

## XIV.

### Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

#### 11.

### Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide der Stephanskörner (*Delphinium staphysagria*).

Mitgetheilt von

**Prof. Dr. R. Boehm.**

Nach Versuchen des

**Dr. med. Julius Serck.**

In seiner bereits im vorigen Jahre erschienenen Inaugural-Dissertation hat Serck<sup>1)</sup> die Resultate von Versuchen mitgetheilt, welche er im hiesigen pharmakologischen Institute über die chemischen und toxischen Eigenschaften der Alkaloide der Stephanskörner angestellt hat. Dieselben sollen hier in Kürze einem grösseren Leserkreise vorgelegt werden, nachdem sie der Verfasser noch nach einigen Richtungen hin erweitert und vervollständigt hat.

Die chemischen Untersuchungen Serck's bezweckten vornehmlich die Darstellung krystallisirten Delphinins und Staphysagrins, nach einer von Studer<sup>2)</sup> angegebenen Methode. Es gelang ihm jedoch nicht, auf diesem Wege ein von den gegenwärtig käuflichen Delphininsorten verschiedenes Präparat zu gewinnen, weshalb auch eine ausführliche Darlegung seines Verfahrens überflüssig ist. Nur einzelne dabei gemachte Erfahrungen sollen hier erwähnt werden. Wenn man behufs Reinigung des Delphinins von Staphysagrin die Basen in schwefelsäurehaltigem Wasser auflöst, die Lösung mit Am-

---

1) Beiträge zur Kenntniss des Delphinins etc. Diss. Dorpat 1874.

2) Vgl. Wiggers u. Husemann, Jahresber. pro 1872.

moniak ausfällt und dann mit Aether, welcher das Delphinin aufnimmt und Staphysagrin nicht löst, ausschüttelt, so findet man, dass nach einer mehrmaligen Wiederholung dieses Verfahrens zuletzt nicht alle durch Ammoniak ausgefällte Substanz in dem Aether sich auflöst, sondern dass sich bei jeder Ausschüttelung neue Mengen eines in Aether unlöslichen bräunlichen Körpers ausscheiden, der sich dem Staphysagrin analog verhält; man findet ferner, dass in der alkalischen Flüssigkeit, welche nach dem Ausschütteln mit Aether zurückbleibt, immer noch erhebliche Mengen von Delphinin zurückbleiben, das, wie es demnach scheint, durch Ammoniak aus der sauren Lösung nur unvollständig ausgefällt wird.

Wenn man ferner eine grössere Menge reinen Delphinins in schwach saurer Lösung längere Zeit stehen lässt und die Lösung dann mit Ammoniak ausfällt, so scheiden sich beim Ausschütteln mit Aether an den Wänden des Gefässes und an der Grenze der beiden Flüssigkeitsschichten ebenfalls in Aether unlösliche braune Massen aus, welche die Wirkungen des Staphysagrins und nicht diejenigen des Delphinins zeigen. Es erscheint demnach wahrscheinlich, dass Delphinin in sauren Lösungen sich sehr leicht zersetzt und dabei in das sogenannte Staphysagrin übergeht. Da es uns vorwiegend darum zu thun war, Material zu pharmakologischen Versuchen zu erhalten, wurde dieses Verhältniss zunächst nicht weiter verfolgt und von eingehenden chemischen Untersuchungen Abstand genommen, weil über denselben Gegenstand demnächst von anderer Seite Mittheilungen gemacht werden sollen.

Krystallisirtes Delphinin in Form grosser, wasserheller Prismen erhielten wir durch Auflösen einer älteren, käuflichen Delphininsorte in Aether und Verdunsten der ätherischen Lösung, so dass wir zur Prüfung der Wirkungen des krystallisirten Alkaloides reichliches Material zur Verfügung hatten. Der Verfasser hat ausserdem eine Reihe toxikologischer Versuche mit Präparaten (Staphysagrin und krystallisirtes Delphinin) aus dem Dragendorff'schen Institut angestellt.

### I. Delphinin.

Die Wirkungen des Delphinins sind bereits nach verschiedenen Richtungen von mehreren Autoren gründlich untersucht worden; sie erstrecken sich hauptsächlich auf die Respirationscentra (asphyktischer Tod), Circulationsorgane (diastolischer Herzstillstand) und auf die Functionen des Rückenmarks (Convulsionen mit schnell fortschreitender allgemeiner Paralyse und Anästhesie). Ausführliche Re-

ferate über die von den einzelnen Autoren erhaltenen Resultate sind in mehreren neueren Handbüchern und Monographien enthalten. Für uns lag die Aufgabe vor, einerseits das Verhältniss der Wirkungen des krystallisirten zu denen der amorphen Präparate zu ermitteln, andererseits aber einige specielle Punkte der Wirkung des Alkaloids etwas weiter zu verfolgen und womöglich auch die Wirkungen des Staphysagrins kennen zu lernen.

Der erste Punkt, die Wirkung des krystallisirten Delphinins betreffend, kann rasch erledigt werden. Sowohl Serck's Versuche als auch die von mir nachträglich mit Dragendorff'schen krystallisirtem Delphinin angestellten ergaben aufs Bestimmteste, dass die krystallisirte Base genau ebenso wirkt wie die amorphe, und dass nicht einmal bezüglich der Intensität der Wirkung erhebliche Differenzen zu constatiren sind, wenn man sich stets frisch bereiteter Lösungen bedient. Länger aufbewahrte Lösungen der Salze zeigen stets eine geringere Wirkung, und auch dieser Umstand spricht für die leichte Zersetzlichkeit des Alkaloids in saurer Lösung.

