IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen.

Von

C. G. Santesson,

Privatdocent der Physiologie in Stockholm.

(Mit 9 Abbildungen.)

Einleitung.

Nachdem durch die bekannten Untersuchungen von Claude Bernard und Kölliker die peripherisch lähmende Eigenschaft des amerikanischen Pfeilgiftes Curare entdeckt und dadurch der Begriff „Curarewirkung“ in die pharmakologische Wissenschaft zuerst eingeführt worden war, ist eine grosse Zahl in derselben Richtung wirk-samer Substanzen beschrieben worden.

Um zu einer präzisen Definirung dieser Wirkung zu gelangen, muss man sich zuerst klar machen, dass die Endorgane der motorischen Nerven empfindliche Gebilde sind, welche durch den Einfluss verschiedener, auf den Organismus wirkenden Agentien in Mitleiden-schaft gezogen werden können: 1. Sie können, wie z. B. unter der Einwirkung von Curare, vor anderen Organen direct angegriffen und gelähmt werden; 2. sie können auch, wie z. B. durch Veratrin, fast gleichzeitig mit der Muskelsubstanz verändert und zuletzt un-reizbar gemacht werden, wobei die Nervenendwirkung an sich kaum nachgewiesen werden kann; 3. sie können durch tiefgreifende Stö-rung der Circulation und der allgemeinen Ernährung geschädigt werden, und weil sie im Allgemeinen empfindlicher sind als die Muskelsubstanz, wird die indirecte Muskelreizbarkeit früher aufge-hoben als die directe; 4. sie können möglicher Weise nach Lähmung des Centralnervensystems in Zusammenhang mit einem die Nerven-stämme entlang fortschreitenden Vorgang des Absterbens gelähmt werden u. s. w.

Nur die erste Art der Wirkung, wenn man annehmen muss, dass sich dieselbe auf die motorischen Nervenendigungen direct erstreckt, ohne gleichzeitig weder die Nervenstämme noch die Muskelsubstanz in höherem Maasse zu verändern, wird als specifische Nervenendwirkung bezeichnet. Oft ist es aber sehr schwierig zu entscheiden, ob — bei gleichzeitiger Affection von Muskeln, Circulationsorganen oder Centralnervensystem — eine specifische Nervenendwirkung besteht und in wie weit sie als eine primäre und directe oder als eine secundäre Giftwirkung aufzufassen ist.

Es kommt aber auch nicht selten vor, dass man mit Substanzen zu thun hat, die thatsächlich die Nervenendwirkung besitzen, welche aber nicht Zeit oder Gelegenheit bekommen, diese Wirkung zu entfalten, weil sie schon früher andere, für die Erhaltung des Lebens nothwendige Organe so in ihren Functionen stören, dass bald der Tod eintritt. Das ist bei höheren Thieren oft der Fall, während bei den Kaltblütern das Leben solchen Insulten gegenüber viel widerstandsfähiger ist, so dass bei den Letztgenannten die Nervenendwirkung viel öfter sich nachweisen lässt. Das Strychnin z. B. oder das Brucin bringen durch Beeinträchtigung der Respiration oder durch allgemeine Erschöpfung nach den Krämpfen die Warmblüter ums Leben, ehe eine periphere Lähmung constatirt werden kann; nur wenn das Leben durch künstliche Respiration länger erhalten wird, lässt sich bei ziemlich grossen Gaben der erwähnten Gifte die peripherisch lähmende Wirkung derselben auch an Warmblütern sicher nachweisen. Beim Frosch dagegen tritt nach einem vorübergehenden Stadium der Reflexsteigerung mit oder ohne Krämpfe die Curarewirkung von Strychnin oder Brucin ohne besondere Maassregeln zu Tage. Mehrere der unter den Curaregiften gezählten Substanzen zeigen daher eigentlich nur an Kaltblütern ihre specifische Wirkung.

Es giebt also, wenn ich so sagen darf, „Nervenendgifte“, die als solche kaum oder gar nicht nachgewiesen werden können. Um diesen scheinbar einen Widerspruch enthaltenden Satz näher zu beleuchten, lässt sich nach Boehm¹⁾ der allgemeine Gesichtspunkt aufstellen, „dass Körper, die überhaupt Protoplasmagifte sind, auf alle physiologischen Formen des Protoplasma — auf die Amöbe ebenso gut wie auf die Hirnganglienzelle oder die Nervenendplatte schädigend einwirken; dass aber die Reaction der verschiedenen Protoplasma-gebilde gegenüber den verschiedenen Giften eine verschiedene ist;

1) Nach einer privaten Mittheilung, woraus ich die folgende Darstellung entlehne, weil ich dafür weder exactere noch mehr umfassende Ausdrücke auffinden kann.

dass also beim höheren Thiere immer diejenigen Protoplasmaformen das Bild der Wirkung bestimmen, welche am feinsten auf das gegebene Protoplasmagift reagiren. Bedingen diese feinen Reactionen schon etwa den Tod, so können natürlich die Folgen der Reaction des Giftes auf andere, weniger für dasselbe empfindliche Protoplasmaformen nicht zur Geltung kommen. Lähmt die erste Reaction der empfindlichsten Zellen das Herz, so kann das Gift nicht weiter genügend im Körper verbreitet werden; werden die Muskeln als die empfindlichsten Protoplasmaegebilde zuerst geschädigt, so ist hinsichtlich der Reaction der Nervenenden nichts zu ermitteln“ u. s. w. Bei dieser Anschauungsweise wird man erwarten können, dass jedes beliebige Protoplasmagift schliesslich auch die Curarewirkung erzeugen wird, wenn es nur möglich ist, dasselbe in den Mengenverhältnissen mit den Nervenenden in Berührung zu bringen, in welchen die letzteren darauf deutlich reagiren. Das ist aber bei vielen Giften nicht möglich, weil sie vorher schon empfindlichere Protoplasmaegebilde, eventuell auch Blut und Muskeln so tief schädigen, dass die Beobachtung der Endplattenreaction keine Schlüsse mehr gestattet. Man wird von diesem Standpunkte aus am besten sagen: Bei gewissen Giften ist die Nervenendwirkung innerhalb möglicher Dosengrenzen zunächst nicht nachweisbar. Durch die Ueberführung solcher Körper in gewisse, nahestehende Verbindungen wird aber unter Umständen „die gewissermaassen unter der Beobachtungsschwelle liegende Intensität der Nervenendwirkung mehr oder weniger weit über dieselbe emporgehoben“.

Wenn wir nach diesen allgemeinen Betrachtungen über den Begriff und das Zustandekommen der Nervenendwirkung die Reihe der curareähnlich wirkenden Substanzen durchmustern, so finden wir darunter zuerst eine ziemlich grosse Zahl natürlicher Pflanzenbasen. Ausser Curarin sind besonders zu erwähnen: Strychnin, Brucin, Atropin, Nicotin, Coniin, Spartein, Lobelin, Gelsemin, die Basen von Aconit. *Lycoctonum* und Aconit. *septentrionale*, Staphysagrin, Ditain, Cytisin u. a. In Bezug auf Nervenendwirkung unsicher sind dagegen besonders Aconitin, Delphinin, Veratrin (und Protoveratrin). Was Aconitin und Delphinin betrifft, scheinen sie (nach Boehm) bei *Rana esculenta* keine peripherische Lähmung hervorzurufen; beim Delphinin tritt die curareähnliche Wirkung bei *Rana temporaria* eine gute Weile nach der centralen Lähmung hervor, wahrscheinlich bedingt durch „ein mehr oder weniger rasches Absterben des Nerven nach vorausgegangener Lähmung der motorischen Centralorgane“ (Boehm). Bei

Veratin und Protoveratrin ist eine mögliche Nervenendwirkung unter allen Umständen der directen Muskelwirkung gegenüber eine Nebensache, die sich nur mit Schwierigkeit oder unsicher für sich nachweisen lässt.

Einigen weniger bekannten Pflanzenbasen, z. B. den Boragineengiften, schliesst sich dann eine Reihe besonders in chemischer Beziehung noch weniger erforschter Körper an, welche meistens aus dem Thierreiche stammen.

Weiter folgen dann das Pyridin und ihre Homologen sowie das Chinolin. Dass schon diese einfachen tertiären Basen die Nervenendwirkung besitzen, ist besonders darum von Interesse, weil fast alle die mehr complicirten Alkaloide, deren chemische Constitution nur einigermaassen erforscht ist, als Derivate des Pyridius oder Chinolins zu betrachten sind. Darin, dass sie einen Pyridin- oder Chinolinkern enthalten, liegt vielleicht zum Theil die Erklärung dafür, dass ein peripherisch lähmender Einfluss so vielen von den natürlichen Pflanzenbasen zukommt. Durch gewisse Verbindungen, wie z. B. durch die Alkylierung, lässt sich die Nervenendwirkung in den Vordergrund stellen, was eben dadurch möglich wird, dass sie dem Alkaloidmolecül an sich schon zukommt.

Von besonderem Interesse in Bezug auf das Verhältniss zwischen Constitution und Wirkung sind die von Gürber¹⁾ näher untersuchten Lupetidine. Das eintretende Alkoholradical ist bei diesen Verbindungen für die Stärke der Wirkung in hohem Grade maassgebend, und für die niederen Glieder (Lupetidin, Copellidin, Parpevolin und Propyllupetidin) steigt die Intensität der Wirkung, welche hauptsächlich eine peripherisch lähmende ist, den Moleculargewichten proportional, in der Art, dass, wenn die Moleculargewichte in arithmetischer Progression anwachsen, die Wirkungsintensitäten in geometrischer Progression zunehmen.

Ferner kommt die Nervenendwirkung noch einer Anzahl von einfacher gebauten Körpern, meistens Ammoniumverbindungen, zu. Unter diesen finden wir zuerst einige einfache Ammoniumsalze, dann eine Reihe von Platinammoniumverbindungen. Auch an den letztgenannten ist ein gesetzmässiges Verhältniss zwischen Constitution und Wirkung nachgewiesen (F. Hofmeister).²⁾ Aus einer näheren Untersuchung dieser Verbindungen geht nämlich hervor, „dass eine Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen inner-

1) Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtheil. 1890. S. 401—477; vgl. auch J. Gaule, Centralbl. f. Physiol. 1888. Nr. 15.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVI (1883). S. 393—439.

halb des Molecüls ein immer stärkeres Hervortreten einer curare-ähnlichen Wirkung zur Folge hat, während die Art der Bindung innerhalb des Molecüls, sowie der Umstand, ob das Platin in demselben als zwei- oder vierwerthig fungirt, für die toxische Wirkung ohne Belang ist“.

Weiter folgt eine Reihe mehr oder weniger complicirter Salze oder Hydrate von Alkylammoniumverbindungen (vgl. besonders Brunton und Cash).¹⁾ Unter diesen zeigen die Jodide die kräftigsten Nervenendwirkungen; sie greifen aber auch die Muskelsubstanz ziemlich stark an. Die einfachen Methyl-, Aethyl- und Amylammoniumsalze sind stärkere Curaregifte — besonders die erstgenannten — als Di- und Trimethyl- u. s. w. Verbindungen; die Tetra-methyl- und Aethyljodide dagegen besitzen die grösste Intensität der Nervenendwirkung.

An die erwähnten Gruppen schliessen sich auch einige analog gebaute Substanzen an, worin der Stickstoff von Phosphor, Arsenik oder Antimon so zu sagen ersetzt ist. Der Umstand, dass diese Körper Curarewirkung zeigen, beweist, dass diese Wirkung nicht etwa von dem in gewissen Bindungen vorkommenden Stickstoff abhängt. Es scheint vielmehr, wie ich bald etwas mehr auseinanderzusetzen werde, die Bindungsart an sich von Bedeutung zu sein.

