques, tandis qu'elle accélère celui des Crustacés, de la Limule et d'une Sauterelle.

(e) Présence normale d'acétylcholine dans le cœur de tous les Mollusques (Jullien *et al.*, Bacq).

(f) Présence constante de cholinestérase dans le tissu cardiaque de nombreux Mollusques (Jullien *et al.*).

(g) Inactivation par l'*atropine* de l'action des nerfs cardio-inhibiteurs de certains Mollusques, *Helix* (Foster, Evans) et *Anodonta* (ten Cate), et de *Limulus* (Carlson).

(h) Inactivation par l'*atropine* de l'action cardiaque stimulante de l'acétylcholine sur le cœur des Arthropodes (Ermakov, Welsh, Davenport *et al.*, Hamilton).

(i) Sensibilisation par l'ésérine, chez tous les Invertébrés, de l'action cardiaque de l'acétylcholine (Prosser, Jullien *et al.*, Davenport *et al.*, Kruta, Gautrelet & Halpern, Welsh). Sensibilisation par l'ésérine des nerfs cardio-régulateurs de *Venus mercenaria* (Prosser).

(j) Comme chez les Vertébrés, inactivation par le curare des nerfs inhibiteurs des Céphalopodes (Ransom, Kruta, Fredericq); conservation des fonctions accélératrices (Kruta); antagonisme curare/acétylcholine chez *Helix* (Gautrelet & Halpern) et chez les Céphalopodes (Bacq).

(k) Identité chez les Vertébrés et les Invertébrés de la réaction du cœur à l'adrénaline: renforcement et accélération (exception: Ascidies).

(l) Similitude, chez les Vertébrés et les Invertébrés, de la réaction des nerfs régulateurs à la caféine: paralysie des effets accélérateurs chez *Aplysia* (Fredericq)

et chez les Céphalopodes (Fredericq & Bacq); renforcement et prolongation des effets modérateurs chez les Céphalopodes (Fredericq & Bacq).

(m) Antagonisme ergotamine/adrénaline chez les Daphnies (Ermakov).

(n) Action cardiaque de la tyramine et de l'histamine, posant la question d'une médiation tyraminergique ou histaminergique (Ungar & Zerling, Jullien *et al.*, Kruta).

### (3) Conclusions

1. Sont probablement cholinergiques: les nerfs cardio-inhibiteurs du Mollusque lamellibranche *Venus mercenaria*.
2. Sont peut-être cholinergiques: les nerfs cardio-accélérateurs des Arthropodes.
3. Sont probablement adrénergiques: les nerfs cardio-accélérateurs du Gastéropode *Aplysia* et des Céphalopodes.
4. La possibilité d'une médiation tyraminergique a été envisagée pour les nerfs cardio-modérateurs des Céphalopodes.