Die kleinsten bei *Rana temporaria* wirksamen, resp. letalen Dosen belaufen sich auf 0,05—0,1 Milligramm; 0,1 Milligramm genügen um die Thiere regelmässig in 15—20 Minuten völlig zu lähmen; 0,05 Milligr. erzeugen innerhalb 20 Minuten Parese und allgemein verbreitete fibrilläre Muskelzuckungen; übrigens sind auch vom amorphen Delphinin 0,1 Milligrm. zur totalen Paralysisirung der Frösche ausreichend.

Die Erscheinungen der Delphininvergiftung bei Fröschen sind genugsam bekannt; hier soll nur das Verhalten der motorischen Nerven und willkürlichen Muskeln und deren Betheiligung an der allgemeinen Paralyse etwas näher erörtert werden.

Es liegen in dieser Beziehung nur einige Angaben von Weyland<sup>1)</sup> vor, der unter 4 Versuchen an Fröschen die NN. ischiadici zweimal 100, resp. 107 Minuten nach der Vergiftung mit 0,017, resp. 0,01 Grm. Delphinin unerregbar, zweimal mehrere Stunden nach Vergiftung mit 0,004, resp. 0,002 Grm. schwach erregbar fand. Die directe Muskel-erregbarkeit blieb in allen Versuchen lange Zeit nach dem Tode erhalten.

Die Resultate unserer Versuche mit verschiedenen Delphininsorten stimmen insofern mit denen Weyland's überein, als auch wir constatirten, dass man einige Zeit nach dem Eintritt der allgemeinen Paralyse bei *Rana temporaria* durch Reizung der NN. ischiadici

---

1) Eckhard's Beiträge zur Anatomie. 1869.

mit dem Inductionsstrom keine Muskelzuckung mehr zu bewirken im Stande ist. Unmittelbar nach dem Eintritt der Lähmung hingegen ist die Erregbarkeit der motorischen Nerven ohne Ausnahme vollständig intact, und es kann mehrere Stunden dauern, bis sie völlig geschwunden ist. Als Belege hierfür mögen die folgenden beiden kurzen Protokolle dienen.

**Versuch I.** Kräftiger männlicher Frosch. Injection von 0,004 Grm. krystallisirten Delphinins von Dragendorff in den Lymphsack.

Nach 2 Minuten: allgemein verbreitete fibrilläre Zuckungen; beginnende, rasch fortschreitende Paralyse.

Nach 10 Min.: totale Paralyse.

Nach 28 Min.: Ischiad. dext. bei Reizung mit 200 Mm. R.-A. gut erregbar; lebhaftes Muskelzuckung.

Nach 38 Min.: Herzstillstand.

Nach 43 Min.: Erregbarkeit des Ischiad. dext. unverändert.

Nach 68 Min.: der linke N. ischiadicus wird freigelegt und seine Reizung mit 280 Mm. R.-A. bewirkt starke Muskelzuckungen.

**Versuch II.** Ein männlicher Frosch erhält 0,001 Grm. Delphinin. crystall.

Als bald heftige fibrilläre Zuckungen.

Nach 10 Minuten: totale Lähmung.

Nach 1 Stunde 10 Min.: Beide NN. ischiadici vollständig erregbar.

Es kann also nicht davon die Rede sein, dass die durch Delphinin erzeugte Paralyse in analoger Weise zu Stande kommt wie die Lähmung curarisirter Thiere, nämlich durch Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen. Dass dies nicht der Fall ist, wird ausserdem noch durch den folgenden Versuch bewiesen.

**Versuch III.** Einem Frosch werden rechts die zur unteren Extremität führenden Gefässe unterbunden; hierauf erhält er 0,005 Grm. Delph. muriat.

Nach 20 Minuten Reflexerregbarkeit völlig geschwunden; zwischen rechtem und linkem Bein kein Unterschied.

Nach 30 Min.: allgemeine Paralyse.

In diesem Experiment wurde die Blutzufuhr zu den Muskeln einer Extremität abgeschlossen; wenn das Delphinin wie Curare auf die Muskelnervenenden wirkte, dann hätte in diesem Falle, da das Gift nicht zu den genannten Organen durch das Blut gelangen konnte, die Motilität und Reflexerregbarkeit der Musculatur des betreffenden Beines erhalten bleiben müssen; was aber nicht der Fall war. Die Wirkung des Delphinin auf die motorischen Nerven stimmt genau mit derjenigen des Aconitin überein, und wir versäumen nicht, darauf hinzuweisen, dass bezüglich des letzteren Alkaloides *Rana temporaria* und *R. esculenta* ein wesentlich abweichendes Verhalten zeigten. In

einer vom Verf. gemeinschaftlich mit Wartmann<sup>1)</sup> an *Rana esculenta* angestellten Versuchsreihe blieben die motorischen Nerven nach Aconitinvergiftung stets intact, während sich bei der Untersuchung der Wirkungen verschiedener Aconitinsorten auf die Nerven von *Rana temporaria* hier in Dorpat<sup>2)</sup> genau dasselbe Verhalten herausstellte, das wir eben als Delphininwirkung darlegten. Demnach ist es auch sehr leicht möglich, dass Delphinin bei *R. esculenta* die Erregbarkeit der motorischen Nerven gar nicht modificirt. Es handelt sich hier offenbar nur um ein mehr oder weniger rasches Absterben des Nerven nach vorausgegangener Lähmung der motorischen Centralorgane.

Das Delphinin gehört nach Weyland auch zu den Substanzen, welche bei Fröschen die eigenthümliche Verlängerung der Muskelzuckung bewirken, die von Kölliker und v. Bezold zuerst am Veratrin-Muskel entdeckt worden ist. Zahlreiche Versuche, welche in dieser Richtung im hiesigen pharmakologischen Institut bereits vor mehreren Jahren von C. Ewers und neuerdings wieder von Serck angestellt wurden, haben aber an der Muskelcurve mit Delphinin vergifteter Thiere nichts Abnormes erkennen lassen.