Zu den mit der Nervenendwirkung ausgestatteten Ammoniumbasen gehören auch das Cholin und das noch viel stärker wirkende künstliche Muscarin, während die peripherisch lähmende Wirkung des natürlichen Muscarins wenigstens sehr fraglich ist.

Die Alkylsubstitutionsproducte der natürlichen Pflanzenbasen zeigen sämmtlich stärkere peripherisch lähmende Wirkung, als die entsprechenden Stammbasen; und mehrere von ihnen — wie Methyl-Chinin, Methyl-Chinidin, Methyl- und Amyl-Cinchonin, Methyl-Morphin (-Codein und -Thebain) — sind ausgesprochene Nervenendgifte, während die betreffenden Stammalkaloide auch in tödtlichen Gaben keine Curarewirkung erkennen lassen. Die Alkylierung hebt in diesen Fällen die Intensität der peripherisch lähmenden Wirkung über die Beobachtungsschwelle empor. Wie es schon Tillie²⁾ auseinandergesetzt hat, wird jedoch durch die Alkylierung zu den dynamischen Grundeigenschaften der betreffenden Körper nichts Neues hinzugefügt; es tritt nur eine Verschiebung der Intensität der verschiedenen Wirkungen hervor.

Die Unabhängigkeit der Nervenendwirkung vom Stickstoff geht

1) Proceedings of the Roy. Soc. of London 1883. Vol. XXXV. p. 324—328.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII (1890). S. 21.

noch klarer daraus hervor, dass auch Campher (und Andromedotoxin) zu den Nervenendgiften gehört. Andererseits zeigt die grosse Zahl der curareähnlich wirkenden Ammoniumverbindungen der Fettreihe, dass auch das Vorhandensein eines „Rings“ im Molekül nicht eine nothwendige Bedingung ist.

Nach dieser Durchmusterung der Liste der curareähnlich wirkenden Substanzen fragt es sich, ob überhaupt Schlüsse über die Bedeutung der chemischen Constitution der besprochenen Körper für ihre Nervenendwirkung sich ziehen lassen. Ausser den erwähnten Andeutungen lässt sich in dieser Beziehung nur Eines mit grösserer Bestimmtheit aussprechen. Boehm hebt hervor¹⁾, dass die quaternären Basen der Fettreihe und der aromatischen Reihe ausnahmslos die Nervenendwirkung zeigen, während die einfachen tertiären Amine und auch manche tertiären Pflanzenalkaloide sie nicht erkennen lassen. Es ist also wahrscheinlich, „dass unter den Bedingungen der chemischen Structur, welche eine intensive Nervenendwirkung hervorbringen, die quaternäre Bindung des Stickstoffs eine ist“.

Eine solche Bindung kommt aber nur einer gewissen Anzahl der Curaregifte zu. Die übrigen Verbindungen, worunter wir secundären und tertiären Aminen, stickstofffreien Körpern (Campher) u. s. w. begegnen, lassen sich auf dem jetzigen Standpunkt unserer Kenntnisse nicht unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen. Es liegt ja auch nichts Unwahrscheinliches darin, dass die Nervenendwirkung unter dem Einflusse verschiedener Atomgruppierungen entstehen kann.

Um in die Frage bezüglich des Zusammenhanges zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung tiefer eindringen zu können, ist es nicht genug, sich durch gewöhnliche, einfache Prüfung mit verschieden grossen Gaben eine allgemeine Vorstellung zu verschaffen, ob ein Gift stark oder schwach wirkt, ob es schnell oder langsam seinen Einfluss geltend macht u. s. w. Man muss die Versuche, wenn möglich, so anstellen, dass man die Stärke der Wirkung für verschiedene, in derselben Richtung wirksame Substanzen genau messen und unter einander vergleichen kann. Dadurch wird es möglich, zu untersuchen, in welchem Maasse die betreffende Wirkung durch bekannte Modificationen der chemischen Constitution vermehrt oder vermindert wird.

1) Private Mittheilung.

Was besonders die curareähnlich wirkenden Körper betrifft, so stösst die Feststellung von bestimmten Maassen für die Intensität ihrer specifischen Wirkung auf eine besondere Schwierigkeit. Die Nervenendwirkung besteht nämlich nicht nur darin, dass die Reizbarkeit der motorischen Nerven bei Prüfung mit einigen Einzelreizen sich herabgesetzt und zuletzt aufgehoben zeigt, sondern auch — wie es Boehm bei seinen Curarinversuchen gefunden hat¹⁾ — darin, dass die Nervenenden vor der definitiven Lähmung „ein Stadium der leichten Erschöpfbarkeit bei noch erhaltener Reizbarkeit“ aufweisen. Und diese gesteigerte Erschöpfbarkeit steht nicht für alle Curaregifte bei entsprechenden Gaben in einem bestimmten Verhältnisse zur Herabsetzung der Erregbarkeit der motorischen Endplatten; vielmehr setzen gewisse Gifte sehr schnell die Erregbarkeit herab, während andere lange Zeit anscheinend die Erregbarkeit unverändert lassen oder mässig herabsetzen und nur die Erschöpfbarkeit mehr oder weniger stark steigern. In der letzterwähnten Art wirkt z. B. nach Poulsson²⁾ das Strychnin auf *Rana temporaria*. Es lässt sich überhaupt bei diesem Thiere die Erregbarkeit der Endplatten mit Strychnin kaum vernichten: der Muskel zuckt bei indirecten Reizen wenigstens einmal; unmittelbar folgende Reize werden vielleicht nicht beantwortet (wegen Erschöpfung); nach einiger Zeit aber sind die Nerven wieder zu einer Reaction fähig.

Hieraus geht hervor, dass man, um die Intensität der Nervenendwirkung eines Körpers zu beurtheilen, nicht nur den Einfluss desselben auf die Erregbarkeit der Nerven, sondern auch seine Einwirkung auf die Erschöpfbarkeit derselben Gebilde untersuchen muss. Eine solche Untersuchung lässt sich mit einem von Boehm zuerst angegebenen und methodisch ausgearbeiteten Verfahren, der Methode der Ermüdungsreihen, ausführen. Watts Eden³⁾ hat schon bei seinen Versuchen über die Muskelwirkung des Protoveratrin nach dieser Methode gearbeitet.

Bei dieser Methode der Ermüdungsreihen spielt natürlich die Zeit, welche nach der Vergiftung bis zum Momente der Ausführung der Ermüdungsreihe verstreicht, eine bedeutende Rolle. Wird die Reihe bald nach der Vergiftung ausgeführt, so sind bei nicht zu grossen Gaben die motorischen Nerven noch ziemlich gut erregbar und werden nicht so schnell erschöpft. Wartet man mit der Prüfung zu lange, so bekommt man gewöhnlich nur eine ganz kurze Reihe kleiner Zuckungen

1) Vgl. die vorhergehende Abhandlung.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI (1890). S. 29—30.

3) Ebenda. Bd. XXIX (1892). S. 454 u. folg.

oder sogar keine Reaction mehr. — Man kann bei der Ausführung von Versuchen dieser Art in verschiedener Weise vorgehen:

1. Man kann mehrere Ermüdungsreihen zu bestimmten, verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung am lebenden, möglichst unversehrten Thiere (Frosch) ausführen. Wenn dabei das Gift nicht die Circulation tiefer stört oder aufhebt, bekommt man durch die ausgeführten Reihen ein vollständiges Bild darüber, wie sich die Wirkung des untersuchten Körpers in Bezug sowohl auf die Erregbarkeit als auf die Erschöpfbarkeit der Nervenenden bei erhaltener Circulation und bei Zufuhr von neuen Giftmengen zum Muskel entwickelt.

2. Man kann auch zu einer bestimmten Zeit nach der Vergiftung das Thier tödten, den Muskel mit seinem Nerven herauspräpariren und eine (oder mit gewissen Pausen mehrere) Ermüdungsreihen aufnehmen.

Das erste Verfahren wäre natürlich, wie schon hervorgehoben, am meisten dazu geeignet, die betreffende Giftwirkung wiederzugeben, ist aber oft mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft. Abgesehen von den durch eventuelle Circulationswirkungen bedingten Fehlerquellen, werden leicht die Ermüdungsreihen durch Bewegungen des Thieres gestört. Auch wenn man den zu reizenden Nerven central von dem Reizpunkte durchschneidet, lassen sich bei Bewegungen des übrigen Thieres Zerrungen des registirenden Muskels nur mit Schwierigkeit verhindern. Durch Zerstörung des Gehirns könnte zwar spontanen Zuckungen, durch Ausbohrung des Rückenmarks auch Reflexbewegungen vorgebeugt werden; jedoch wird dabei leicht die Circulation gestört (durch Blutung, Herabsetzung des Gefäßtonus u. dgl.) und dadurch die Versuchsergebnisse mehr oder weniger getrübt. Wenigstens werden die Versuche bei ungleichem Zustande der Circulationsorgane nicht ganz sicher mit einander vergleichbar sein.

Die zweite Versuchsart giebt eigentlich nur Auskunft darüber, in welchem Zustande die motorischen Nervenenden bei der Tödtung des Thieres — zu einer bestimmten Zeit nach der Vergiftung — sich befanden. So weit sind sie aber zuverlässig und mit einander vergleichbar, vorausgesetzt, dass das Herz nicht schon vor der Präparation gelitten hat. — Nach gewissen Pausen wiederholte Ermüdungsreihen mit dem ausgeschnittenen, circulationslosen Nervmuskelpreparate können natürlich zeigen, ob ein solches Präparat sich noch erholen kann, ob möglicher Weise die Giftwirkung sich darin weiter entwickelt oder sogar wieder zurückgeht u. s. w.

Bei Versuchen dieser Art muss man sich vor einer naheliegenden Fehlerquelle hüten, welche die Vergleichbarkeit der Versuche stören

kann. Wenn man nämlich die Versuchsthiere vor der Ausführung der Ermüdungsreihen (resp. vor der Präparation) vielen ermüdenden Prüfungen der Motilität, der Reflexe u. dgl. unterwirft, werden die motorischen Nervenenden schon dabei mehr oder weniger ermüdet und das vielleicht bei verschiedenen Versuchen in ungleich hohem Grade. Man muss die Thiere daher in Ruhe lassen oder so wenig wie möglich zu Bewegungen bringen. Bei Versuchen mit Giften, die, wie z. B. Strychnin, an sich zu Krämpfen führen, empfiehlt es sich, den N. ischiadicus schon vor der Vergiftung zu durchschneiden, wenn man nicht gerade den Einfluss der Krämpfe oder die Erholung des durch die Krämpfe ermüdeten Präparates besonders untersuchen will.

Zur Prüfung der Methode und zur Gewinnung einer Basis für weitere Untersuchungen erschien es zweckmässig, die Versuche mit den einfachsten tertiären Basen der aromatischen Reihe, Pyridin, Chinolin und einigen ihnen nahestehenden Körpern, die ja den Constitutionsformeln der allermeisten Alkaloide zu Grunde liegen, zu beginnen.

Unter den Fragen, welche bei einer solchen Untersuchung sich zur Beantwortung darbieten, sind besonders folgende zu bemerken:

1. In welchem Maasse wird die Nervenendwirkung der tertiären Basen (Pyridin, Chinolin u. s. w.) durch Ueberführung in die quaternären Basen gesteigert?

2. In welchem Maassverhältnisse unterscheiden sich die quaternären Derivate (z. B. die Methylverbindungen) verschiedener tertiärer Basen (Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Thallin u. s. w.) in ihrer Wirkungsintensität von einander?