5. Les autres faits expérimentaux, très nombreux et souvent contradictoires, rapportés dans la présente revue, ne permettent aucune conclusion définitive ni pour, ni contre l'hypothèse d'une médiation chimique de l'action des nerfs cardio-régulateurs des Céphalopodes.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- ALLES, G. A. (1934). The physiological significance of choline derivatives. *Physiol. Rev.* **14**, 307.
- BACQ, Z. M. (1934). Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. V. Réactions du ventricule médian, des chromatophores et de divers organes isolés d'un Mollusque céphalopode, *Loligo pealii*, à l'adrénaline, l'acétylcholine, l'ergotamine, l'atropine et aux ions K, Ca et Mg. *Arch. int. Physiol.* **38**, 138.
- BACQ, Z. M. (1935a). La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome. *Ergebn. Physiol.* **37**, 82.
- BACQ, Z. M. (1935b). Observations physiologiques sur le cœur, les muscles et le système nerveux d'une Ascidie. *Arch. int. Physiol.* **40**, 357.
- BACQ, Z. M. (1935c). Les esters de la choline dans les extraits de tissus des Invertébrés. *Arch. int. Physiol.* **42**, 24.
- BACQ, Z. M. (1939). Un test marin pour l'acétylcholine. *Arch. int. Physiol.* **49**, 20.
- BACQ, Z. M. (1941). Physiologie comparée de la transmission chimique des excitations nerveuses. *Ann. Soc. Roy. Zool. Belg.*, **72**, 181.
- BACQ, Z. M. (1946). L'acétylcholine et l'adrénaline chez les Invertébrés. *Biol. Rev.* **22**, 73.
- BACQ, Z. M. & FREDERICQ, H. (1935). Modifications apportées par deux dérivés de l'amino-méthylbenzo-dioxane (883 F et 933 F) aux effets de l'adrénaline et de l'excitation sympathique sur la membrane nictitante du Chat. *Arch. int. Physiol.* **40**, 454.
- BAIN, W. A. (1929). The action of adrenaline and of certain drugs upon the isolated Crustacean heart. *Quart. J. Exp. Physiol.* **19**, 297.
- BINET, L. & PERLES, L. (1929). *Pr. méd.* **2**, 6 nov., p. 1441.
- BOEHM, R. (1920). Curare und Curarealkaloide. In Heffter's *Handb. exp. Pharmakologie*, Berlin, **2/1**, 179.
- BONNET, A. & JULLIEN, A. (1940). Effets de l'excitation du nerf cardiaque sur l'automatisme du cœur d'*Helix pomatia*. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **134**, 135.
- BOYER, P. (1927). Action de l'adrénaline et de la spartéine sur le cœur de l'Escargot. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **95**, 1244.
- BROWN, G. L. (1937). Transmission at nerve endings by acetylcholine. *Physiol. Rev.* **17**, 485.
- BROWN, G. L. & ECCLES, J. (1934). The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat. *J. Physiol.* **82**, 211.
- BUDINGTON, R. A. (1904). Nervous regulation of the heart of *Venus mercenaria*. *Biol. Bull. Woods Hole*, **6**, 311.