Da der Verf. auch bezüglich des Aconitins (vgl. Würzbg. Verhandl. 1872 und dieses Archiv I. 1873) die Angaben Weyland's nicht hatte bestätigen können, so veranlasste er schon vor 3 Jahren C. Ewers, die ganze von Weyland untersuchte Giftgruppe auf diesen Punkt hin von Neuem sorgfältig zu prüfen. Es fand sich inzwischen keine Gelegenheit, seine Resultate zu publiciren, und es soll dies daher in dieser kurzen Notiz geschehen. Mit keinem der von Weyland namhaft gemachten Gifte, mit alleiniger Ausnahme des Veratrins konnte jener eigenthümliche Muskelzustand erzielt werden, obwohl mit jedem derselben zahlreiche Versuche angestellt wurden. Dagegen gelang es, die charakteristische Verlangsamung der Muskelzuckung mehrmals bei ganz unvergifteten Fröschen zu beobachten, deren NN. ischiadici einige Zeit vorher durchschnitten worden waren. Da es schon längst bekannt ist, dass während des Absterbens des durchschnittenen Nerven ein Stadium vorkommt, in welchem die Reizung des Nerven verlängerte Muskelzuckungen bewirkt und auch Weyland bei seinen Versuchen die Erscheinung nur in bestimmten Zeiträumen nach der Vergiftung eintreten sah, so ist es sehr leicht möglich, dass alle seine verlängerten Curven (mit Ausnahme der Veratrincurve) nicht specifische Giftwirkungen, sondern einen physiologischen Zustand repräsentiren. Beim Veratrin ist die Sache eine ganz andere; hier ruft auch directe Muskelreizung jene langen Zuckungen hervor und es ist nichts leichter, als sie auch durch indirecte Reizung vom Nerven aus zu erzielen, wenn man nicht gerade durch sehr grosse Dosen

1) Würzburger Verhandl. 1872.

2) Dieses Archiv. I. 1873.

die Nervenenden gelähmt hat. Auch sieht man am veratrinisirten Thier schon nach mechanischer Reizung der Muskeln stets die eigenthümlichen Zusammenziehungen erfolgen, was uns niemals in einer langen Reihe von Versuchen mit den verschiedensten anderen Giften aufgefallen ist.

Eines der constantesten Symptome der Delphininwirkung bei Fröschen, das hier hauptsächlich deshalb besonders erwähnt wird, weil es die Differentialdiagnose von Staphysagrin- und Delphininwirkung ermöglicht, sind sehr intensive, fibrilläre Muskelzuckungen, welche, wie bei der Aconitinvergiftung, regelmässig in den Bauchmuskeln beginnen und sich in kurzer Zeit über alle anderen willkürlichen Muskeln ausdehnen. Endlich ist vielleicht auch noch das Verhalten der Reflexerregbarkeit in der Delphininvergiftung der Erwähnung werth. Es scheint, als ob die Sensibilität und Reflexerregbarkeit durch das Gift früher als die spontane Motilität aufgehoben werden; man kann wenigstens oft genug beobachten, dass Frösche, welche auf die stärksten mechanischen und chemischen Hautreize nicht mehr reagiren, von Zeit zu Zeit noch spontane kräftige Bewegungen ausführen. Serck hat ausserdem nachgewiesen, dass man die Symptome der Strychninvergiftung durch nachfolgende Injection von Delphinin vollständig zum Schwinden bringen kann. Die durch Delphinin hervorgerufene Herabsetzung der Reflexerregbarkeit konnte durch Strychnin nur unvollständig beseitigt werden. War die Delphininlähmung eine vollständige, so blieben nachfolgende Delphinin-injectionen ohne jeden Erfolg.

Bezüglich der Wirkungen des Delphinins auf das Froschherz haben die von Serck angestellten Versuche nichts wesentlich Neues ergeben.

Nachdem die Wirkungen des Delphinins auf Säugethiere schon von mehreren früheren Autoren ausführlich beschrieben worden sind und unsere eigenen Versuche nichts von ihren Angaben Abweichendes ergeben haben, können wir uns hier darauf beschränken, die wesentlichen Punkte mit einigen Worten zu recapituliren.

Die Erscheinungen beginnen bei Hunden und Katzen einige Minuten bis  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Einverleibung von 0,01—0,03 Grm. Delphinin mit Abnahme der Munterkeit des Thieres, das sich in irgend einen Schlupfwinkel zu verkriechen sucht. Man bemerkt wiederholte Schlingbewegungen und Ablecken der Schnauze, bald auch Abfliessen reichlichen Speichels aus dem Maule. Hierzu kommen bald sehr heftige Würg- und Brechbewegungen, die sich namentlich bei Hunden ungemein häufig zeigen und oft mit lautem Stöhnen und Schreien und mehrmaliger Defäcation verbunden sind. Die willkür-

lichen Bewegungen verlieren allmählich immer mehr an Energie und Präcision; der Gang wird unsicher, taumelnd, und das Thier vermeidet ängstlich jede Ortsveränderung. Rascher noch als dieser paretische Zustand schreitet die Abnahme der Sensibilität und Reflexerregbarkeit vor, so dass man das Thier bald schlagen und stechen kann, ohne dass es eine Spur einer Schmerzensäusserung von sich gibt. Nachdem es nun soweit gekommen ist, dass das Thier sich kaum mehr fortschleppen kann und auch die heftigsten Reize keinen Reflex mehr auslösen, wird es auch noch von paroxysmenweise auftretenden heftigen klonischen Krämpfen befallen, während welcher unwillkürliche Koth- und Harnentleerungen stattfinden. In den Zeiträumen zwischen den Krampfanfällen befindet sich das Thier in einem soporösen Zustand und geht schliesslich innerhalb 2—24 Stunden nach der Einverleibung des Giftes in einem Streckkrampf zu Grunde. Die Salivation dauert während der ganzen Vergiftung fort und erreicht meistens während der Krämpfe ihre grösste Intensität. Wesentlich zum Bilde der Delphininvergiftung gehören auch die Respirationsstörungen, welche schon früh mit einer Verlangsamung und Vertiefung der Athemzüge beginnend sich allmählich zur Dyspnöe steigern, wobei die Inspiration kurz und die Expiration keuchend und stark verlängert erscheint. An den Krämpfen nimmt auch das Zwerchfell Theil. Es ist kaum zweifelhaft, dass die Thiere asphyktisch, d. h. durch Respirationslähmung zu Grunde gehen.