Um die letzte dieser beiden Fragen etwas näher zu beleuchten, habe ich auf Vorschlag von Professor Boehm im pharmakologischen Institut zu Leipzig die nachstehend zu beschreibenden Versuche ausgeführt.

Es wäre natürlich hier eine ganze Reihe einfach gebauter Körper zu untersuchen; ich habe aber bis jetzt nur mit den Methylderivaten von Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Thallin zu arbeiten Gelegenheit gehabt. Das Thallin ist als Beispiel eines hydrirten Chinolinabkömmlings gewählt.

Die zu den Versuchen dienenden chemischen Präparate sind von mir selbst aus Pyridin, Chinolin und Isochinolin durch Behandlung mit Jodmethyl in bekannter Weise dargestellt worden. Die zunächst resultirenden Jodide führte ich durch Behandlung mit Chlorsilber in die Chloride über. Das Dimethylthallinchlorid stellte ich nach dem

von Skraup¹⁾ angegebenen Verfahren aus käuflichem Thallinsulfat dar. Thallin ist bekanntlich im Benzolkern hydrirtes Methoxychinolin. In dem bei Einwirkung von Jodmethyl neben tertiärem Methylthallin entstehenden Dimethylthallin ist ausser der an das N-Atom tretenden Methylgruppe noch eines der acht Wasserstoffatome des hydrirten Benzolkerns durch CH₃ ersetzt.

Bezüglich der bei den Versuchen verwendeten Apparate kann auf die von Boehm gegebene ausführliche Beschreibung verwiesen werden. Als Myograph diente ein von Tigerstedt²⁾ beschriebener und angewandter Apparat mit leichtem Holzhebel. Die Zuckungen wurden 3,2 mal vergrössert. In den Versuchstabellen sind die Zuckungshöhen immer unreducirt, d. h. 3,2 mal zu gross aufgeführt. Die Belastung war möglichst isotonisch angebracht und betrug im Angriffspunkte des Muskels nur 2,13 g. Es wurde stets darauf geachtet, dass der Hebel frei von dem Muskel getragen wurde und nicht etwa während der Ruhe des Muskels auf einer Stütze lehnte; denn wenn der Muskel — was mehrmals geschah — sich während der Reihe dehnte, wäre in dem letztgenannten Falle Ueberlastung eingetreten, wobei die Dehnung sich nicht hätte nachweisen lassen. Die Ermüdungsreihen wurden an die langsam bewegte Trommel eines Baltzar'schen Kymographion aufgezeichnet.

Die zu den Versuchen benutzten Frösche wurden gewogen und die Giftgaben dem Körpergewicht nach genau abgemessen. Im Allgemeinen wurden 1 proc. Giftlösungen (in 0,7 proc. Kochsalzlösung) benutzt und die bestimmte Menge in der gewöhnlichen Art — vom Munde aus — in den Hals- resp. Bauchlymphsack injicirt. Dann wurden die Symptome der Vergiftung beobachtet (ohne die Thiere mit vielem Manipuliren zu ermüden), die Frösche in allen Ermüdungsversuchen nach 1/2 Stunde decapitirt, der eine M. gastrocnemius und N. ischiadicus herauspräparirt und an den erwähnten Myograph befestigt. Es wurde dann diejenige Reizstärke aufgesucht, welche eben bei Einzelschlägen vom Nerven aus maximale Zuckungen hervorrief, dann eine Ermüdungsreihe bis zur totalen oder nahezu vollständigen Erschöpfung ausgeführt, nachher die directe Muskelreizbarkeit geprüft, eventuell ein paar Ermüdungsreihen mit kurzdauernden tetanischen Reizen vom Nerven, sowie vom Muskel aus gezeichnet. Es wurde dann der Muskel eine Zeit lang in Ruhe gelassen und nachher noch eine oder mehrere solche Reihenfolgen ausgeführt.

1) Monatshefte f. Chemie. Bd. VI. (1885). S. 776.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1885, physiol. Abtheil. Suppl.-Bd. S. 130 u. folg.; siehe auch Fig. 1.

Für die hier untersuchten Gifte reagiren, soweit ich gefunden habe, die motorischen Nervenendplatten der beiden Froscharten, *R. temporaria* und *R. esculenta*, ganz gleich.

Ein unvergifteter Muskel kann, wie mehrere Versuche gezeigt haben, mit der hier beschriebenen Anordnung sowohl bei directer als bei indirecter Reizung etwa 4—6, ja 10 Stunden lang continuirlich arbeiten, ohne vollständig erschöpft zu werden. Zuletzt werden die Zuckungen ziemlich niedrig, halten sich aber so Stunden lang. Als Beispiel mag folgender Versuch angeführt werden.

11. Februar 1893. Normale Temporaria, 11 h. 15 m. Vormittags präparirt. 11 h. 45 m. fing die Ermüdungsreihe an. Jede zweite Secunde wurde mit Oeffnungsinductionsschlägen vom Nerven aus bei 20 cm Rollenabstand gereizt. Die erste Zuckung war 8,7 mm hoch (unreducirt); dann folgte eine „Treppe“, die nach 43 Zuckungen ihr Maximum (9 mm) erreicht hatte. Nach 646 Zuckungen (in 21 Min. 30 Sec.) war die Zuckungshöhe bis zur Hälfte (4,5 mm) reducirt. 5 h. 14 m. Nachmittags — also nach 5 St. 29 Min. (329 Min.) — war der Muskel beinahe erschöpft; er hatte dann etwa 9870 Zuckungen ausgeführt. Während mehrerer Stunden hatten vorher die Zuckungshöhen zwischen 3—2,5 mm geschwankt. Ganz zuletzt waren die Reactionen unregelmässig: die Zuckungshöhen schwankten zwischen Minimum und 1—2 mm.

Die Ermüdungsreihen zeigen ferner gewisse Eigenthümlichkeiten, welche hier zuerst etwas näher beschrieben werden sollen. Wenn man die oberen Enden sämmtlicher zu einer Reihe gehörenden Zuckungen durch eine Linie verbindet, so erhält man eine Curve, welche ich hier als „Ermüdungscurve“ bezeichnen will. Normal verläuft diese Curve, anfangs wenigstens, nach oben convex, und das meistens dadurch, dass die Zuckungshöhen zuerst continuirlich zunehmen, eine „Treppe“ (Bowditch, Tiegel u. A.) bildend. Nachdem die „Treppe“ ihr Culmen erreicht hat, nehmen die Zuckungshöhen gewöhnlich zuerst langsam, dann eine Weile schneller, zuletzt wieder langsamer ab (s. Fig. 1 A). Oft, besonders wenn die motorischen Nervenendigungen etwas stärker angegriffen sind, verläuft die „Ermüdungscurve“ durchweg nach oben concav, die Zuckungshöhen nehmen besonders anfangs schnell ab und nähern sich dann mehr allmählich ihrem Minimum (Fig. 2 B). Endlich giebt es auch „Ermüdungscurven“, die annähernd geradlinig bis zum Minimum verlaufen.

Um einen Anhaltspunkt darüber zu geben, wie schnell die „Ermüdungscurve“ herabfällt, wird in den Versuchstabellen immer besonders angegeben, nach wie vielen Zuckungen (und nach welcher Zeit) die Zuckungshöhen bis zur Hälfte der Maximalhöhe abgenommen

haben. Wenn man diese Angaben mit der Gesamtzahl der Zuckungen (und mit der Dauer der ganzen Reihe) zusammenstellt, bekommt man von dem Verlaufe der Ermüdungsreihe eine gewisse Vorstellung.

Fig. 1.

A Normal verlaufende Ermüdungscurve mit „Treppe“, nachher zuerst langsam, dann schneller, endlich wieder langsamer abnehmenden Zuckungshöhen; aus Vers. VIII, 1 mit Methylisochinolinchlorid, 0,83 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand.

Fig. 2.

B Nach oben concav herabsinkende Ermüdungscurve; Vers. VIII, 2 mitMethylpyridinchlorid, 2,7 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand.

Mehrmals zeigte der Anfang der Ermüdungsreihe einen eigenthümlichen Verlauf, welchen Boehm (nach mündlicher Mittheilung) schon beobachtet und mit dem Namen „Haken“ bezeichnet hat. So viel ich weiss, ist diese Erscheinung vorher nicht beschrieben oder abgebildet worden. Sie besteht darin, dass z. B., wie Fig. 3 C, D und E zeigen, die zweite Zuckung einer Reihe niedriger ist, als die erste,

die dritte und vierte vielleicht noch niedriger, wonach eine Zunahme der Zuckungshöhen beginnt und in eine „Treppe“ übergeht.

Fig. 3.

C, D und E „Haken“; C und D aus Vers. VII, 2 und 3, Methylpyridinchlorid, 6,5 eg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 7 cm Rollenabstand; E aus Vers. XXX, Dimethylthallinchlorid, 0,25 eg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 18 cm Rollenabstand.

Fig. 4.

F, G und H „Dehnung“ (nebst „Haken“); G und H aus Vers. IX, 2 und 3; Methylpyridinchlorid, 2,75 eg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 20 cm Rollenabstand; H aus einem nicht publizierten Versuche.

Bisweilen ist die Bodenlinie der Reihe vollkommen geradlinig und horizontal; unter Umständen sinkt aber auch diese Linie etwas, eine „Dehnung“ des Muskels zeigend (Fig. 4 F, G und H). Ganz abgesehen

von dieser Dehnung zeigen aber dabei gewöhnlich die ersten Zuckungen die für den „Haken“ charakteristischen Höhenverhältnisse. „Dehnung“ kommt übrigens auch ohne „Haken“ vor. Eine Erklärung dieser Erscheinungen, welche ich übrigens nur an vergifteten Präparaten beobachtet habe, ist mir nicht bekannt.

Auch Contractur ist bei den folgenden Versuchen oft vorgekommen. Bei Einzelreizen trat sie nur ausnahmsweise hervor und war niemals bedeutend, wurde aber sowohl bei indirecter als bei directer Reizung des Muskels beobachtet. Bei tetanischer Reizung (Reihen von rhythmischen, kurzen Tetani) vom Nerven aus kam dagegen Contractur sehr oft vor und war bisweilen recht bedeutend; constant und am stärksten — unter Umständen wirklich colossal — trat sie bei directer tetanischer Muskelreizung hervor. Die vom Nerven aus bei tetanischen Reizen hervorgebrachte Contractur zeigte eine Eigenthümlichkeit, welche derjenigen nach directer Muskelreizung nicht zukam: Wenn man nämlich kurz nach dem Aufhören der tetanischen Reizungen des Nerven, während noch eine gehörige Contractur bestand, einige Einzelschläge von genügender Stärke direct durch den Muskel sandte, sank die Contracturlinie plötzlich nach unten, um nach einigen Zuckungen der Abscissenlinie nahe zu treten (Fig. 5 I und K, α und β). Einzelschläge durch den Nerven hatten nicht diesen Erfolg. Die durch Tetanisirung des Muskels (direct) entstandene Contractur wurde auch nicht in dieser Art beeinflusst (Fig. 6 L, α u. β). Endlich trat bei indirecter, tetanischer Reizung (immer noch mit Reihen von rhythmischen, kurzen Tetani), wenn die motorischen Nervenendplatten stark angegriffen waren, noch eine Art von Contractur hervor, welche eine kurze Erwähnung verdient. Nachdem der Muskel sich einige Male mit schnell abnehmender Intensität zusammengezogen und wieder verlängert hat, während eine Contractur sich ausbildet, hören bald die Verkürzungen und Verlängerungen bei den einzelnen, kurzen (tetanischen) Reizperioden ganz auf, und der Muskel zeichnet nur eine allmählich bis zu einem Maximum aufsteigende „Contracturcurve“, welche nach Aufhören der tetanischen Reizperioden zuerst schnell, dann langsamer gegen die Abscisse herabsinkt (Fig. 7 M, N und O). Zuweilen kommen „reine Contracturcurven“ vor, indem keine normale, schnelle Verkürzungen (und Verlängerungen), sondern nur eine, der gewöhnlichen Contractur entsprechende, allmählich aufsteigende Curve — höchstens im Anfang mit einigen kleinen Zacken oder Wellen versehen — gezeichnet wird (Fig. 1 P, Q und R).¹⁾

1) Die Curven P, Q u. R stammen aus Versuchen mit Brucin, welche in einer späteren Abhandlung beschrieben worden sind; siehe die Beschreibung der Fig. 1.