- CANNON, W. B. (1933). Chemical mediators of autonomic nerve impulses. *Science*, **78**, 43.
- CARDOT, H. (1929). Mécanisme humoral de l'excitation nerveuse. *Biol. méd., Paris*, **19**, 241.
- CARLSON, A. J. (1905). Comparative physiology of the invertebrate heart. II. The function of the cardiac nerves in Molluscs. *Amer. J. Physiol.* **13**, 396.
- CARLSON, A. J. (1906). On the point of action of drugs on the heart, with special references to the heart of *Limulus*. *Amer. J. Physiol.* **17**, 177.
- CARLSON, A. J. (1909). Vergleichende Physiologie der Herznerven und der Herzganglien bei den Wirbellosen. *Ergebn. Physiol.* **8**, 371.
- COWAN, S. L. (1934). The action of potassium and other ions on the injury potential and action current in *Maia* nerve. *Proc. Roy. Soc. B*, **115**, 216.
- DALE, H. H. (1929). Croonian Lectures on some chemical factors in the control of the circulation. *Lancet*, **2**, 1179, 1233 and 1284.
- DAVENPORT, D. (1941). The effects of acetylcholine, atropine and nicotine on the isolated heart of the commercial crab, *Cancer magister dana*. *Physiol. Zool.* **14**, 178.
- DAVENPORT, D., LOOMIS, J. W. & OPLER, C. F. (1940). Notes on the pharmacology of the hearts of *Ariolimax columbianus* and *Astacus trowbridgei*. *Biol. Bull. Woods Hole*, **79**, 498.
- ENGELMANN, TH. W. (1900). Ueber die Wirkungen der Nerven auf das Herz. *Arch. Anat. Physiol.* (Physiol. Abt.), p. 315.
- ERMAKOV, M. (1937). Nervensystem und Herzätigkeit bei den Wirbellosen. II. Ueber die doppelte Innervation des Herzens bei den Cladoceren. *Med. Z. Akad. Nauk. U.R.R.S.* **7**, 263 (cité d'après *Ber. ges. Physiol.* **102**, 587).
- EVANS, C. L. (1913). Toxikologische Untersuchungen an bio-elektrischen Strömen. III. *Z. Biol.* **59**, 397.
- FOSTER, M. (1872). Ueber einen besonderen Fall von Hemmungswirkung. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **5**, 191.
- FREDERICQ, H. (1913a). L'excitabilité du vague cardiaque et ses modifications sous l'influence de la caféine. *Arch. int. Physiol.* **13**, 107.
- FREDERICQ, H. (1913b). Les fonctions des nerfs accélérateurs du cœur et les modifications qu'elles éprouvent sous l'influence de divers agents thérapeutiques. *Arch. int. Physiol.* **13**, 115.
- FREDERICQ, H. (1925). Le mécanisme humoral des excitations nerveuses. *Rev. sci., Paris*, p. 641.
- FREDERICQ, H. (1927). La transmission humorale des excitations nerveuses. *Rapport Réunion plén. Soc. Biol. Paris*, mai 1927.
- FREDERICQ, H. (1936). Altérations de l'action du pneumogastrique cardiaque de la Tortue, produites par des modifications du pH du cœur. *Arch. int. Physiol.* **42**, 323.
- FREDERICQ, H. (1938). Sommaton de deux stimuli appliqués sur le pneumogastrique cardiaque de la Tortue: période réfractaire secondaire. *Arch. int. Physiol.* **46**, 195.
- FREDERICQ, H. (1939a). Action cardio-inhibitrice du nerf viscéral des Céphalopodes: stimuli isolés et sommaton de deux stimuli. *Bull. Cl. Sci. Acad. roy. Belg.* p. 611.
- FREDERICQ, H. (1939b). Action des nerfs du cœur d'*Aplysia limacina*: analyse au moyen de la caféine. *Arch. int. Physiol.* **49**, 299.
- FREDERICQ, H. & BACQ, Z. M. (1938). Action des dérivés xanthiques sur les systèmes nerveux autonomes. *Arch. int. Pharmacodyn.* **60**, 423.
- FREDERICQ, H. & BACQ, Z. M. (1939). Analyse quantitative des effets cardiaques de la stimulation du nerf viscéral des Céphalopodes. *Arch. int. Physiol.* **49**, 490.
- FREDERICQ, H. & BACQ, Z. M. (1940). Sur la possibilité d'une médiation chimique dans l'action des nerfs cardiaques chez les Céphalopodes; influence de la caféine. *Arch. int. Physiol.* **50**, 169.
- FRÖHLICH, F. W. & ZAK, G. (1935). Pharmakologische Untersuchungen am Herzen und am Verdauungsapparate von *Leptodora Kindtii*. *Arch. int. Pharmacodyn.* **52**, 291.
- FRY, H. J. B. (1909-10). The influence of the visceral nerves upon the heart in Cephalopods. *J. Physiol.* **39**, 184.
- GARREY, W. E. (1941). The action of acetylcholine on the heart of *Limulus polyphemus*. *Amer. J. Physiol.* **133**, 288 (P). -
- GARREY, W. E. (1942). An analysis of the action of acetylcholine on the cardiac ganglion of *Limulus polyphemus*. *Amer. J. Physiol.* **136**, 182.
- GASKELL, J. F. (1919). Adrenalin in Annelids. *J. Gen. Physiol.* **2**, 73.
- GAUTRELET, J. & HALPERN, N. (1935). Antagonisme du curare, du cyanure d'éthyle et de l'hémolymphe vis à vis de l'action inhibitrice de l'acétylcholine sur le cœur d'*Helix pomatia*. Influence de l'ésérine. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **118**, 412.