An der Pupille sind keine constanten Veränderungen zu beobachten.

Bei den Sectionen findet man das Herz meistens in Diastole stillstehend, zuweilen auch noch rudimentäre Contractionen ausführend.

Es schien uns nun vor Allem geboten, das Kapitel der Delphininvergiftung durch ein genaueres Studium der Wirkungen auf den Kreislauf und die Respiration der Säugethiere zu vervollständigen, da sich die früheren Autoren bezüglich dieser Punkte nur auf allgemeine Angaben beschränkten.

Zunächst wurde, wie nachstehende Protokolle zeigen, an einigen Thieren lediglich Blutdruck und Pulsfrequenz während der Delphininvergiftung beobachtet.

**Versuch IV.** Katze von 2,85 Kilo. Tracheotomie. Carotis und Vena jugularis ext. mit Canülen versehen.

Zeit in:	Pulsfrequ.		Mitteldruck	Bemerkungen.
	Min.	Sec. in 20 Sec.	in 20 Sec.	
11 h 26 m	1—20	73	134	
	21—40	73	130	
	41—60	74	126	

Zeit in:		Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
11 h 27 m	1—20	68	122	Inject. von 0,005 Grm. Delph. in die Vena jugul.
	21—40	55	94	
	41—60	35	80	
11 h 28 m	1—20	—	132	Pulscurve undeutlich.
	21—40	—	132	
	41—60	—	80	
11 h 29 m	1—20	—	50	
	21—40	—	30—0.	

Tod. Section: Herz in diastolischem Stillstande.

**Versuch V.** Kater von 4,0 Kilo. Anordnung wie oben.

Zeit in:		Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
12 h 35 m	1—20	41	152	
	21—40	42	150	
	41—60	41	149	
12 h 36 m	1—20	41	146	Inject. von 0,0025 Grm. Delphin. in die Vena jugularis.
	21—40	41	144	
	41—60	42	138	
12 h 37 m	1—20	40	138	Heftige Convulsionen. Respiration sehr verlangsamt u. krampfhaft.
	21—40	61	169	
	41—60	63	188	
12 h 38 m	1—20	75	178	
	21—40	75	178	
	41—60	82	174	
12 h 39 m	1—20	71	172	
	21—40	74	168	
	41—60	68	176	
12 h 40 m	1—20	71	178	Inject. von 0,0025 Grm. Delphin. in die Vena jugul., sofort heftige Krämpfe; Puls nicht mehr zu bestimmen.
	21—40	69	183	
	41—60	77	189	
12 h 41 m	1—20	—	193	
	21—40	—	188	
	41—60	—	172	
12 h 42 m	1—20	—	165	
	21—40	—	154	
	41—60	—	99	
12 h 43 m	1—20	—	48—0.	Tod. Section: Herz in diastolischem Stillstande; nur im rechten Vorhofe noch schwache Contractionen.



Aus diesen beiden Versuchen geht zunächst hervor, dass nach Injection in die Venen viel kleinere Dosen, und zwar viel rascher tödtlich wirken, als nach Einverleibung des Giftes in den Magen und das subcutane Zellgewebe. 5 Milligrm. bewirkten innerhalb 3 Minuten ein continuirliches Sinken des Blutdrucks bis zur Nulllinie und Tod durch Respirationslähmung und Herzstillstand; die Hälfte dieser Dosis erzeugte bei der Katze von Versuch V beträchtliches Steigen des Pulses und des Blutdruckes; nach Wiederholung derselben trat aber auch hier rasch unter Krämpfen und Sinken des Blutdruckes der Tod ein. Um den Einfluss der Respirationsstörungen und Krämpfe auf Puls und Blutdruck zu eliminiren, wurden die folgenden Versuche an curarisirten Thieren angestellt.

**Versuch VI.** Kater von 3,5 Kilo. Anordnung wie oben. Ausserdem 0,01 Grm. Curare. Künstliche Respiration.

Zeit in:		Pulsfrequ. Mitteldruck		Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
12 h 40 m	1—20	79	162	
	21—40	75	143	
	41—60	74	129	
12 h 41 m	0—20	71	120	Inject. von 0,0035 Grm. Delphin. in die Vena jugul.
	21—40	65	92	
	41—60	64	92	
12 h 42 m	0—20	87	120	
	21—40	95	112	
	41—60	90	98	
12 h 43 m	0—20	86	112	Inject. von 0,0025 Grm. Delphin.
	21—40	68	148	
	41—60	60	166	
12 h 44 m	0—20	105	176	
	21—40	115	180	
	41—60	108	172	
12 h 45 m	1—20	91	168	
	21—40	62	146	
	41—60	48	108	
12 h 46 m	1—20	3—0	52—0.	Tod. Section: Herz in diastolischem Stillstand.