Auch solche „Contracturcurven“ können durch nachfolgende directe Muskelreize (Einzelschläge) schnell rückgängig gemacht werden (Figur 7 N und O).

Fig. 5.

I und K Contractur bei tetanisirenden Reizen vom Nerven aus (α) geht bei Einzelschlägen direct durch den Muskel (β) schnell zurück; I aus Vers. VI, Methylpyridinchlorid, 6,6 cg auf 50 g Körpergewicht; Nervenreizung, 12 cm, Muskel 0 cm Rollenabstand; K aus einem nicht publicirten Versuche.

Fig. 6.

L Contractur nach directem Tetanisiren des Muskels (α) geht bei Einzelschlägen durch den Muskel (β) nicht zurück; nicht publicirter Versuch.

Unregelmässige Reactionen kommen nicht selten bei übrigens normalen, stark ermüdeten Muskeln vor. Wenn man einen normalen, unermüdeten Muskel mit einer Reihe von sehr schwachen, eben wirksamen Inductionsschlägen reizt, werden auch die Reactionen

leicht unregelmässig, besonders bei Reizung vom Nerven aus, zum Theil vielleicht nur dadurch, weil das Präparat eben an dieser Reizgrenze für ganz kleine, unvermeidliche Schwankungen der Intensität des Reizes sehr empfindlich ist. In einer ganz analogen Stellung befindet sich der stark ermüdete Muskel den früher maximalen Reizen

Fig. 7.

Fig. 8.

M, N, O, P, Q u. R, "Contracturen" (I und K stellen auch Beispiele von "Contracturen" dar); M, N und O aus Vers. XXI, 3, 6 und 4, Methylschochlochlorid, 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht; Nerv, Tetanus, resp. 10, 9 und 0 cm Rollenabstand; Muskel direct bringt die Contractur schnell zum Schwinden (N und O — β , 10—0 cm Rollenabstand). P, Q und R aus Versuchen mit Bru- cin: P mit 0,2 mg Bru cin auf 50 g Körpergewicht, Tetanus, Nerv, 10 cm Rollenabstand; Q und R mit 0,67 mg Bru cin auf 50 g Körpergewicht, Tetanus, Nerv, 0 cm Rollenabstand.

gegenüber; diese sind jetzt für seinen Erregbarkeitsgrad minimal. Daraus schon erklären sich vielleicht die Unregelmässigkeiten der ermüdeten Muskeln, sowie diejenigen, welche man an vergifteten Muskeln zuweilen schon bald oder sogar von Anfang an beobachtete. Ob noch dazu Unregelmässigkeiten als besondere Zeichen der Ver-

giftung aufraten, ist unter diesen Umständen natürlich schwierig zu entscheiden. Mehrmals wurde beobachtet, dass die unregelmässigen Reactionen so zu sagen wellenförmig verliefen, d. h. dass nach einem oder einigen ganz kleinen Zuckungen einige grössere folgten, um bald nachher wieder kleineren Platz zu machen, und so fort.

Nach diesen Bemerkungen dürften auch die Rubriken und Angaben der Tabellen ohne Weiteres verständlich sein.

Vor den mit jedem Gifte ausgeführten Ermüdungsversuchen werden einige Beobachtungen der allgemeinen Giftwirkungen an Fröschen und an Säugethieren mitgetheilt.

Obgleich diese Untersuchung an sich nicht ganz abgeschlossen ist, weil dazu eigentlich ein Vergleich der Nervenendwirkung der einfachen Basen mit derjenigen der Methylverbindungen gehörte, mag, da es mir wahrscheinlich in der nächsten Zeit nicht möglich wird, diese Versuche zum Abschluss zu bringen, das schon vorhandene Material nach dieser weitläufigen Einleitung so, wie es vorliegt, mitgetheilt werden.

A) Methylpyridinchlorid.

Bei der einfachen Beobachtung zeigten sich beim Frosch Gaben von 5 und 8 mg überhaupt unwirksam. Bei 1—1,5 cg traten die ersten Vergiftungserscheinungen hervor: das Thier zeigte anfangs eine gewisse Unruhe, schnelles Athmen, Oeffnen des Maules, Wischen der Schnauze, lebhafte Sprünge oder Rückwärtsgehen (Schmerzäusserungen?). Nach einigen Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde traten statt dessen Schwäche, Schläffheit der Bewegungen und ein charakteristisches Zappeln, welches bei der Entwicklung der Curarelähmung oft beobachtet wird, hervor. Erholung tritt nach 6—24 Stunden ein. Ueber die Wirkung einer grösseren Gabe giebt folgender Versuch Aufschluss.

Versuch I. 24. Januar 1893. Mittelgrosse Temporaria; 4 h. 12 m. 5 cg Methylpyridinchlorid (5 proc. Lösung) in den Bauchlymphsack. Zuerst Unruhe, wie oben beschrieben. Nach 3—4 Min. beginnende Schwäche, zappelnde Bewegungen, Schläffheit; verträgt Rückenlage; springt immer schlechter; athmet; ist noch reflexerregbar.

4 h. 45 m. Schlaffer, springt nicht mehr. Reflexe herabgesetzt, aber noch vorhanden; athmet nur reflectorisch nach Reizen. Herz schlägt kräftig (von aussen sichtbar), 32 Schläge in der Minute.

5 h. 30 m. Vom Rückenmark und vom N. ischiadicus aus (percutan) nur schwache (oder keine) Reactionen; directe Muskelreaction kräftig.

25. Januar. 10 h. Vormittags. Hat sich anscheinend etwas erholt. 26. Januar. Wie gestern. 27. Januar. Schlaffer, sehr wenig beweglich. 28. und 29. Januar. Unverändert. 30. Januar. Todt und starr.

Die Lähmung wurde in diesem Falle nicht vollständig; dass sie zum Theil eine periphere Ursache hatte, zeigte die elektrische Prüfung. Der Tod erfolgte in 5—6 Tagen. Die minimale Letaldosis liegt wahrscheinlich um 5 cg oder etwas niedriger. — Eine vollständige Curarewirkung zeigt folgender Versuch:

Versuch II. 2. Februar 1893. Kleine Temporaria. 11 h. 32 m. 10 cg Methylpyridinchlorid. 3 Min. später gelähmt; Athmung steht still; nur bei sehr starker, sensibler Reizung schwache, zappelnde Bewegungen der Extremitäten. 13 Min. nach der Vergiftung total bewegungslos.

12 h. 5 m. Vom Rückenmark und vom N. ischiadicus (percutan) keine Zuckungen.

1 h. 5 m. Lähmung fortwährend vollständig. Herz schlägt gut.

4 h. 30 m. Puls 38 Schläge in der Minute.

3. Februar. Unverändert. Abends todt.

Einen näheren Einblick in den Mechanismus der Wirkung des Methylpyridinchlorids gestattet folgender Versuch:

Versuch III. 30. Jan. 1893. Mittelmässige Temporaria. 11 h. 15 m. Gehirn zerstört.

11 h. 45 m. Unterbindung des linken Oberschenkels mit Ausnahme des N. ischiadicus.

1 h. 5 cg Methylpyridinchlorid in den Halslymphsack.

4 h. 40 m. Circulation gut. Tetanisirende Reizung des Rückenmarks (percutan, bei 7—8 cm Rollenabstand) giebt lebhaft Bewegungen des linken (unvergifteten) Beines, sehr schwache des rechten. Rechter Ischiadicus präparirt; directe Reizung desselben mit tetanisirenden Inductionsschlägen (12—5 cm Rollenabstand) giebt im rechten Gastrocnemius keine Krämpfe, sondern jedesmal nur eine, schwache Zuckung, im linken Gastrocnemius dagegen lebhaft Reflexbewegungen und Krämpfe.

31. Januar. 9 h. 50 m. Bei tetanischer Reizung des Rückenmarks (percutan) keine Bewegung weder des rechten noch des linken Beines; bei Tetanisirung des rechten N. ischiadicus nur ein paar schwache Zuckungen, keine Reflexbewegungen des linken Beines. Tetanisirung des linken Ischiadicus giebt starke Krämpfe. Bei Zerstörung des Rückenmarks keine Zuckungen. Die Vorhöfe des Herzens schlugen noch schnell, die Kammer stand still; todtstarr.

Die Lähmung der motorischen Nervenendplatten stellte sich also früh ein, wenn sie auch nicht ganz vollständig wurde; das Herz schlug dann noch gut, das Rückenmark war noch direct und reflectorisch gut erregbar. Später kam ein Stadium, in welchem das Rückenmark gelähmt und gleichzeitig auch das Herz zum Stillstand gebracht wurde. Da die Vorhöfe noch schlugen, hatte die Kammer wahrscheinlich nicht lange Zeit still gestanden, und die Lähmung des Rückenmarks war also sicherlich nicht — wenigstens nicht allein — von Aufhebung der Circulation bedingt. Das Gift schien den Herzmuskel direct zu

afficiren (schlagende Vorhöfe bei stillstehender, starrer Kammermusculatur).

An Säugethieren wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch IV. 2. Februar 1893. Weisses Albinokaninchen, 2300 g. 11 h. 25 m. 10 cg (10 proc. Lösung) subcutan injicirt. Keine Wirkung.

3. Februar. 11 h. 0,5 g subcutan. Bietet unmittelbar nichts Auffallendes dar.

11 h. 15 m. Unruhe.

11 h. 20—30 m. Sinkt zusammen unter eigenthümlichem, starkem Zittern des ganzen Körpers; versucht vergebens sich aufzurichten. Die Beine weichen aus einander, das Thier schleppt sich nach hinten, der Kopf sinkt herunter unter rhythmischen Bewegungen nach vorn und hinten (Zeichen starker Athemnoth). Allmählich hört das Zittern und die Bewegungen auf, das Thier fällt auf die Seite, Ohren und Schnauze cyanotisch. Die Athmung hört vollständig auf; das Herz schlägt langsam und unregelmässig. Kurz vor dem Tode schwaches Zappeln der Vorderbeine und eine kurzdauernde Streckbewegung (Andeutung zu Erstickungskrämpfen). Todt 11 h. 30 m. 12 h. 10 m. Noch keine Leichenstarre. 1 h. Ausgebildete Starre.

Bei einer Katze, nahe 3 Kilo schwer, bringen 10 cg nur etwas Müdigkeit hervor, 20 cg führen in 4—5 Minuten zu grosser Müdigkeit; nach 15—20 Minuten sind die Extremitäten sehr schwach, die Athmung aber nicht beeinträchtigt. Nach kaum einer Stunde sind die Symptome zum grössten Theil vorüber. — Eine noch grössere Gabe giebt folgendes, charakteristisches Vergiftungsbild:

Versuch V. Dieselbe Katze. 9 h. 51 m. 30 cg subcutan. 9 h. 56 m. Gang etwas taumelnd.