- HAMILTON, H. L. (1939). The action of acetylcholine, atropine and nicotine on the heart of the Grasshopper. *J. Cell. Comp. Physiol.* **13**, 91.
- HENDRICKX, J. P. (1945). Contribution à l'étude du travail cardiaque de l'Anodonte Gygneé. *Arch. int. Pharmacodyn.* **71**, 214.
- HEYMANS, C. (1924). Influence des ions et de quelques substances pharmacodynamiques sur le cœur d'*Aplysia limacina*. *Arch. int. Pharmacodyn.* **28**, 337.
- HOGBEN, L. I. & HOBSON, A. D. (1924). Studies on internal secretion. III. The action of adrenalin and pituitary extracts on invertebrate muscle. *Brit. J. Exp. Biol.* **1**, 487.
- HYKES, O. V. (1926a). Mouvements dans le cœur chez les Daphnies sous l'influence de quelques substances endocrines. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **95**, 58.
- HYKES, O. V. (1926b). L'influence de quelques substances endocrines sur l'activité du cœur chez les Invertébrés. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **95**, 203.
- HYKES, O. V. (1930). L'adrénaline et le cœur des Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **103**, 360.
- JULLIEN, A. (1935). Action de l'atropine et de l'acétylcholine sur le cœur de l'Huitre et plus généralement action de ces deux substances sur le cœur des Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **119**, 603.
- JULLIEN, A. (1936a). De l'action de certains poisons sur le cœur de l'Huitre et des Mollusques en général. *J. Phys. Path. gén.* **34**, 774.
- JULLIEN, A. (1936b). *Des réactions comparées des cœurs de Vertébrés et d'Invertébrés vis à vis des électrolytes et des drogues*. 205 pp. Paris: Baillière.
- JULLIEN, A. (1937). L'action diastolisante de l'acétylcholine appliquée à l'étude de l'architecture et de l'automatisme cardiaques chez *Aplysia fasciata*. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **124**, 650.
- JULLIEN, A. (1941). Sur le développement des propriétés cholinestérasiques dans les solutions baignant le cœur des Gastropodes prosobranches. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **135**, 1230.
- JULLIEN, A. & MORIN, G. (1930). Action comparée de l'atropine et de l'acétylcholine sur le ventricule isolé de l'Escargot et du Murex. *C.R. Soc., Biol., Paris*, **106**, 187.
- JULLIEN, A. & VINCENT, D. (1938a). Sur l'action de l'acétylcholine sur le cœur des Mollusques. L'antagonisme curare-acétylcholine. *C.R. Acad. Sci., Paris*, **206**, 209.
- JULLIEN, A. & VINCENT, D. (1938b). Sur les esters de la choline et la cholinestérase chez les Crustacés. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **129**, 845.
- JULLIEN, A. & VINCENT, D. (1941a). Sur la libération d'acétylcholine par le cœur isolé et ses rapports avec l'état fonctionnel de l'organe. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **135**, 952.
- JULLIEN, A. & VINCENT, D. (1941b). Sur le passage de cholinestérase dans le milieu extérieur à partir du cœur isolé, fonctionnant ou non automatiquement. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **135**, 956.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., BOUCHET, M. & VUILLET, M. (1938a). Libération d'acétylcholine à partir du myocarde de quelques Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **127**, 1124.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., BOUCHET, M. & VUILLET, M. (1938b). Action de divers extraits de cœurs de Mollusques sur le cœur de Grenouille. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **127**, 1495.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., BOUCHET, M. & VUILLET, M. (1938c). Nouvelles observations relatives aux actions et antagonismes de quelques substances pharmacodynamiques sur le cœur d'*Helix pomatia*. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **129**, 667.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., BOUCHET, M. & VUILLET, M. (1938d). De l'action des extraits cardiaques sur l'automatisme du cœur chez *Helix pomatia*. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **129**, 670.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., BOUCHET, M. & VUILLET, M. (1938e). Observations sur l'acétylcholine et la cholinestérase du cœur des Mollusques. *Ann. Physiol.* **14**, 567.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., VUILLET, M. & BOUCHET, M. (1939a). Contribution à l'étude de l'automatisme cardiaque chez les Mollusques. I. Action des mimétiques et des drogues sur le cœur d'*Helix pomatia*. *J. Physiol. Path. gén.* **37**, 562.
- JULLIEN, A., VINCENT, D., VUILLET, M. & BOUCHET, M. (1939b). Contribution à l'étude de l'automatisme cardiaque chez les Mollusques. II. Action des extraits cardiaques sur le cœur d'*Helix pomatia*. *J. Physiol. Path. gén.* **37**, 937.
- KROETZ, C. (1931). Oertlich freigesetzte chemische Uebertragungstoffe der sympathischen und parasympathischen Nervenwirkung. *Handb. norm. path. Physiol.* **16/2**, 1769.
- KRUTA, V. (1935). Sur l'action de l'acétylcholine et de l'atropine sur le cœur de *Sepia officinalis*. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **119**, 608.
- KRUTA, V. (1936a). Effets de l'excitation des nerfs viscéraux sur l'activité cardiaque des Céphalopodes. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **122**, 582.
- KRUTA, V. (1936b). Action de quelques alcaloïdes sur les nerfs cardiaques chez les Céphalopodes. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **122**, 585.
- KRUTA, V. (1936c). Action des poisons du système nerveux autonome sur le cœur isolé de la Seiche. *J. Physiol. Path. gén.* **34**, 65.