**Versuch VII.** Katze von 2,4 Kilo. Anordnung wie gewöhnlich; Curare. Künstliche Respiration.

Zeit in:		Pulsfrequ. Mitteldruck		Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
1 h 39 m	1—20	66	163	Inject. von 0,003 Grm. Delphin. in die Vena jugul. Der Druck sinkt bis 90; erhebt sich aber rasch wieder auf 194.
	21—40	70	174	
	41—60	72	167	

Zeit in:		Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.			
1 h 40 m	1—20	66	144	Inject. von 0,005 Grm. Delphin. in die Vena jugularis.
	21—40	74	142	
	41—60	82	185	
1 h 41 m	1—20	77	180	
	21—40	83	164	
	41—60	73	160	
1 h 42 m	1—20	76	154	
1 h 43 m	1—20	57	159	
1 h 44 m	1—20	62	156	
1 h 48 m	1—20	72	134	
1 h 49 m	1—20	70	132	
	21—40	62	145	
	41—60	65	177	
1 h 50 m	1—20	82	208	
	21—40	100	215	
	41—60	97	212	
1 h 51 m	1—20	100	212	
	21—40	85	212	
1 h 52 m	40—60	98	210	
1 h 53 m	1—20	104	196	
1 h 54 m	1—20	?	168	
	21—40	—	164	
				Wegen Gerinnung des Blutes in der Cantile Unterbrechung der Be- obachtung auf die Dauer von 6 Min. 20".
2 h 1 m	1—20	?	194	Inject. von 0,002 Grm. Delph. sulph. — Pulsecurve nicht zu entziffern.
	21—40	—	190	
	41—60	—	188	
2 h 2 m	1—20	—	175	Inj. von 0,005 Grm. Delph. sulph.
	21—40	—	170	
	41—60	—	169	
2 h 3 m	1—20	—	149	17—0. Tod.
	21—40	—	81	
	41—60	—	17—0.	

Diese Versuche zeigen unzweideutig, dass künstlich respirirte Thiere erst nach Injection viel grösserer Dosen Delphinin zu Grunde gehen, so dass man sicher annehmen kann, dass die Todesursache bei der Delphininvergiftung überhaupt nicht in der Wirkung des Giftes auf das Herz, sondern in der Respirationslähmung zu suchen sei.

Es ergibt sich ferner, dass der Puls unmittelbar nach Injection grösserer wie kleinerer Dosen rasch beträchtlich sinkt, nach kurzer Zeit aber oft bis auf das Doppelte seines ursprünglichen Werthes gesteigert wird; im weiteren Verlauf stellt sich entweder allmählich

das normale Verhalten wieder her, oder es sinkt nach Injection neuer Giftmengen die Pulszahl abermals bis zum Eintritt des diastolischen Herzstillstandes. Das Verhalten des Blutdruckes geht dem der Pulsfrequenz parallel. Nach einem schnell vorübergehenden Sinken erfolgt sehr bedeutende Steigerung des Druckes, nach tödtlichen Dosen rasches Fallen bis zur Nulllinie.

Die nächsten Versuche sollten das Verhalten der Nervi vagi aufklären, und haben ergeben, dass die unmittelbar nach der Injection des Giftes in die Vene beobachtete Abnahme des Pulses und Blutdruckes aus einer centralen Vagusreizung entspringt und dass ferner die Erregbarkeit des peripheren Stumpfes des Herzvagus im weiteren Verlauf der Vergiftung vernichtet wird. Dafür dienen die nachstehenden Aufzeichnungen als Belege.

**Versuch VIII.** Kater von 2,4 Kilo. Curare. Künstliche Respiration. Beide Vagi am Halse durchtrennt.

Zeit in:			Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.		in 20 Sec.	in 20 Sec.	
11 h	0 m	1—20	56	118	Inject. von 0,005 Grm. Delphin. in die Vena jugularis.
		21—40	50	115	
		41—60	59	140	
11 h	1 m	1—20	57	179	
		21—40	52	191	
		41—60	53	198	
11 h	2 m	1—20	62	199	
		40—60	?	192	
11 h	4 m	40—60	80	186	
11 h	6 m	1—20	80	173	

Nach einer zweiten Injection von 0,005 Grm. Delphinin erfolgt rasch der Tod durch Herzstillstand.

Während bei unversehrten Vagis in der Regel unmittelbar nach der Gifteinjection der Puls rasch erheblich sinkt, war hier kaum eine Abnahme bemerkbar und erfolgte in kurzer Zeit eine bedeutende Beschleunigung des Pulses.

Der folgende an einem Hunde angestellte Versuch demonstriert neben der Unerregbarkeit der Vagi auch das Verhalten der Reizung sensibler Nerven zum Blutdruck in der Delphininvergiftung.

**Versuch IX.** Hund von 5 Kilo. Tracheotomie. Curare. Künstliche Respiration. Linker Vagus durchschnitten und angeschlungen; rechter Nerv. ischiadic. präparirt.

Zeit in:		Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
12 h 10 m	1—20	52	209	Inject. von 0,003 Grm. Delphinin.
	21—40	54	216	
	41—60	52	199	
12 h 13 m	1—20	57	177	
	21—40	48	170	
	41—60	28	126	
12 h 14 m	1—20	38	143	Reizung des central. Endes des Nerv. ischiadic. 10 Sec. lang.
	21—40	40	143	
	41—60	39	142	
12 h 15 m	1—20	39	151	
	21—40	47	166	
	41—60	43	161	
12 h 16 m	1—20	41	147	Vagusreizung bei 150 Mm. R.-A.
	21—40	41	148	
	41—60	28	146	
12 h 17 m	1—20	30	150	Reizung des centr. End. d. Ischiad. R.-A. 80. 10 Sec. lang.
	21—40	49	164	
	41—60	52	159	
12 h 24 m	1—20	54	113	Inject. von 0,005 Delphin. in die Vena jugularis.
	21—40	53	114	
	41—60	53	101	
12 h 25 m	1—20	57	127	
	21—40	37	173	
	41—60	37	167	
12 h 26 m	1—20	35	174	Reizung des N. ischiadicus 10 Sec. lang bei 80 Mm. R.-A.!
	21—40	43	191	
	41—60	51	194	
12 h 27 m	1—20	54	203	
	21—40	56	200	
	41—60	56	194	
12 h 30 m	1—20	70	196	Reizung des Vagus ohne Erfolg.
	21—40	78	197	
	41—60	73	194	
12 h 31 m	1—20	73	201	Reizung d. Ischiad. ohne Erfolg.
	21—40	87	199	
	41—60	89	202	
12 h 32 m	1—20	80	207	Inject. von 0,005 Grm. Delphinin.
	21—40	72	202	
	41—60	78	199	
12 h 33 m	1—20	70	165	
	21—40	69	182	
	41—60	33	50—0.	