9 h. 57 m. und folg. Fällt auf die Seite. Athmung immer oberflächlicher, unter zunehmender Athemnoth. Nur der Schwanz bewegt sich noch. Pupillen weit, reagiren noch, aber mehr und mehr schwach; Cornealreflex aufgehoben; „Grübchen“ entstehen auf der Cornea nach Berührung. Extremitäten schlaff; zuletzt auch der Schwanz unbeweglich; keine Reaction beim Kneifen. Starker Speichelfluss. Die Athmung steht beinahe still. Höhepunkt der Vergiftung um 10 h. 5—8 m.

10 h. 10 m. Erholung beginnt. Bewegungen des Schwanzes, der Zunge und der Lider. „Grübchen“ schwinden schnell. Athmung sehr schnell, oberflächlich, dann ruhiger, tiefer, normaler. Hebt den Kopf etwas auf.

10 h. 22 m. Setzt sich wieder auf, ist noch eine Zeit ziemlich müde, hat sich nach einer Stunde wieder vollständig erholt.

In dem letzterwähnten Versuche war das Thier dem Tode so nahe, dass man wohl die dabei zugeführte Gabe von 10 cg auf 1 Kilo Körpergewicht als ziemlich zutreffende Minimalletalosis ansehen darf. — Eine nähere Analyse der Symptome gestatten natürlich diese Beobachtungen an Säugern nicht; doch hat wahrscheinlich auch in diesen Fällen eine curareähnliche Lähmung die Hauptrolle gespielt.

Ich gehe jetzt zu den tabellarisch zusammengestellten Ermüdungsversuchen mit Methylpyridinchlorid über. Um die bei den verschiedenen Versuchen gegebenen Dosen mit einander vergleichen zu können, habe ich sie überall auf ein Körpergewicht von 50 g umgerechnet, was man wohl als ein Durchschnittsgewicht eines Frosches betrachten kann. Ich habe ein solches Verfahren zweckmässiger gefunden, als eine Berechnung auf 1 Kilo oder 1 g Körpergewicht, wobei man entweder unförmig grosse oder gar zu kleine Zahlen bekommt.

TABELLE I.

Ermüdungsversuche mit Methylpyridinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in ccg pro 50,0 g Körper- gewicht	Ordnungszahl u. Zeitpunkt d. Ermüdungsreihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesamtzahl der Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl und Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
VI ¹⁾ 10,0	I. 1 h 8 m	21	—	2	2,0	Min.	—
	II. —	4—0	—	7	3,0	"	—
	III. 4 h — m	22	—	8	3,9	"	—
	IV. —	0	—	15	3,3	"	—
	V. —	8	—	39	4,7	1,3	—
	VI. 5 h 8 m	23	—	10	3,0	Min.	—
	VII. —	7,5	—	47	4,6	"	—
VII ²⁾ 5,0	I. 12 h 1 m	10	1 m 40 s	50	2,1	0,1	—
	II. 12 h 10 m	7	2 m	60	3,8	0,5	—
	III. 1 h 3 m	7	4 m	120	5,8	0,5	—
	IV. 3 h 9 m	7	6 m	180	5,9	1,2	100 nach 3 m 20 s
	V. 4 h 3 m	7	8 m	240	5,9	0,9	112 " 3 m 44 s
	VI. 5 h 15 m	7	12 m	360	5,8	0,9	100 " 3 m 20 s
	VII. —	—	—	—	—	—	—
VIII ³⁾ 3,3	I. 12 h 28 m	20	16 m	480	6,9	0,9	168 " 5 m 36 s
	II. 1 h — m	20	9 m	270	6,4	0,8	76 " 2 m 26 s
	III. 3 h 1 m	20	12 m	360	6,2	1,0	168 " 5 m 36 s
	IV. 4 h 3 m	20	12 m	360	5,5	1,0	175 " 5 m 48 s
	V. —	—	—	—	—	—	—
IX ⁴⁾ 2,5	I. 1 h 24 m	20	16 m	480	6,5	1,0	200 " 6 m 40 s
	II. 3 h 4 m	20	10 m	300	6,9	1,5	120 " 4 m
	III. 4 h 43 m	20	17 m	510	7,6	1,2	137 " 4 m 34 s
	IV. 5 h 46 m	20	19 m	570	5,8	1,8	120 " 4 m
	V. —	—	—	—	—	—	—
X ⁵⁾ 1,65	I. 12 h 27 m	20	26 m	780	5,7	Min.	600 " 20 m
	II. 2 h 46 m	20	26 m	780	7,1	0,8	390 " 13 m
	III. 5 h 50 m	20	46 m	1380	3,4	1,8	—
XI ⁶⁾ 0,94	I. 5 h 17 m	20	46 m	1380	9,1	1,6	450 " 15 m

Bemerkungen zu Tabelle I.

1) Versuch VI. 14. März. Mittelgrosse Temporaria, 33 g. Injection von 6,6 ccg 12 h. 23 m. Bald ungeschickte Bewegungen; nach 17 Min. sehr schlaff, nur kleine, zappelnde Bewegungen der Hinterbeine. Nach 37 Min. präparirt. Muskellänge 25 mm. Die meisten Reihen sehr unregelmässig.

2) Versuch VII. 28. Februar. Grosse Esculenta, 65 g. Injection

von 6,5 cg 11 h. 10 m. 11 h. 36 m. sehr schwach, kann noch ein wenig springen und sich umdrehen; nach 30 Min. präparirt.

3) Versuch VIII. 27. Februar. Mittelmässige Temporaria, 40 g. Injection von 2,7 cg 11 h. 33 m. Nach 12 Min. noch kräftige Bewegungen, nach 32 Min. mehr angegriffen; präparirt.

4) Versuch IX. 22. Febr. Mittelmässige Esculenta, 55 g. 11 h. 42 m. Injection von 2,75 cg. Nach 25 Min. schwach, nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 32 mm.

5) Versuch X. 18. Februar. Grosse Esculenta, 65 g. 11 h. 30 m. Injection von 2,15 cg. Nach 15 Min. träge, nach 36 Min. noch etwas schlaffer; präparirt. Muskellänge 30 mm.

6) Versuch XI. 15. Februar. Grosse Esculenta, 75 g. 2 h. 7 m. Injection von 1,5 cg. 43 Min. später keine Vergiftungserscheinungen; nach 50 Min. präparirt. Muskellänge 43 mm. Letztes Drittel der Reihe etwas unregelmässig. Während der letzten 8 Min. keine nachweisbare Abnahme.

Der Discussion der Resultate möchte ich die Mittheilung der Versuche mit den anderen Giften vorausschicken.

B) Methylchinolinchlorid.

Vorversuche an Fröschen.

Versuch XII. 23. Febr. 1893. Kleine Temporaria, 35 g. 5 h. 5 m. Nachmittags Injection von 0,5 cg des Giftes (entspricht 0,7 cg auf 50 g Körpergewicht).

5 h. 20 m. Schlaff, leicht ermüdet, springt schlecht und zieht nachher zappelnd die anfangs ausgestreckten Hinterextremitäten an sich; dreht sich mit Mühe.

6 h. Springt einige Male, ist dann schnell ermüdet und zeigt dieselben Erscheinungen wie oben.

24. Februar. 9 h. 5 m. Hat sich, wie es scheint, völlig erholt.

25. Februar. 5 h. 40 m. Nachmittags. Vollständig gelähmt. Herz freigelegt, schlug einige Male, stand dann still in Diastole. Bei Zerstörung des Rückenmarks Krämpfe.

Dieser Versuch zeigt, dass die spät eintretende Herzwirkung zu der motorischen Schwäche in keiner Beziehung steht.

Versuch XIII. 23. Febr. Mittelmässige Esculenta, 54 g. 4 h. 40 m. Nachmittags Injection von 1,8 cg (entspricht 1,7 cg auf 50 g Körpergewicht). Sofort zu Bewegungen wenig geneigt, hüpfte ungeschickt. Nach ein paar Minuten kann sie sich nicht mehr umdrehen und ist nicht mehr zu Sprüngen zu bringen.

4 h. 50 Min. Beinahe bewegungslos.

5 h. 45 m. N. ischiadicus dext. präparirt, giebt bei tetanisirenden Reizen (26 cm Rollenabstand) noch Reaction; Einzelschläge (von 7 bis 0 cm Rollenabstand) aber keine. Directe Reizbarkeit der Muskeln erhalten. Reizung des Rückenmarks giebt keine Zuckungen, wohl aber Reizung der ausgehenden Nervenwurzeln sogar bei Einzelreizen von 0 cm Rollenabstand.

6 h. 15 m. Bei Zerstörung des Rückenmarks schwache Krämpfe.

Dieser Versuch zeigt, dass die fast vollständige, schnell eintretende Lähmung wenigstens zum Theil eine peripherische, curareähnliche war; er spricht aber nicht dagegen, dass gleichzeitig eine Herabsetzung der Reizbarkeit des Centralnervensystems bestehen kann. Noch ein Versuch mit derselben Gabe an einer Temporaria zeigte dieselben Lähmungserscheinungen; die Herzaction war dabei ziemlich bedeutend verlangsamt, zuletzt auch unregelmässig; Tod durch Herzlähmung (und Starre der Herzmusculatur) folgte aber erst am dritten Tage. Die Lähmung dauerte fort.

Versuche an Säugethieren.

An einer Katze (nahe 3 Kilo schwer) machten 5 und 10 cg Methylchinolinchlorid subcutan keinerlei Erscheinungen.

Versuch XIV. 10. März. Dieselbe Katze. 10 h. 35 m. 20 cg des Giftes subcutan. Nach 2 Min. unter Unruhe zweimaliges Erbrechen. Fortwährend Nausea.

11 h. Geht mit etwas krummen Beinen, ein wenig zitternd, legt sich mehrmals müde auf die Seite. Bei Versuchen, sich gegen die Wand lehnd, auf die Hinterbeine sich emporzurichten, tritt starkes, allgemeines Muskelzittern, sowie Schwäche und Müdigkeit ein. Starke Speichelsecretion.

11 h. 15—20 m. Schwäche gesteigert, Athmung unbehindert. Beim Streicheln des Kopfes Zittern.

Später wiederholtes Erbrechen von Speichel. Die Müdigkeit lässt allmählich nach; Abends ist das Thier wieder munter.

TABELLE II.

Ermüdungsversuche mit Methylchinolinchlorid.

Versuchsnummer und Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl u. Zeit der Ernü- dungsreihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesamtzahl der Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von hal- ber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
XV ¹⁾ 3,3	I. 5 h 36 m	20—17	—	16	2,2	Min.	—
	II. —	10—4	—	26	2,5	"	—
XVI ²⁾ 2,5	I. 12 h 3 m	15	1 m 20 s	40	3,7	"	18 nach 36 s
	II. 12 h 59 m	10	2 m 20 s	70	5,1	"	—
	III. 3 h 49 m	10	5 m 13 s	157	4,8	0,5	75 nach 2 m 30 s
	IV. 4 h 1 m	10	4 m 6 s	123	5,8	0,3	50 " 1 m 40 s
	V. 5 h 7 m	10	4 m 4 s	122	6,0	0,5	54 " 1 m 48 s
	VI. 6 h 15 m	10	5 m 6 s	153	6,0	0,7	67 " 2 m 14 s
XVII ³⁾ 1,7	I. 12 h 29 m	6	11 m	330	4,1	0,1	170 " 5 m 40 s
	II. 1 h 11 m	6	10 m	300	5,6	0,2	200 " 6 m 40 s
XVIII ⁴⁾ 0,83	I. 12 h 16 m	20	14 m 30 s	435	5,4	0,2	206 " 6 m 52 s
	II. 3 h 34 m	20	12 m 40 s	380	5,7	0,4	122 " 4 m 4 s

Bemerkungen zu Tabelle II.