- LANGECKER, H. (1925). Beiträge zur Pharmakologie des Froschherzens. *Arch. exp. Path.* **104**, 1-77.
- LÉVY, R. (1927). Sensibilité aux actions chimiques du cœur de la Daphnie préparée, battant en milieu artificiel. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **97**, 1602.
- LOEWI, O. (1921). Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **189**, 239.
- LOEWI, O. (1932-3). *The Humoral Transmission of Nervous Impulse*. 218 pp. Baltimore: The Harvey Lectures.
- MACLEAN, N. M. & VON BEZNÁK, A. B. L. (1933). The effects of sympathicomimetic and parasympathicomimetic drugs on the hearts of Decapod Crustacea. *Arch. Ungar. Biol. Forsch. Inst.* **6**, 258.
- MALMEJAC, J. (1928). Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague. Thèse Méd. Alger.
- MORIN, G. & JULLIEN, A. (1932). Recherches sur l'automatisme du cœur isolé de *Murex trunculus*. *Arch. int. Physiol.* **35**, 143.
- OURY, A. (1937). Modifications par la caféine des effets de l'acétylcholine sur le cœur de Tortue et le muscle strié de la Grenouille. *Arch. int. Physiol.* **44**, 488.
- PAIK, S. M. (1934). Zur Pharmakologie des japanischen Limulusherzens. *Japan. J. Med. Sci.*, **IV**, *Pharmacol.* **8**, 131.
- PANTIN, C. F. A. (1935). Response of the leech to acetylcholine. *Nature, Lond.*, **135**, 875.
- PARROT, J. L. (1941). Recherches sur la transmission chimique de l'influx nerveux chez les Crustacés. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **135**, 929.
- PROSSER, C. L. (1940). Acetylcholine and nervous inhibition in the heart of *Venus mercenaria*. *Biol. Bull. Woods Hole*, **78**, 92.
- PROSSER, C. L. (1946). The physiology of nervous systems of invertebrate animals. *Physiol. Rev.* **26**, 337.
- RANSOM, W. B. (1883-4). On the cardiac rhythm of Invertebrata. *J. Physiol.* **5**, 261.
- RAVENTÓS, J. (1936-7). Synergism and antagonism of acetylcholine and quaternary ammonium compounds. *J. Physiol.* **88**, 5 (P).
- TEN CATE, J. (1923). Contributions à la Physiologie et à la Pharmacologie du cœur d'Anodonte. *Arch. néerl. Physiol.* **8**, 43.
- UNGAR, G. (1937). Recherches sur les processus humoraux consécutifs à l'excitation nerveuse chez les Céphalopodes. *Ann. Physiol. Physicochim. biol.* **13**, 304.
- UNGAR, G. & ZERLING, M. R. (1935). Sur la mise en évidence d'un processus humoral déclanché par l'excitation nerveuse chez les Céphalopodes. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **120**, 754.
- VINCENT, D. & JULLIEN, A. (1938a). La teneur en acétylcholine du cœur des Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **127**, 334.
- VINCENT, D. & JULLIEN, A. (1938b). Contribution à l'étude de la cholinestérase chez les Invertébrés. La cholinestérase de l'hémolymphe des Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **127**, 628.
- VINCENT, D. & JULLIEN, A. (1938c). L'activité cholinestérasique des extraits myocardiques chez les Mollusques. *C.R. Soc. Biol., Paris*, **127**, 631.
- WELSH, J. H. (1938). Occurrence of acetylcholine in nervous tissue of Crustaceans and effects on the crab heart. *Nature, Lond.*, **2**, 151.
- WELSH, J. H. (1939a). Chemical mediation in Crustaceans. I. The occurrence of acetylcholine in nervous tissues and its action on the Decapod. *J. Exp. Biol.* **16**, 198.
- WELSH, J. H. (1939b). Chemical mediation in Crustaceans. II. The action of acetylcholine and adrenalin on the isolated heart of *Palimurus argus*. *Physiol. Zool.* **12**, 231.
- WELSH, J. H. (1942). Chemical mediation in Crustaceans. IV. The action of acetylcholine on isolated hearts of *Homarus* and Carcinides. *J. Cell. Comp. Physiol.* **19**, 271.