Aus diesem Versuche ersieht man, dass die Erregbarkeit des N. Vagus während der Delphininvergiftung Anfangs erhalten ist, allmählich aber vollständig verschwindet, ebenso zeigt sich, dass während im Anfang der Vergiftung Reizung sensibler Nerven noch eine deutliche wenn auch schwache Steigerung des Blutdrucks bewirkt, später die stärksten Ströme auf sensible Nerven applicirt, keinen Einfluss auf den Blutdruck mehr ausüben.

Es musste nun ausserdem noch versucht werden, ob keine näheren Aufschlüsse über die Ursache der durch das Delphinin erzeugten Blutdrucksteigerung zu erhalten waren. Zu diesem Behufe liessen wir das Gift in mehreren Versuchen auf Thiere einwirken, deren Halsmark vor der Vergiftung durchschnitten worden war. Wäre die Blutdrucksteigerung hier ausgeblieben, so hätte man annehmen können, dass sie im Connex mit den Gefässnervencentren der Medulla oblongata steht. Das nachstehende Protokoll lehrt, dass trotz des durchschnittenen Halsmarks die Blutdrucksteigerung durch Delphinin zu Stande gebracht wurde.

**Versuch X.** Katze von 2,4 Kilo. Tracheotomie. Curare. Künstliche Respiration.

Zeit in:		Pulsfrequ.	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	in 20 Sec.	in 20 Sec.	
11 h 12 m	1—20	63	161	Das Rückenmark in der Höhe des 2. Halswirbels durchschnitten.
	21—40	60	157	
11 h 39 m	1—20	32	58	
	21—40	32	56	
	41—60	31	56	
11 h 40 m	1—20	29	56	Inject. von 0,005 Grm. Delphinin.
	21—40	54	99	
	41—60	71	181	
11 h 41 m	1—20	—	207	
	21—40	—	207	
	41—60	64	202	
11 h 42 m	1—20	61	197	
	21—40	63	197	
	41—60	63	191	
11 h 43 m	1—20	—	180	Inject. von 0,005 Grm. Delphinin.
	21—40	—	179	
11 h 45 m	1—20	55	139	
	21—40	43	114	
	41—60	46	91	
11 h 46 m	1—20	31	71	
	21—40	27	39	
	41—60	—	30—0.	

Tod. Section: Rückenmark vollständig durchschnitten.

Man ersieht aus den angegebenen Zahlen, dass der Blutdruck ebenso hoch stieg wie bei einem unversehrten Thiere und dass gleichzeitig die durch die Rückenmarksdurchschneidung bedeutend verminderte Pulszahl zu einem bedeutenden Werthe anstieg. Das Delphinin scheint demnach entweder auf vasomotorische Centralapparate im Rückenmark oder direct auf die Nerven der Gefässmuskeln einen energischen Reiz auszuüben und steht in dieser Hinsicht in einer Linie mit den Baryt- und Ammoniaksalzen.

Es erübrigt nun noch, die Wirkungen des Delphinin auf den Respirationsmechanismus kurz zu besprechen. — Zahlreiche Versuche, die Serek in dieser Richtung anstellte, deren detaillirte Mittheilung wir aber der Raumersparniss halber unterlassen, zeigten, dass bei Katzen fast unmittelbar nach der Injection von 0,001—0,003 Grm. des Giftes in die Jugularvene eine sehr beträchtliche Verlangsamung der Respirationsfrequenz eintrat, welcher nach Injection der grösseren Dosen ein längerer expiratorischer Athmungsstillstand vorauszugehen pflegte. Die Injection wurde tiefer und sehr kurz, die Exspiration bedeutend in die Länge gezogen. Die Verlangsamung der Frequenz beruhte vorwiegend auf einer Verlängerung der Pause zwischen einer Exspiration und der darauf folgenden Inspiration. Wurde das Gift subcutan applicirt, so traten dieselben Erscheinungen, aber erheblich später und zugleich weniger intensiv auf; zur Hervorrufung von Respirationsstillstand waren erheblich grössere Giftdosen erforderlich. Bei Vergiftung mit tödtlichen Dosen, sei es nun durch Injection in die Vene oder subcutan, nimmt die Dyspnöe immer mehr überhand, bis endlich unter allgemeinen Convulsionen der Tod erfolgt.

Die bezüglich der Betheiligung des Lungenvagus an diesen Erscheinungen angestellten Versuche zeigten, dass die durch Delphinin bewirkte Dyspnöe sich nach Durchschneidung beider Nervi vagi beträchtlich verminderte, wenn auch die ursprüngliche Respirationsfrequenz nicht wieder erreicht wurde. Wurde Delphinin nach vorausgegangener beiderseitiger Vagusdurchschneidung injicirt, so trat die respirationsverlangsamende Wirkung nicht hervor, ja es stellte sich zuweilen sogar auf kurze Zeit eine Beschleunigung der Athemzüge ein. In dieser Richtung wirkt demnach das Delphinin genau ebenso wie das Aconitin, und wir können daher hier auf eine eingehendere Discussion dieser Erscheinungen verzichten und auf die oben citirten Abhandlungen über Aconitin verweisen.

Ueberhaupt steht das Delphinin hinsichtlich seiner toxischen Wirkungen den Aconit-Alkaloiden am nächsten und unterscheidet sich von ihnen eigentlich nur durch die energische Wirkung auf

die Gefässnerven, welche bekanntlich bei der Aconitwirkung nur schwach angedeutet ist.