1) Versuch XV. 13. März. Mittलगrosse Temporaria, 35 g. 4 h. 45 m. Injection von 2,33 cg. Nach 30 Min. nahezu vollständig gelähmt; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zucken der Arme. Herz schlägt gut. Reihe II sehr unregelmässig; nachher 0 cm Rollenabstand unwirksam.

2) Versuch XVI. 7. März. Grosse Esculenta, 77 g. 11 h. 10 m. Injection von 3,85 cg. 15 Min. später sehr schwach, kann weder springen noch sich umdrehen, macht indess bei stärkeren Reizen stärkere Bewegungen. Nach 30 Min. nur noch schwache, zitternde Bewegungen; präparirt. Muskellänge 40 mm. Reihe II und IV am Ende unregelmässig mit einzelnen grösseren Zuckungen.

3) Versuch XVII. 6. März. Mittलगrosse Temporaria, 35 g. 11 h. 31 m. Injection von $1\frac{1}{6}$ cg. 14 Min. später schwach, springt nicht, dreht sich ungeschickt. Nach 30 Min.: Arme fast vollständig gelähmt, Beine etwas beweglich, liegt flach auf dem Bauch; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks schwache Krämpfe. Muskellänge 32 mm.

4) Versuch XVIII. 9. März. Kleine Esculenta, 40 g. 11 h. 19 m. Injection von 0,66 cg. Nach 30 Min.: springt lebhaft und dreht sich um, doch mit deutlichem Nachschleppen der Beine; präparirt.

C) *Methylisochinolinchlorid.*

Vorversuche am Frosch.

Versuch XIX. 14. März 1893. Mittलगrosse Esculenta, 48 g. 5 h. 25 m. Injection von 2,4 cg des Giftes (entspricht 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht). Zeigt unmittelbar nichts Bemerkenswerthes.

5 h. 40 m. Kann nicht mehr springen oder sich umdrehen (vordere Extremitäten zu schwach); macht beim Kneifen Abwehrbewegungen mit den Hinterbeinen — ermüdet aber bald; ziemlich schlaff.

5 h. 50—55 m. Vollständig schlaff, nur nach wiederholtem Kneifen kommt dann und wann eine ziemlich grosse und rasche Abwehrbewegung mit den Hinterbeinen zu Stande.

6 h. 30 m. Sehr schwache und zitternde, nur angedeutete Bewegungen nach stärkeren Reizen. Linker Ischiadicus präparirt; Reaction bei Einzelreizen, 8 cm Rollenabstand.

15. März. 10 h. 25—35 m. Anfangs ein paar schwache Bewegungen (nach Reizen), dann reactionslos. Vom linken Ischiadicus zuerst Andeutungen zu Reactionen bei 15 bis 16 cm Rollenabstand, später nur bei 8 bis 10 cm. Rechter Ischiadicus präparirt; Reaction zuerst nur bei 3 bis 4 cm (Einzelschläge), nachher auch bei 10 bis 11 cm.

4 h. 30 m. Nachmittags. Herz todtstarr. Directe Muskelreizbarkeit unbeeinflusst.

Dieser Versuch zeigt eine recht erhebliche Herabsetzung der Reizbarkeit der motorischen Nervenendplatten. Dass diese Gebilde bei der ziemlich grossen Gabe nicht vollständig gelähmt wurden, war vielleicht dadurch bedingt, dass die Circulation früh gelitten hatte.

An einem Säugethier (Katze, nahe 3 Kilo schwer) wurde nur eine Vergiftung mit Erfolg beobachtet. Gaben von 5 und 10 cg riefen nur etwas Speichelfluss hervor.

Versuch XX. 20. März. Katze. 10 h. 1 m. Subcutane Injection von 20 cg Methylisochinolinchlorid. Nach ein paar Minuten Speichelfluss. 10 h. 15—20 m. Unruhe. Schmerz (oder Jucken) an der Injectionsstelle. 10 h. 25 m. Erbrechen von Schleim. 10 h. 35 m. Legt sich mehrmals auf die Seite mit ausgestreckten Beinen.

10 h. 55 m. Wieder Erbrechen; erholt sich bald. Kein Zittern.

Ob die unbedeutende Schwäche, welche hier vorhanden war, von centraler oder peripherischer Natur war, lässt sich wohl nicht entscheiden.

TABELLE III.

Ermüdungsversuche mit Methylisochinolinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl und Zeit der Ermüdungs- reihen	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesamtzahl d. Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von hal- ber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
XXI ¹⁾ 2,5	I. 1 h 9 m	22	—	7	0,2	Min.	—
	II. —	10—5	1 m 28 s	44	3,5	"	—
XXII ²⁾ 1,7	I. 11 h 43 m	8	30 s	15	4,0	"	—
	II. —	6—0	1 m 36 s	48	3,9	"	—
	III. 1 h 5 m	17,5	50 s	25	2	"	—
	IV. 3 h 35 m	18	8 m	240	5,6	0,7	127 nach 4 m 15 s
	V. 5 h 8 m	18	9 m	270	6,2	1,0	137 " 4 m 34 s
XXIII ³⁾ 1,25	I. 12 h 43 m	22	1 m	30	1,1	Min.	—
	II. —	0	9 m	270	4,2	"	—
	III. 3 h 38 m	22	7 m 44 s	232	5,0	1,0	125 " 4 m 10 s
	IV. 5 h 12 m	20	10 m	300	5,9	1,0	142 " 4 m 44 s
XXIV ⁴⁾ 0,83	I. 12 h 33 m	20	7 m 20 s	220	6,1	0,8	140 " 4 m 40 s
	II. 4 h 12 m	20	21 m 14 s	637	6,8	0,8	389 " 13 m
XXV ⁵⁾ 0,625	I. 5 h 24 m	20	51 m	1450	4,8	2,0	425 " 14 m 10 s

Bemerkungen zu Tabelle III.

1) Versuch XXI. 15. März. Kleine Temporaria, 28 g. 12 h. 17 m. Injection von 1,4 cg. 33 Min. später sehr schwach; präparirt. Reihe II sehr unregelmässig; Reactionen nur zwischen 10 bis 5 cm Rollenabstand zu bekommen.

2) Versuch XXII. 16. März. Mittelgrosse Esculenta, 43 g. 10 h. 47 m. Injection von 1,4 cg. Nach 13 Min.: springt ungeschickt; nach 30 Min.: vollständig bewegungslos; präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks Zuckungen in den Armen. Muskellänge 30 mm. Reihe I sehr unregel-

mässig, Reihe II schon ziemlich, die folgenden ganz regelmässig. (Nach der Reihe III einige directe Muskelreize.)

3) Versuch XXIII. 17. März. Kleine Esculenta, 38 g. 11 h. 47 m. Injection von 0,95 cg. 28 Min. später: springt noch und dreht sich sehr ungeschickt um, liegt dann beinahe bewegungslos. Nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 28 mm. Reihe II unregelmässig. (Nach der Reihe II directe Muskelreizung.)

4) Versuch XXIV. 20. März. Mittलगrosse Esculenta, 51 g. 11 h. 21 m. Injection von 0,8 cg. Nach 30 Min.: etwas schwach und ungeschickt; präparirt. Muskellänge 33 mm.

5) Versuch XXV. 21. März. Mittलगrosse Temporaria, 31 g. 4 h. 18 m. Injection von 0,4 cg. Nach 42 Min. nur etwas schleudernde Bewegungen der Beine bei Sprüngen; präparirt. Muskellänge 27 mm. Die letzte Hälfte der Reihe misst zwischen 3 bis 2 mm Zuckungshöhen.

Anhang. Obgleich es nicht mit dieser Untersuchungsreihe unmittelbar zusammenhängt, will ich doch hier erwähnen, dass das (unmethylirte) Isochinolinchlorid (wenigstens in einer Gabe von 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht) eine rein centrale Lähmung ohne Betheiligung der motorischen Nervenendigungen bewirkt. Als Beleg mag folgender Versuch angeführt werden:

Versuch XXVI. 13. März. Grosse Esculenta, 70 g. 5 h. 5 m. Injection von 3,5 cg Isochinolinchlorid. 3 bis 4 Min. später sehr schwach und schlaff. — 5 h. 46 m. Lähmung total. Beide Ischiadici präparirt. 5 h. 55 m. Kräftige Reaction von beiden Ischiadici bei 17—18 cm Rollenabstand (für Einzelreize).

14. März. 9 h. 50 m. Unveränderter Zustand. Reaction für Einzelschläge bei 18—19 cm Rollenabstand.

D) Dimethylthallinchlorid.

Vorversuche.

Versuch XXVII. 29. März. Kleine Temporaria, 20 g. 12 h. 25 m. Injection von 0,2 cg des Giftes (0,5 cg auf 50 g Körpergewicht).

Nach 2 bis 3 Min. sehr schwach und schlaff, liegt flach auf dem Bauche, kann sich nicht aus der Rückenlage umdrehen, zieht noch die Beine an sich, athmet. — Nach 5 bis 6 Min. Athmung nur reflectorisch, übrige Reflexe beinahe aufgehoben, Lähmung fast vollständig; Herz arbeitet gut.

1 h. Lähmung total. — Abends beginnende Erholung.

30. März. Morgens ganz gesund.

Versuch XXVIII. 24. März. Mittलगrosse Esculenta, 46 g. 12 h. Injection von 1,53 cg ($1\frac{2}{3}$ cg auf 50 g Körpergewicht). Nach einigen kräftigen Sprüngen und etwas Zappeln vollständig schlaff und gelähmt; Reflexe sehr abgestumpft und verspätet. Athmet nach einigen Minuten nicht mehr. Herz schlägt gut. Lähmung nach etwa 10 Min. total.

12 h. 35 Min. Von dem einen, frei präparierten N. ischiadicus aus auch mit den stärksten tetanisirenden Reizen keine Zuckungen in dem entsprechenden M. gastrocnemius zu bekommen.

Während der folgenden 2 Tage bleibt die Lähmung fortwährend total. Am 27. März Brustkasten geöffnet; Herz schlug.

Am Säugethier (Katze von etwa 3 Kilo) wurde nur ein einziger Versuch ausgeführt, wobei es sich zeigte, dass 10 cg Dimethylthallinchlorid subcutan keine nennenswerthen Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Dieses Gift wirkte also nicht bedeutend stärker auf Katzen, als die übrigen hier untersuchten Gifte.

TABELLE IV.

Ermüdungsversuche mit Dimethylthallinchlorid.

Versuchsnummer u. Giftdosis in cg pro 50,0 g Körpergewicht	Ordnungszahl u. Zeit d. Ermüdungsreihe	Reizstärke in cm Rollenabstand	Dauer der Reihe in Minuten	Gesamtzahl der Zuckungen	Höhe in mm		Ordnungszahl u. Zeit des Eintritts (nach Minuten) d. Zuckung von halber Maximalhöhe
					der ersten Zuckung	der letzten Zuckung	
XXIX ¹⁾ 0,33	I. 12 h 52 m	5	1 m 38 s	49	2,3	Min.	—
	II. 3 h 13 m	5	2 m 8 s	64	2,8	"	—
	III. 4 h 41 m	5	5 m 50 s	175	4,0	0,7	—
	IV. 6 h 3 m	5	4 m 28 s	134	2,9	1,0	—
XXX ²⁾ 0,25	I. 12 h 57 m	8—7	—	1	0,7	—	—
	II. 3 h 45 m	18	2 m 40 s	80	6,0	Min.	40 nach 1 m 20 s
	III. 4 h 53 m	18	2 m 34 s	77	7,3	"	39 = 1 m 18 s
	IV. 6 h 24 m	18	3 m 16 s	98	7,9	"	54 = 1 m 48 s
XXXI ³⁾ 0,20	I. 1 h 6 m	18	7 m 32 s	226	4,3	0,8	106 = 3 m 32 s
	II. 4 h 10 m	18	10 m 22 s	311	4,9	1,3	168 = 5 m 36 s
	III. 6 h 21 m	18	12 m 4 s	362	5,3	2,0	175 = 5 m 50 s
XXXII ⁴⁾ 0,17	I. 12 h 40 m	18	28 m 48 s	864	6,0	0,8	396 = 13 m 12 s

Bemerkungen zu Tabelle IV.