## II. Staphysagrin.

Ueber die Wirkungen des Staphysagrins hat bis jetzt noch Niemand Versuche angestellt. Unsere mangelhaften Kenntnisse über die chemische Beschaffenheit dieses Stoffes und seiner Beziehungen zum Delphinin lassen auch in der That eingehendere pharmakodynamische Untersuchungen mit demselben gewissermassen illusorisch erscheinen. Nichtsdestoweniger schien es geboten, darüber ins Klare zu kommen, ob die ausser dem Delphinin aus den Stephanskörnern isolirbaren basischen Substanzen giftig sind und in ihren Wirkungen von denen des Delphinins abweichen. Bestimmte positive Ergebnisse konnten ja auch für die weitere chemische Untersuchung Anhaltspunkte geben.

Das Material, mit dem wir arbeiteten, bestand zum Theil in mehreren kleinen Partien Staphysagrin, das durch Reinigung käuflicher Delphininsorten erhalten wurde, zum Theil in Staphysagrin, das von Sereck aus Stephanskörnern gewonnen war, und in mehreren aus dem Dragendorff'schen Institut erhaltenen Präparaten. Die Base war in allen Fällen eine amorphe, braune, ungemein bittere Masse, die sich in schwach saurem Wasser leicht auflöste. Die damit an Fröschen angestellten Versuche ergaben, dass auch dieser Stoff sehr giftig ist und die Thiere in kurzer Zeit vollständig paralytisch. Ein wesentlicher Unterschied von der Delphininwirkung besteht darin, dass fibrilläre Zuckungen vollständig fehlen, dass die Lähmung häufig in den vorderen Extremitäten beginnt und dass die motorischen Nerven schon viel früher als nach Vergiftung mit Delphinin vollständig unerregbar werden. Die Thiere verhalten sich beinahe ebenso wie curarisirte Frösche. Als besonders charakteristische Differenz von der Delphininwirkung betonen wir noch, dass das Staphysagrin ohne Wirkung auf die Herzbewegungen ist. Wir führen hierfür einige Versuchsbeispiele an.

**Versuch I.** Ein weiblicher Frosch erhält um 11 h. 43 m. 0,007 Grm. Staphysagrin subcutan. 11 h. 45 m. bereits grosse Schwäche in den oberen Extremitäten; die Respiration ist noch im Gange. 11 h. 48 m. obere Extremitäten gelähmt; das Thier athmet noch. 11 h. 50 m. auch untere Extremitäten paretisch. 12 h. vollständige allgemeine Paralyse. 12 h. 3 m. die freigelegten Nervi ischiadici lösen weder bei ihrer Durchschneidung noch bei elektrischer Reizung Muskelzuckungen aus.

**Versuch II.** Ein männlicher Frosch erhält um 11 h. 20 m. 0,03 Grm. Staphysagrin subcutan. 11 h. 25 m. das Thier führt kaum mehr will-

kürliche Bewegungen aus, aber athmet noch normal; von Zeit zu Zeit leichte Zuckungen in den unteren Extremitäten. 11 h. 30 m. allgemeine Paralyse. 11 h. 56 m. das freigelegte Herz pulsirt normal. Ischiadici lösen auch mit den stärksten Strömen gereizt keine Zuckungen mehr aus; directe Muskelerregbarkeit intact.

**Versuch III.** Ein männlicher Frosch erhält um 12 h. 7 m. 0,003 Grm. Staphysagrin subcutan. 12 h. 10 m. grosse Schwäche der oberen Extremitäten. 12 h. 15 m. allgemeine Paralyse; von Zeit zu Zeit leichte Zuckungen in den unteren Extremitäten. 12 h. 20 m. die freigelegten NN. ischiadici von äusserst geringer Erregbarkeit.

**Versuch IV.** Ein weiblicher Frosch erhält um 12 h. 13 m. 0,01 Grm. Staphysagrin subcutan. 12 h. 17 m. die oberen Extremitäten gelähmt. 12 h. 19 m. allgemeine Parese; die Athmung besteht noch; keine Spur fibrillärer Zuckungen. 12 h. 30 m. allgemeine Paralyse. Herz normal thätig.

**Versuch V.** Ein grosser männlicher Frosch erhält 0,006 Grm. Staphysagrin subcutan um 12 h. 3 m. Um 12 h. 8 m. deutliche Parese; keine fibrillären Zuckungen; auf Reizung der Haut mit Essigsäure nur sehr schwache Reflexe. 12 h. 14 m. allgemeine Paralyse; Reizung des Ischiadicus bedingt nur sehr schwache Zuckungen. 12 h. 28 m. Reizung beider Ischiadici bewirkt kaum mehr Zuckungen. Herzaction normal.

**Versuch VI.** Ein grosser männlicher Frosch erhält um 12 h. 18 m. 0,006 Grm. Staphysagrin subcutan. 12 h. 21 m. Beginn der Parese. 12 h. 23 m. Parese vollständig; kein Reflex auf starke sensible Reizung. Athmung noch erhalten. Keine Spur fibrillärer Zuckungen. 12 h. 32 m. allgemeine Paralyse. Ischiadici total unerregbar.

Bezüglich der Wirkungen des Staphysagrins auf Säugethiere theilen wir zunächst folgende Versuchsprotokolle mit.

**Versuch VII.** Ein weiblicher Hund von 4,2 Kilo erhält um 11 h. 8 m. 0,03 Grm. Staphysagrin subcutan. Der Hund gähnt mehrmals; sonst bis 12 h. 0 m. keine besondere Wirkung; daher nochmals 0,03 Grm. Staphysagrin subcutan. 12 h. 15 m. das Thier gähnt häufig und vermag sich nicht mehr recht auf den Beinen aufrecht zu erhalten. Von Zeit zu Zeit Zuckungen in der Bauchmuskulatur. 12 h. 30 m. nochmals 0,03 Staphysagrin subcutan. 12 h. 33 m. bedeutende Schwäche, unsicher tappender Gang, keuchende Respiration. 12 h. 43 m. bei Versuchen willkürliche Bewegungen auszuführen allerlei Mitbewegungen; uncoordinirtes Zappeln bei grosser Muskelschwäche. 12 h. 54 m. nochmals 0,03 Grm. Staphysagrin; bald darauf klonische Krämpfe; Parese. 1 h. 14 m. Pupillen weit; dyspnoisches Athmen. 2 h. 4 m. hält sich wieder aufrecht; heftiges Erbrechen; das Thier erholt sich nach einigen Stunden.

**Versuch VIII.** Ein weiblicher Hund von 4,5 Kilo erhält um 12 h. 25 m. 0,1 Grm. Staphysagrin subcutan. 12 h. 41 m. wiederholtes Gähnen,



eigenthümliches Zittern und Zappeln, unsicher taumelnder Gang, tiefere Athmungen. 12 h. 47 m. grosse Muskelschwäche, aber beständige Unruhe. 12 h. 51 m. noch 0,1 Grm. Staphysagrin. Grosse Schwäche in den Pfoten; Ausgleiten derselben bei Versuchen des Thieres, sich aufzurichten; häufiger Abgang von Blähungen. — Eine Art von Paralysis agitans. 12 h. 59 m. Beginn schluchzender Athmungen. 1 h. 6 m. beinahe vollständige Paralyse; bei jeder Athmung, die schnappend erfolgt, einige leichte convulsivische Zuckungen in sämtlichen Extremitäten. Das psychische Leben scheint intact; das Thier reagirt auf Lockrufe. 1 h. 12 m. kein Cornealreflex mehr; kaum mehr Athmung; 7 rudimentäre Athemzüge in der Minute. Herzthätigkeit kräftig. 1 h. 16 m. Tod unter allmählichem Erlöschen der Athmung; keine Convulsionen.

Section: Herz stillstehend, fängt aber nach Eröffnung des Herzbeutels wieder zu pulsiren an.

**Versuch IX.** Ein weisses Kaninchen erhält um 10 h. 56 m. 0,03 Grm. Staphysagrin subcutan. 11 h. 6 m. von Zeit zu Zeit Kaubewegungen. Ohren sehr blass. 11 h. 40 m. beginnende Schwäche in den vorderen Extremitäten. Respiration etwas langsamer und mühsam. 11 h. 15 m. beständige Kaubewegungen. Pupillen weit. Salivation. Parese ziemlich ausgebildet. 11 h. 21 m. langsames dyspnoisches Athmen; die Ohrgefässe füllen sich; Pupillen weit. 11 h. 24 m. Ohren stark injicirt; sehr dyspnoische mühsame Respiration. 11 h. 26 m. wiederholtes convulsivisches Zusammenfahren; Pupillen enger; Athmung sehr mangelhaft; Ohren cyanotisch. 11 h. 28 m. Pupillen noch enger; Zunahme der Cyanose; Convulsionen. 11 h. 29½ m. unter Erblassen der Ohren und plötzlich eintretender Pupillenerweiterung Tod. Das Herz wird bei der sofort vorgenommenen Section noch thätig gefunden.

**Versuch X.** Eine kräftige Katze aufgebunden, tracheotomirt, Arteria carotis und Vena jugularis mit Canülen versehen; kein Curare. Wiederholte Injectionen von 0,01, 0,02 . . . . 0,05 Grm. (im Ganzen 0,15 Grm.) Staphysagrin. Nach jeder Injection stockt die Athmung; in Folge dessen sinkt der Blutdruck; künstliche Athmung stellt das Thier immer in wenigen Secunden wieder her. Nach Injection der grösseren Dosen verlangsamt sich der Puls. Die letzte grosse Dose von 0,05 Grm. führt unter Stillstand der Respiration und des Herzens zum Tod. Wenige Minuten fortgesetzte Compressio thoracis und künstliche Athmung führen indessen Wiederbelebung herbei.

Aus den mitgetheilten Säugethierversuchen ergibt sich unzweideutig die Giftigkeit des Staphysagrins auch für diese Thierklasse. Doch sieht man, dass erheblich grössere Dosen als vom Delphinin zur Tödtung von Thieren erforderlich sind. Hunde bedürfen 0,2—0,3, Katzen 0,1—0,2 Grm. bei subcutaner Anwendung; das Kaninchen erlag schon nach Injection von 0,03 Grm. Der Tod ist auch hier wie bei der Delphininvergiftung entschieden ein asphyktischer, und die Störungen der Respiration bilden die hervorstechendsten Sym-

ptome der Staphysagrinwirkung. Dagegen fehlen die heftigen Convulsionen der Delphininwirkung; wo solche auftreten, sind sie von kurzer Dauer und wahrscheinlich ausschliesslich durch die Respirationsstörungen bedingt; ebenso fehlt dem Staphysagrin die Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz, welche wir als charakteristisch für das Delphinin erkannten; die während der Staphysagrinvergiftung beobachteten Veränderungen in der Thätigkeit der Circulationsorgane sind wohl nur secundärer Natur und durch die Athmungsstörungen bedingt. Das Herz ist bei durch St. getödteten Thieren stets noch reizbar, zuweilen noch in lebhafter Action vorgefunden worden. Das Staphysagrin scheint ferner die Functionen des Gehirns intact zu lassen; die Thiere reagiren bis kurz vor dem Tode, während mit Delphinin vergiftete in einem komatös-soporösen Zustand sterben.

Durch die angeführten Punkte ist ein unverkennbarer Unterschied in den Wirkungen der beiden Alkaloide gegeben. Wir begnügen uns einstweilen mit diesem Resultate und verschieben die eingehende Analyse der Staphysagrinwirkung bis auf die Zeit, wo die chemische Beschaffenheit dieses Alkaloides genauer ermittelt sein wird. —

Dorpat im December 1875.

---