1) Versuch XXIX. 30. März. Mittelgrosse Temporaria, 31 g. 12 h. 14 m. Injection von 0,2 cg. Nach 9 Min.: Lähmung vollständig, nur das Herz schlägt. 11 Min. nach der Injection präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks ganz schwache Bewegungen der vorderen Extremitäten. Muskellänge 28 mm. Reihen I und II sehr unregelmässig; bei IV die letzte Hälfte der Reihe ziemlich constant.

2) Versuch XXX. 10. April. Grosse Esculenta, 96 g. 11 h. 54 m. Injection von 0,48 cg. Nach 16 Min. schwach; nach 28 Min.: Lähmung beinahe total, nur reflectorische Athmung; Herz schlägt gut. Nach 32 Min. präparirt. Bei Zerstörung des Rückenmarks und Durchschneidung von Nervenzweigen kleine Zuckungen. Muskellänge 36 mm. (Nach der Reihe I einige directe Muskelreize.)

3) Versuch XXXI. 12. April. Kleine Esculenta, 37 g. 11 h. 48 m. Injection von 0,15 cg. Nach 14 Min.: schwach und schlaff. Bewegungen ungeschickt und schleudernd. Nach 31 Min.: Lähmung noch mehr ausgeprägt; Reflexe vorhanden, schnell ermüdend; präparirt. Muskellänge 28 mm. Reihe I und II am Ende etwas unregelmässig.

4) Versuch XXXII. 11. April. Grosse Esculenta, 79 g. 11 h. 47 m. Injection von 0,26 cg. Nach 15 Min.: etwas schlaff, Sprünge und Umdrehungen ungeschickt. Nach 28 Min.: dreht sich nicht mehr um; nach 30 Min. präparirt. Muskellänge 34 mm.

Anhang. Im Anschluss an die Versuche mit Dimethylthallinchlorid mögen auch ein paar Versuche mit (unmethylierter) Thallinsulphat Erwähnung finden.

Versuch XXXIII. 30. April. Mittलगrosse Esculenta, 53 g. 11 h. 26 m. Injection von 1,05 cg Thallinsulphat (1 cg auf 50 g Körpergewicht). — Bewegungen fast sofort ungeschickt, Reflexe bald stark herabgesetzt, die hervorgerufenen Bewegungen jedoch recht kräftig. Athmet nach einigen Minuten nicht mehr. Herz schlägt gut.

11 h. 55 m. Puls verlangsamt (19 in der Min.), sonst wie oben.

1 h. 11 m. Puls 34 in der Min. Athmet einige Male. Reflexe wie oben.

3 h. 5 m. Puls 34; Athmung schnell, etwa 68 in der Min. Reflexe verbessert.

6 h 33 m. Reflexbewegungen lebhaft; kann weder springen noch sich drehen. (Einen Tag nicht beobachtet).

1. April. Morgens ganz gesund.

Versuch XXXIV. 30. März. Kleine Temporaria, 20 g. 10 h. 59 m. Injection von 1 cg Thallinsulphat, (2,5 cg auf 50 g Körpergewicht). Bewegungen fast sofort ungeschickt, die Arme schwach, der ganze Körper schlaff, die Beinbewegungen jedoch nach starken Reizen so kräftig, dass das ganze Thier auf den Boden oder über den Kopf geschleudert wurde. Athmet bald nicht mehr. Halshaut eingezogen (Localwirkung des Giftes?). Reflexe stark herabgesetzt.

11 h. 20 m. Keine Reflexe mehr; Lähmung total.

11 h. 50 m. Der eine N. ischiadicus präparirt. Reaction für einzelne Inductionsschläge bei 20—22 cm Rollenabstand. Das Thier getödtet; Herz arbeitete gut.

Das Thallinsulphat ist nach diesen Versuchen ein ziemlich schnell und kräftig lähmendes Gift. Versuch XXXIV zeigt jedoch, dass wenigstens eine Gabe von 2,5 cg auf 50 g Körpergewicht die motorischen Nervenendplatten gar nicht angreift, also eine rein centrale Lähmung bedingt.

Auch mit Monomethylthallinchlorid habe ich ein paar Versuche angestellt, die jedoch keine ganz klaren Schlüsse gestatten, weil das Gift die Muskelsubstanz selbst anzugreifen schien; es konnte jedenfalls keine Curarewirkung constatirt werden.

Zusammenstellung der Versuche und ihrer Resultate.

Nach der Einleitung ist es die Aufgabe der angewandten Versuchsmethode gewesen, die relative Giftigkeit der untersuchten Körper für die motorischen Nervenendigungen so weit zu ermitteln, dass es möglich wird, dieselbe durch relative Maasse oder Zahlen auszudrücken. Ein Blick auf die Versuchsprotokolle zeigt sofort, dass das Methylpyridinchlorid am wenigsten giftig ist, dann die Chinolinverbindung, weiter die Isochinolinverbindung, und dass das Dimethylthallinchlorid bei Weitem das giftigste ist. Die Chinolin- und Isochinolinpräparate kommen einander ziemlich nahe und stehen der Pyridinverbindung bedeutend näher, als der Thallinverbindung.

Wenn es aber gilt, die relativen Maasse näher anzugeben, stösst man auf Schwierigkeiten zweierlei Art: theils sind die Ergebnisse der verschiedenen Ermüdungsreihen desselben Muskels (zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung) oft sehr wechselnd, theils ist auch das Giftigkeitsverhältniss bei ungleich grossen Gaben (an verschiedenen Präparaten) recht verschieden. Wir müssen diese beiden Factoren, jeden für sich, näher betrachten, um eine richtige und zugleich zweckmässige Berechnungsart ausfinden zu können.

In fast allen Fällen wurde die erste Ermüdungsreihe etwa eine Stunde nach der Vergiftung und $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Tödtung des Thieres ausgeführt. Meistens wurde nachher der Versuch während $4\frac{1}{2}$ —5 Stunden fortgesetzt und noch 3—4 Reihen (oder Gruppen von kurzen Reihen) zu verschiedenen Zeiten ausgeführt. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich dabei das Präparat in der ersten Reihe am leichtesten erschöpfbar, später werden die Reihen immer länger, der Ausdauer des Präparats immer grösser. Nur in einigen Versuchen (VIII, XVII und XVIII) ist im Gegentheil die erste Reihe die längste; im Versuch IX ist die erste Reihe länger als die zweite, aber kürzer als die folgenden. Oft ist der Unterschied ein sehr grosser, und die Erschöpfbarkeit nimmt mit jeder neuen Reihe beträchtlich ab; in einigen Versuchen ist dies zwar in der zweiten und vielleicht in der dritten Reihe der Fall, nachher bleibt aber die Erschöpfbarkeit unverändert.

Wie diese verschiedenen Reactionen der ausgeschnittenen, circulationslosen Präparate zu verschiedenen Zeiten zu erklären sind, ist vorläufig nicht anzugeben. Sie stellen einerseits eine recht eigenthümliche und interessante Erscheinung dar, machen aber andererseits bei der Aufstellung von bestimmten Intensitätsmaassen der Giftwirkung grosse Schwierigkeiten. Soll man unter diesen Umständen die erste Reihe oder irgend eine andere einzelne Reihe oder viel-

leicht die Mittelzahl sämmtlicher Reihen als den richtigsten Ausdruck der vorhandenen Wirkung wählen? Nach dem Gesagten scheint mir das eine Verfahren ungefähr ebenso willkürlich wie das andere. Nimmt man eine Einzelreihe aus jedem Versuche, z. B. die erste, als Maass der Giftwirkung heraus, so kommt es bisweilen vor, dass man in zwei verschiedenen Versuchen mit ungleich grossen Gaben ganz dasselbe Maass für die Wirkungsintensität bekommt (vgl. Versuch VIII und IX: das eine Thier hat 3,3 cg Methylpyridinechlorid auf 50 g Körpergewicht bekommen und ist in der 18. Reihe nach 480 Zuckungen nahezu erschöpft; das andere hat 2,5 cg desselben Giftes auf 50 g Körpergewicht bekommen und ist in der ersten Reihe auch nach 480 Zuckungen nahezu erschöpft). Wenn man aber auf die übrigen Reihen der respectiven Versuche Rücksicht nimmt, werden solche, vielleicht zufällige, aber doch sicher unrichtige Werthe corrigirt. Es scheint also am besten zum Ziel zu führen, wenn man die Mittelzahl der bei jedem Versuche ausgeführten Ermüdungsreihen als Ausdruck für die Wirkungsintensität der beigebrachten Giftgabe betrachtet. Wir werden bald sehen, dass die so gewonnenen Zahlen eine gewisse Gesetzmässigkeit hervortreten lassen.

TABELLE V.

Zusammenstellung der Mittelgesammtzahlen der während der Ermüdungsreihen ausgeführten Zuckungen bei verschieden grossen Giftdosen.

Giftdosis in g auf 50 g Körper- gewicht	Zahl der Zuckungen bis zur Ermüdung mit			
	Pyridin- methylchlorid	Chinolin- methylchlorid	Isochinolin- methylchlorid	Thallindime- thylchlorid
0,1000	18	—	—	—
0,0500	168	—	—	—
0,0330	368	21	—	—
0,0250	465	111	26	—
0,0170	980	315	120	—
0,0125	—	—	208	—
0,0094	1380	—	—	—
0,0083	—	408	429	—
0,0063	—	—	1450	—
(0,0033) ¹⁾	—	—	—	(106) ¹⁾
0,0025	—	—	—	64
0,0020	—	—	—	300
0,0017	—	—	—	864

1) Bei diesem Versuche wurde das Thier schon 11 Min. nach der Injection getödtet; das Ergebniss ist also mit den folgenden nicht vergleichbar.

Noch besser treten die gegenseitigen Verhältnisse der gewonnenen Werthe aus der graphischen Darstellung Fig. 9 hervor.

Fig. 9.

Die Curven stellen den Verlauf der Ermüdbarkeitswerthe bei zunehmenden Giftgaben dar. Die Abscissenzahlen geben die Gift Dosen, auf 50 g Körpergewicht berechnet, an, die Ordinatenwerthe bezeichnen die Zahl der Zuckungen der verschiedenen Reihen bis zur Ermüdung. *a* = Methylpyridinchloridecurve; *b* = Methylchinolinchloridecurve; *c* = Methylisochinolinchloridecurve; *d* = Dimethylthallinchloridecurve.

Aus der Betrachtung der Curven können wir einige Beobachtungen von einem gewissen Interesse gewinnen: 1. Wenn wir von der Curve *b* (Methylchinolinchlorid) absehen, deren niedrigster Punkt offenbar durch irgend einen Fehler zu weit nach links gefallen ist, sehen wir, dass sämtliche Curven gegen einen gemeinsamen Ausgangspunkt bei den allerkleinsten Gaben tendiren; von da aus divergiren sie immer mehr von einander, je grösser die Dosen werden. Die kleinsten überhaupt wirksamen Gaben sind weder absolut, noch — wie ich bald zeigen werde — relativ so besonders weit von einander entfernt. Dies könnte vielleicht Jemandem selbstverständlich erscheinen, ist aber gar nicht so; denn die Curve *a* z. B., welche mit einer Gabe von 0,1 g das Maximum der Giftwirkung erreicht, konnte ebenso gut bei 0,05 g als bei weniger als 0,01 g ihrem Minimum sich nähern.

2. Wenn wir die Curven vom Minimum an (links unten) verfolgen, beobachten wir, dass sie zuerst schnell, dann immer langsamer emporsteigen, woraus hervorgeht, dass bei gleich grosser Steigerung der überhaupt wirksamen Gaben die Intensität der Giftwirkung zuerst schnell (und wie es scheint ziemlich geradlinig, d. h. proportional der Dosenzunahme), dann mehr allmählich anwächst. Die letzten Reste des Functionsvermögens und der Reizbarkeit der untersuchten Gebilde — der peripherischen motorischen Nervenendigungen — halten offenbar der steigenden Giftwirkung gegenüber mit einer gewissen Zäbigkeit aus.

3. Weiter sehen wir, dass die Curven beim Emporsteigen von einander divergiren, zuerst allmählich, dann immer schneller. Die Curve *a* (Methylpyridinchlorid) weicht am meisten von den übrigen ab und schleicht nur ganz allmählich zum Maximum hin; die Curve *d* steigt sehr steil, mit nur geringer Abweichung, fast vertical gegen das Maximum empor. Um die Wirkung des schwachen Giftes von einer minimalen bis zu einer maximalen zu steigern, muss die Gabe desselben sehr viel gesteigert werden; um bei dem stärker wirkenden Körper denselben Effect hervorzubringen, ist nur eine ganz geringe Steigerung der Gabe nöthig. Wie in dieser Beziehung die hier untersuchten Gifte sich verhalten, geht aus folgender Zusammenstellung hervor.

TABELLE VI.

Zunahme der Gaben, welche die Giftwirkung von einer minimalen bis zu einer maximalen steigern.

Gifte	Absoluter Zuwachs in g	Zuwachs im Verhältniss zum Minimum
Methylpyridinchlorid	0,0906	1: 10,6
Methylchininchlorid	0,0247	1: 4,0
Methylisochininchlorid . . .	0,0187	1: 4,0
Dimethylthallinchlorid . . .	0,0016	1: 1,94

Die Zahlen der Tabelle VI sind natürlich nicht ganz genau, weil weder die dem Maximum, noch die dem Minimum der Giftwirkung entsprechenden Gaben ganz exact fixirt worden sind; die Zahlen dienen nur dazu, eine annähernde Vorstellung der bedeutenden Unterschiede zu geben. So sehen wir, dass die Minimalgabe von Methylpyridinchlorid wenigstens verzehnfacht werden muss, um das Maximum der Wirkung hervorzurufen; bei Dimethylthallinchlorid aber genügt dazu etwa die Verdoppelung der Minimaldosis.

4. Nach diesen Auseinandersetzungen (1, 2 u. 3), welche gewissermaassen eine mehr allgemeine, wahrscheinlich für viele derartig wirkende Gifte gültige Bedeutung besitzen, werden wir jetzt nachsehen, in welchem Verhältniss die Wirkungsintensitäten der verschiedenen Gifte zu einander stehen. Eine Uebersicht über diese Frage bekommt man am besten dadurch, dass man mit Hülfe der Curven (Fig. 9) untersucht, bei wie grossen Gaben die verschiedenen Gifte denselben Grad der Wirkung (Ermüdung nach gleich vielen Zuckungen) hervorrufen. Nehmen wir dabei die Werthe eines beliebigen Giftes als Einheit an, so gewinnen wir für die übrigen Zahlen, welche die relative Wirkungsintensität angeben. Die beste Uebersicht würde man dadurch erreichen, dass man die Werthe des stärksten Giftes, des Dimethylthallinchlorids (Curve *d*), als Einheiten zu Grunde legte. Das ist aber hier nicht ganz zweckmässig, weil für dieses Gift namentlich die schwach wirkenden Gaben wenig genau festgestellt worden sind. Ich habe daher zu dem erwähnten Zwecke die Curve des Methylisochinolinchlorids (*c*) als am besten geeignet gewählt. Wie die betreffenden Intensitätsverhältnisse sich gestalten, geht aus folgender Tabelle hervor.

TABELLE VII.

Zusammenstellung der Gaben der verschiedenen Gifte, welche gleich intensive Wirkungen hervorrufen.

Intensitätsgrad der Wirkung	Entsprechende Gaben in g auf 50 g Körpergewicht							
	Methylpyridinchlorid		Methylechinolinchlorid		Methylisochinolinchlorid		Dimethylthallinchlorid	
	absolut (1)	relativ (2)	absolut (3)	relativ (4)	absolut (5)	relativ (6)	absolut (7)	relativ (8)
Maximale Wirkung, sofort Ermüdung.	0,1050	3,82	0,0350	1,27	0,0275	1	(0,0033)	(0,132)
Ermüdung nach 100 Zuckungen	0,0730	3,74	0,0230	1,33	0,0195	1	0,0024	0,123
Ermüdung nach 200 Zuckungen	0,0478	3,68	0,0216	1,66	0,0130	1	0,0020	0,154
Ermüdung nach 300 Zuckungen	0,0387	3,62	0,0177	1,65	0,0107	1	0,0019	0,178
Ermüdung nach 400 Zuckungen	0,0300	3,33	(0,0090)	(1,00)	0,0090	1	0,0018	0,200
Ermüdung nach 600 Zuckungen	0,0228	2,85	—	—	0,0080	1	0,0018	0,225
Ermüdung nach 900 Zuckungen	0,0182	2,43	—	—	0,0075	1	0,0017	0,227
Ermüdung nach 1100 Zuckungen	0,0145	2,07	—	—	0,0070	1	—	—
Ermüdung nach 1400 Zuckungen	0,0090	1,38	—	—	0,0065	1	—	—

Die Zahlen der Tabelle VII, besonders die relativen Werthe, zeigen — wie schon der Verlauf der Curven —, dass bei den verschiedenen Giften für die untersuchten und in der Tabelle aufgeführten Wirkungsintensitäten nicht gleich grosse, relative Gaben herausgekommen sind — das hätte z. B. in der Reihe Nr. 2 constant den Werth 3,82 wie in der Reihe 6 den Werth 1 verlangt. Es nehmen statt dessen diese relativen Werthe mit sinkender Wirkungsintensität allmählich ab. Die Gabe von Methylpyridinchlorid, welche das Maximum der Wirkung hervorgerufen hat, ist 3,82 mal grösser, als die Maximalgabe von Methylisochinolinchlorid; die Dosis des ersten Giftes aber, welche Ermüdung nach 1400 Zuckungen hervorruft, ist nur 1,38 mal grösser, als die entsprechende Dosis des zweiten Giftes u. s. w.

Dagegen tritt es unverkennbar hervor, dass bei den grössten Intensitätsgraden der Wirkung die relativen Werthe der einander entsprechenden Dosen zu einer gewissen Constanz tendiren; und es ist daher sicher nicht unberechtigt, diese Werthe für die Aufstellung von bestimmten Verhältnisszahlen der Wirkungsintensität der untersuchten Gifte zu benutzen. Bis zu den Gaben, welche Ermüdung nach etwa 400 Zuckungen bewirken, lässt sich diese relative Constanz noch erkennen. Wenn wir also aus den vier ersten Werthen jeder der Reihen 2, 4, 6 und 8 (Tabelle VII) die Mittelzahlen entnehmen, bekommen wir folgende Verhältnisse zwischen den kräftig und maximal wirksamen Gaben: 3,72 : 1,48 : 1 : 0,15 oder — wenn wir die Zahlen etwas abrunden — 3,7 : 1,5 : 1 : 0,15.

Je grösser die für denselben Effect erforderlichen Dosen sind, um so schwächer wirken die Gifte. Wenn wir dagegen statt der Verhältnisse der wirksamen Gaben die reciproken Werthe der Wirkungsintensitäten berechnen und dabei die Intensität des schwächsten Giftes als Einheit setzen, bekommen wir folgende Zahlen:

Gifte	Entsprechende Intensitätswerthe
Methylpyridinchlorid	1,00
Methylchinolinchlorid	2,50
Methylisochinolinchlorid	3,75
Dimethylthallinchlorid	25,00

Es ist kaum nöthig, nochmals hervorzuheben, dass diese Zahlen, so gewonnen wie sie sind, nur annäherungsweise richtig sein können. Jedoch scheinen mir die mit verschiedenen Gaben ausgeführten, ziemlich zahlreichen Bestimmungen, welche eine unverkennbare Gesetzmässigkeit der Intensitätscurven hervortreten lassen, dafür zu sprechen, dass die betreffenden Werthe recht vertrauenswerth sein müssen.

Endlich wäre es von Interesse, nachzusehen, ob zwischen den Moleculargewichten der betreffenden Gifte und den Wirkungsintensitäten irgend eine Beziehung besteht. Die Moleculargewichte der hier untersuchten Gifte sind: für Methylpyridinchlorid 129,4, für Methylchinolin- und Methylisochinolinchlorid, welche isomer sind, 179,4 und für Dimethylthallinchlorid 227,4. Diese Zahlen verhalten sich zu einander etwa wie $1:1,4:1,75$ — die Wirkungsintensitäten dagegen wie $1:[2,5:3,75]:25,0$. Hier ist offenbar keine Proportionalität, weder arithmetische, noch geometrische, vorhanden. Der Körper mit dem grössten Moleculargewichte zeigt zwar die stärkste, jener mit dem kleinsten die schwächste Wirkung. Die Unterschiede der Wirkungsintensität stehen aber in keinem Verhältniss zu den Unterschieden der Moleculargrössen. Aus den einfachen Verhältnisszahlen entnehmen wir, dass die Derivate des Chinolins und Isochinolins circa 3 mal so stark wirken, als das Pyridinderivat, während der Thallinabkömmling die Chinolinderivate um das 8 fache, das Pyridinmethylechlorid um das 25 fache an Wirksamkeit übertrifft. Dies deutet darauf hin, dass die Hydrirung — die Ersetzung von Aethylenbindungen durch einfache — eine mächtige Vermehrung der Wirksamkeit des Chinolinkerns mit sich bringt, wofür ja auch die Intensität der Wirkung vieler natürlicher Alkaloide spricht, welche hydrirte Pyridin- resp. Chinolinkerne aufweisen. Es hat sich ferner, wie vorausszusehen war, herausgestellt, dass auch die einfacheren tertiären Basen der Pyridin- und Chinolinreihe durch Ueberführung in quaternäre Ammoniumbasen eine intensive Nervenendwirkung erlangen.

Es wird die Aufgabe fernerer Untersuchungen sein, durch richtige Auswahl der zu prüfenden Körper den Einfluss der Constitution auf die Wirkungsintensität weiter aufzuklären. Durch die vorstehende Arbeit hoffe ich gezeigt zu haben, dass die Nervenendwirkung der leicht darzustellenden quaternären Basen für derartige Untersuchungen ein brauchbares Object ist, und dass die Methode der Ermüdungsreihen, die, wie ich gern zugebe, noch in mancher Hinsicht verbessert werden kann, nicht nur zur quantitativen Bestimmung der Wirkung sich eignet, sondern auch über den Verlauf der Intensitätscurve der Wirkung Aufschluss geben kann.